



**REGIONE
PUGLIA**

**AREA POLITICHE PER LA PROMOZIONE
DELLA SALUTE DELLE PERSONE
E DELLE PARI OPPORTUNITÀ**

**SERVIZIO PROGRAMMAZIONE ASSISTENZA
TERRITORIALE E PREVENZIONE**

Ufficio Politiche del Farmaco e
dell'Emergenza/Urgenza

AOO 152 / 727 del
PROTOCOLLO USCITA

Trasmissione a mezzo fax e
posta elettronica ai sensi
dell'art.47 del D. Lgs n. 82/2005

06 GEN 2015

Alla cortese attenzione:
Direttori Generali delle AA.SS.LL. ed AA.OO.
Rappresentanti legali IRCCS ed EE
(e per il loro tramite alle U.O. di Farmacia Osp.)
Direttori delle Aree Farmac. delle AA.SS.LL.
Ordini dei Medici delle Province
di BA, BT, BR, FG, LE, TA
Rappresentanti delle Org. Sind. MMG e PLS
Ordini dei Farmacisti delle Province
di BA, BR, FG, LE, TA
Federfarma Regionale
Federfarma delle province
di BA, BT, BR, FG, LE, TA
Assofarm Regionale
Loro sedi

Oggetto: trasmissione nota informativa

Si trasmette, in allegato, la seguente nota informativa concordata con le
Autorità Regolatorie Europee e l'Agencia Italiana del Farmaco (AIFA) in
merito ai farmaci contenenti valproato.

Si richiede la massima divulgazione della presente a tutti gli operatori
sanitari interessati.

Cordialmente.

AP/

IL Funzionario
Dott. Francesco Colasuonno

Il Dirigente dell'Ufficio
Dott.ssa Mariangela Lomastro

www.regione.puglia.it

Ufficio Politiche del Farmaco ed Emergenza / Urgenza
Via Gentile, 52 - 70126 Bari - Tel: 080 5404951 - Fax: 080 5409521
mail: f.colasuonno@regione.puglia.it - pec: farmaceutica.regione@pec.rupar.puglia.it

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE
CONCORDATA CON L'AGENZIA EUROPEA DEI MEDICINALI (EMA) E
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

Novembre 2014

Farmaci contenenti valproato: rischio di esiti avversi della gravidanza

Specialità Medicinali contenenti Valproato (sodio valproato, magnesio valproato, acido valproico, semisodio valproato e valpromide): Depamide, Depakin Chrono, Depakin (Sanofi SpA); Acido valproico e sodio valproato EG (EG SpA); Acido Valproico Sandoz (Sandoz SpA); Acido Valproico e Sodio Valproato Ratiopharm (Ratiopharm GmbH); Sodio Valproato Zentiva (Zentiva Italia Srl); Depamag (Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite SpA).

Gentile Dott.ssa/Egregio Dottore,

L'Agencia Europea dei Medicinali e l'AIFA in accordo con i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio desiderano fornirle nuove importanti informazioni e rafforzare le avvertenze relative alla sicurezza dei medicinali correlati al valproato (sodio valproato, magnesio valproato, acido valproico, semisodio valproato e valpromide), a seguito del completamento di una revisione a livello europeo.

Riassunto

- **I bambini esposti al valproato in utero sono ad alto rischio di gravi disordini dello sviluppo (che si verificano in circa il 30-40% dei casi) e/o di malformazioni congenite (in circa il 10% dei casi)**
- **Il valproato non deve essere prescritto alle bambine, alle adolescenti, alle donne in età fertile o in gravidanza, a meno che altri trattamenti abbiano dimostrato di essere inefficaci o non siano tollerati.**
- **Il trattamento con valproato deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nella gestione dell'epilessia o dei disturbi bipolari.**
- **È necessario valutare attentamente i benefici del trattamento con valproato rispetto ai possibili rischi quando si prescrive il valproato per la prima volta, durante i controlli di routine del trattamento, quando le bambine raggiungono l'età della pubertà e quando le donne pianificano una gravidanza.**
- **È necessario garantire che tutte le pazienti di sesso femminile siano informate e abbiano compreso quanto segue:**
 - **i rischi associati all'uso del valproato in gravidanza;**
 - **la necessità di adottare un metodo contraccettivo efficace;**
 - **la necessità di un controllo regolare del trattamento;**
 - **la necessità di una consulenza immediata in caso di pianificazione di una gravidanza e in caso di gravidanza**

Ulteriori informazioni sui problemi di sicurezza e sulle raccomandazioni:

Rischio di esiti anomali della gravidanza

Il valproato è associato a un rischio dose-dipendente di esiti avversi della gravidanza sia quando è assunto da solo che in combinazione con altri farmaci. I dati suggeriscono che il rischio di esiti avversi della gravidanza è maggiore quando

REGIONE PUGLIA
DIREZIONE REGIONALE DELLA SALUTE
DELLE PERSONE E DELLE PARI OPPORTUNITÀ
ASSESSORATO ALLE POLITICHE DELLA SALUTE
Servizio Programmazione Assistenza Territoriale e Prevenzione

Prof. A000151 Data: n°
Assegnato all'Ufficio: **39**
Il Dirigente del Servizio

Ai sensi dell'art. 51/24/190 e s.m.i.
Assegnato a:

il valproato viene assunto per il trattamento dell'epilessia insieme ad altri farmaci che in caso di assunzione di solo valproato.

- Il rischio di malformazioni congenite è circa del 10%, mentre studi su bambini in età prescolare, esposti al valproato in utero evidenziano che circa il 30%-40% manifesta ritardi dello sviluppo precoce, come problemi nel parlare e/o camminare, capacità intellettive basse, difficoltà del linguaggio e problemi di memoria^{1,2,3,4,5}.
- Il quoziente intellettivo (QI) misurato in uno studio su bambini di 6 anni di età, con storia di esposizione al valproato in utero era in media più basso di 7-10 punti rispetto a quello dei bambini esposti ad altri antiepilettici⁶.
- I dati disponibili evidenziano che i bambini esposti al valproato in utero presentano un rischio maggiore di sviluppare disordini dello spettro autistico (circa 3 volte maggiore) e di autismo nell'infanzia (circa 5 volte maggiore), rispetto alla popolazione generale dello studio.
- Alcuni dati limitati suggeriscono che i bambini esposti al valproato in utero sono verosimilmente più inclini a sviluppare sintomi di disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD)^{7,8,9}.

A causa di questi rischi, il valproato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile non deve essere usato per il trattamento dell'epilessia o del disturbo bipolare se non strettamente necessario, ossia in situazioni in cui gli altri trattamenti sono inefficaci o non tollerati.

È necessario valutare attentamente i benefici del trattamento con valproato contro i possibili rischi quando si prescrive il valproato per la prima volta, durante i controlli di routine del trattamento, quando le bambine raggiungono l'età della pubertà e quando le donne pianificano una gravidanza.

Se dovesse decidere di prescrivere valproato a una donna in età fertile, questa dovrà adottare un metodo contraccettivo efficace per tutto il trattamento e dovrà essere informata su tutti i rischi a cui potrebbe essere esposto il feto se dovesse rimanere incinta durante il trattamento con valproato.

Trattamento durante la gravidanza

Se una donna affetta da epilessia o disordine bipolare in trattamento con valproato dovesse pianificare una gravidanza o rimanere incinta, sarà necessario prendere in considerazione trattamenti alternativi.

Se il trattamento con valproato viene proseguito durante la gravidanza:

- È necessario usare il dosaggio minimo efficace e la dose giornaliera deve essere suddivisa in diverse piccole dosi da assumere durante il giorno. L'uso di una formulazione a rilascio prolungato può essere preferibile ad altre forme di trattamento;

¹ Meador K, Reynolds MW, Crean S et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.* 2008; 81 (1):1:13.

² Meador KJ, Penovich P, Baker GA, Pennell PB, Bromfield E, Pack A, Liporace JD, Sam M, Kalayjian LA, Thurman DJ, Moore E, Loring DW; NEAD Study Group. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav.* 2009;15(3):339-43.

³ Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, Baker GA; Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology.* 2008;71(23):1923-4.

⁴ Thomas SV, Sukumaran S, Lukose N, George A, Sarma PS. Intellectual and language functions in children of mothers with epilepsy. *Epilepsia.* 2007 Dec;48(12):2234-40.

⁵ Cummings C, Stewart M, Stevenson M, Morrow J, Nelson J. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011 July;96(7):643-7.

⁶ Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013;12(3):244-52.

⁷ Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA.* 2013; 309(16):1696-703.

⁸ Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, May R, Baker GA, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD study group. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy Behav.* 2013;29(2):308-15.

⁹ Cohen M.J et al. Fetal Antiepileptic Drug Exposure: Motor, Adaptive and Emotional/Behavioural Functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.* 2011; 22(2):240-246

- È necessario avviare un monitoraggio prenatale specialistico al fine di controllare lo sviluppo del feto, compresa la possibilità di difetti del tubo neurale e di altre malformazioni.
- Un supplemento di folati prima della gravidanza può ridurre il rischio di difetti del tubo neurale, comune a tutte le gravidanze. Tuttavia, l'evidenza disponibile non suggerisce che i folati prevengano difetti congeniti o malformazioni indotti dall'esposizione al valproato.

Le informazioni sul prodotto saranno ora aggiornate alla luce dell'attuale conoscenza delle evidenze disponibili e per rendere le informazioni più chiare possibili.

Si raccomanda di segnalare le gravidanze in corso di terapia con valproato nel registro europeo su farmaci antiepilettici e gravidanza (European international Registry of Antiepileptic drugs and Pregnancy, EURAP).

Materiale educativo sarà reso disponibile ai medici e alle pazienti al fine di informare sui rischi associati al valproato nelle bambine, nelle donne in età fertile e nelle donne gravide.

Richiamo alla segnalazione

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta associata all'uso di farmaci contenenti valproato in conformità con i requisiti nazionali tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

Questo farmaco è sottoposto a monitoraggio aggiuntivo.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.

La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.

Punto di contatto dell'azienda

Sanofi SpA, viale Luigi Bodio, 37/B, 20158 – Milano; EG SpA, via Pavia 6, 20136 – Milano; Sandoz SpA, Largo Umberto Boccioni, 1, 21040 - Origgio (Varese); Ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, 89079 Ulm, Germany (concessionario di vendita Teva Italia, via Messina 38, 20154 – Milano); Zentiva Italia Srl, viale Luigi Bodio, 37/B, 20158 – Milano; Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite SpA, viale Shakespeare, 47, 00144 – Roma.

Allegati

Paragrafi rilevanti delle Informazioni sul prodotto che sono stati aggiornati (Annesso I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto).

Paragrafo 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

[...]

<Nome di fantasia> non deve essere usato in bambine, adolescenti, donne in età fertile e donne in gravidanza a meno che gli altri trattamenti siano inefficaci o non tollerati. Le donne in età fertile devono usare una forma di contraccezione efficace durante il trattamento. Nelle donne che stanno pianificando una gravidanza, occorre fare il possibile per passare a un trattamento alternativo appropriato prima del concepimento, se possibile.

Rischio di esposizione in gravidanza legato al valproato

Sia il valproato in monoterapia che il valproato in politerapia sono associati a esiti anomali della gravidanza. I dati disponibili suggeriscono che la politerapia antiepilettica che include il valproato è associata a un maggior rischio di malformazioni congenite rispetto al valproato in monoterapia.

Malformazioni congenite

I dati derivati da una meta-analisi (che includeva registri e studi di coorte) hanno dimostrato che il 10,73% dei figli di donne epilettiche esposte a valproato in monoterapia in gravidanza soffrono di malformazioni congenite (IC al 95%: 8,16 -13,29). Esiste un rischio maggiore di malformazioni importanti rispetto alla popolazione generale, per la quale il rischio è pari a circa il 2-3%. Il rischio dipende dalla dose ma non può essere stabilita una dose soglia al di sotto della quale non esiste alcun rischio.

I dati disponibili dimostrano un'aumentata incidenza di malformazioni maggiori e minori. I tipi di malformazioni più comuni includono difetti del tubo neurale, dismorfismo facciale, labiopalatoschisi, craniostenosi, difetti cardiaci, renali e urogenitali, difetti a carico degli arti (inclusa l'aplasia bilaterale del radio) e anomalie multiple a carico dei vari sistemi dell'organismo.

Disturbi dello sviluppo

I dati hanno dimostrato che l'esposizione a valproato in utero può avere effetti avversi sullo sviluppo mentale e fisico dei bambini esposti. Il rischio sembra dipendere dalla dose ma, in base ai dati disponibili, non può essere stabilita una dose soglia al di sotto della quale non esiste alcun rischio. Il preciso periodo di gestazione a rischio per tali effetti non è certo e la possibilità di rischio nell'intero corso della gravidanza non può essere esclusa.

Gli studi su bambini in età prescolare esposti in utero a valproato dimostrano che fino al 30-40% manifesta ritardi nella fase iniziale dello sviluppo, ad esempio parlare e camminare in ritardo, minori capacità intellettive, scarse capacità di linguaggio (parlare e comprendere) e problemi di memoria.

Il quoziente intellettivo (QI) misurato nei bambini in età scolare (6 anni) con anamnesi positiva per esposizione a valproato in utero era in media inferiore di 7-10 punti rispetto a quello dei bambini esposti ad altri antiepilettici. Sebbene non possa essere escluso il ruolo dei fattori confondenti, vi sono evidenze nei bambini esposti al valproato che il rischio di compromissione intellettiva possa essere indipendente dal QI materno.

Esistono dati limitati sugli esiti a lungo termine.

I dati disponibili dimostrano che i bambini esposti al valproato in utero sono a un rischio aumentato di disturbi dello spettro autistico (di circa tre volte) e di autismo infantile (di circa cinque volte) rispetto alla popolazione generale di studio.

Dati limitati suggeriscono che i bambini esposti al valproato in utero potrebbero avere una maggiore probabilità di sviluppare sintomi del disturbo da deficit di attenzione e iperattività (attention deficit / hyperactivity disorder, ADHD).

Bambine, adolescenti e donne in età fertile (vedere sopra e il paragrafo 4.4)

Se una donna desidera pianificare una gravidanza

- Durante la gravidanza, le crisi tonico-cloniche materne e lo stato epilettico con ipossia possono comportare un particolare rischio di decesso per la madre e il feto.
- Nelle donne che stanno pianificando una gravidanza o che sono in gravidanza la terapia a base di valproato deve essere rivalutata
- Nelle donne che stanno pianificando una gravidanza, occorre fare ogni sforzo possibile per passare a un trattamento alternativo appropriato prima del concepimento, se possibile.

La terapia con valproato non deve essere interrotta senza una rivalutazione dei benefici e dei rischi del trattamento con valproato per la paziente da parte di un medico esperto nella gestione

Paragrafo 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

[...]

<Nome di fantasia> non deve essere usato in bambine, adolescenti, donne in età fertile e donne in gravidanza a meno che gli altri trattamenti siano inefficaci o non tollerati. Le donne in età fertile devono usare una forma di contraccezione efficace durante il trattamento. Nelle donne che stanno pianificando una gravidanza, occorre fare il possibile per passare a un trattamento alternativo appropriato prima del concepimento, se possibile.

Rischio di esposizione in gravidanza legato al valproato

Sia il valproato in monoterapia che il valproato in politerapia sono associati a esiti anomali della gravidanza. I dati disponibili suggeriscono che la politerapia antiepilettica che include il valproato è associata a un maggior rischio di malformazioni congenite rispetto al valproato in monoterapia.

Malformazioni congenite

I dati derivati da una meta-analisi (che includeva registri e studi di coorte) hanno dimostrato che il 10,73% dei figli di donne epilettiche esposte a valproato in monoterapia in gravidanza soffrono di malformazioni congenite (IC al 95%: 8,16 -13,29). Esiste un rischio maggiore di malformazioni importanti rispetto alla popolazione generale, per la quale il rischio è pari a circa il 2-3%. Il rischio dipende dalla dose ma non può essere stabilita una dose soglia al di sotto della quale non esiste alcun rischio.

I dati disponibili dimostrano un'augmentata incidenza di malformazioni maggiori e minori. I tipi di malformazioni più comuni includono difetti del tubo neurale, dismorfismo facciale, labiopalatoschisi, craniostenosi, difetti cardiaci, renali e urogenitali, difetti a carico degli arti (inclusa l'aplasia bilaterale del radio) e anomalie multiple a carico dei vari sistemi dell'organismo.

Disturbi dello sviluppo

I dati hanno dimostrato che l'esposizione a valproato in utero può avere effetti avversi sullo sviluppo mentale e fisico dei bambini esposti. Il rischio sembra dipendere dalla dose ma, in base ai dati disponibili, non può essere stabilita una dose soglia al di sotto della quale non esiste alcun rischio. Il preciso periodo di gestazione a rischio per tali effetti non è certo e la possibilità di rischio nell'intero corso della gravidanza non può essere esclusa.

Gli studi su bambini in età prescolare esposti in utero a valproato dimostrano che fino al 30-40% manifesta ritardi nella fase iniziale dello sviluppo, ad esempio parlare e camminare in ritardo, minori capacità intellettive, scarse capacità di linguaggio (parlare e comprendere) e problemi di memoria.

Il quoziente intellettivo (QI) misurato nei bambini in età scolare (6 anni) con anamnesi positiva per esposizione a valproato in utero era in media inferiore di 7-10 punti rispetto a quello dei bambini esposti ad altri antiepilettici. Sebbene non possa essere escluso il ruolo dei fattori confondenti, vi sono evidenze nei bambini esposti al valproato che il rischio di compromissione intellettiva possa essere indipendente dal QI materno.

Esistono dati limitati sugli esiti a lungo termine.

I dati disponibili dimostrano che i bambini esposti al valproato in utero sono a un rischio aumentato di disturbi dello spettro autistico (di circa tre volte) e di autismo infantile (di circa cinque volte) rispetto alla popolazione generale di studio.

Dati limitati suggeriscono che i bambini esposti al valproato in utero potrebbero avere una maggiore probabilità di sviluppare sintomi del disturbo da deficit di attenzione e iperattività (attention deficit / hyperactivity disorder, ADHD).

Bambine, adolescenti e donne in età fertile (vedere sopra e il paragrafo 4.4)

Se una donna desidera pianificare una gravidanza

- Durante la gravidanza, le crisi tonico-cloniche materne e lo stato epilettico con ipossia possono comportare un particolare rischio di decesso per la madre e il feto.
- Nelle donne che stanno pianificando una gravidanza o che sono in gravidanza la terapia a base di valproato deve essere rivalutata
- Nelle donne che stanno pianificando una gravidanza, occorre fare ogni sforzo possibile per passare a un trattamento alternativo appropriato prima del concepimento, se possibile.

La terapia con valproato non deve essere interrotta senza una rivalutazione dei benefici e dei rischi del trattamento con valproato per la paziente da parte di un medico esperto nella gestione

dell'epilessia o del disturbo bipolare. Se, a fronte di un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici, il trattamento con valproato viene continuato durante la gravidanza, si raccomanda di:

- Usare la dose efficace minima e dividere la dose giornaliera di valproato in diverse piccole dosi da assumere nel corso della giornata. L'uso di una formulazione a rilascio prolungato può essere preferibile rispetto al trattamento con altre formulazioni per evitare alti picchi di concentrazioni plasmatiche.
- L'integrazione di acido folico prima della gravidanza potrebbe ridurre il rischio di difetti del tubo neurale comune a tutte le gravidanze. Tuttavia, le prove disponibili non suggeriscono che prevenga i difetti o le malformazioni alla nascita, dovute all'esposizione al valproato.
- Istituire un monitoraggio prenatale specializzato al fine di rilevare la possibile insorgenza di difetti del tubo neurale o altre malformazioni.

Rischi per il neonato

- Molto raramente, sono stati segnalati casi di sindrome emorragica in neonati le cui madri hanno assunto valproato in gravidanza. Tale sindrome emorragica è correlata a trombocitopenia, ipofibrinogenemia e/o a una riduzione di altri fattori della coagulazione. È stata segnalata anche afibrinogenemia che potrebbe essere fatale. Tuttavia, questa sindrome deve essere distinta dalla diminuzione dei fattori della vitamina K indotta da fenobarbital e induttori enzimatici. Di conseguenza, occorre esaminare nei neonati la conta piastrinica, il livello di fibrinogeno plasmatico, i test di coagulazione e i fattori della coagulazione.
- Sono stati segnalati casi di ipoglicemia in neonati le cui madri hanno assunto valproato nel terzo trimestre di gravidanza.
- Sono stati segnalati casi di ipotiroidismo in neonati le cui madri hanno assunto valproato durante la gravidanza.
- Può insorgere sindrome da astinenza (ad es., in particolare, agitazione, irritabilità, ipereccitabilità, nervosismo, ipercinesia, disturbi della tonicità, tremore, convulsioni e disturbi alimentari) in neonati le cui madri hanno assunto valproato nell'ultimo trimestre di gravidanza.

Allattamento

Il valproato viene escreto nel latte umano con una concentrazione che va dall'1% al 10% dei livelli sierici materni. Nei neonati allattati al seno di donne trattate sono stati osservati disturbi ematologici (vedere paragrafo 4.8).

Occorre decidere se interrompere l'allattamento al seno o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con <nome di fantasia> tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Sono stati segnalati amenorrea, ovaio policistico e livelli aumentati di testosterone nelle donne che utilizzano valproato (vedere paragrafo 4.8). La somministrazione di valproato può inoltre compromettere la fertilità negli uomini (vedere paragrafo 4.8). Casi clinici indicano che le disfunzioni della fertilità sono reversibili dopo l'interruzione del trattamento.

[...]

Paragrafo 4.8 Effetti indesiderati

[...]

Malformazioni congenite e disturbi dello sviluppo (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.6).

[...]

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco. Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

FOGLIO ILLUSTRATIVO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

[...]

AVVERTENZA

Il valproato può causare difetti alla nascita e problemi nella fase iniziale dello sviluppo del bambino, se preso durante la gravidanza. Se lei è una donna in età fertile, deve usare un efficace metodo contraccettivo per tutta la durata del trattamento.

Il suo medico discuterà questo con lei, ma lei deve anche seguire i consigli del paragrafo 2 di questo foglio. Informi subito il suo medico se rimane incinta o pensa di poter essere incinta.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

[...]

2

[...]

Cosa deve sapere prima di prendere <nome di fantasia>

Gravidanza, allattamento e fertilità

[...]

Suggerimenti importanti per le donne

- Il valproato può essere dannoso per il feto se assunto da una donna in gravidanza.
- Il valproato comporta un rischio se assunto in gravidanza. Maggiore è la dose, maggiori sono i rischi, tuttavia tutte le dosi espongono ad un rischio.
- Può causare gravi difetti alla nascita e può incidere sullo sviluppo del bambino durante la crescita. I difetti alla nascita che sono stati segnalati includono *spina bifida* (in cui le ossa della colonna vertebrale non si sviluppano in modo adeguato); malformazioni facciali e del cranio; malformazioni del cuore, dei reni, del tratto urinario e degli organi sessuali; difetti a carico degli arti.
- Se assume il valproato in gravidanza, ha un maggior rischio rispetto alle altre donne di avere un bambino con difetti alla nascita che richiedono il trattamento medico. Dal momento che il valproato viene utilizzato da molti anni, è noto che nelle donne che assumono valproato circa 10 neonati su 100 presentano difetti alla nascita, rispetto a 2-3 neonati su 100 per le donne che non sono affette da epilessia.
- Si è stimato che fino al 30-40% dei bambini in età prescolare le cui madri hanno assunto valproato in gravidanza possono avere problemi nella fase iniziale dello sviluppo infantile. I bambini coinvolti possono essere lenti nel camminare e parlare, intellettivamente meno abili rispetto agli altri bambini, nonché avere difficoltà di linguaggio e memoria.
- I disturbi dello spettro autistico vengono diagnosticati con maggiore frequenza nei bambini esposti a valproato e vi sono evidenze che i bambini possono avere una maggiore tendenza a sviluppare i sintomi del disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD).
- Se lei è una donna in età fertile il medico dovrà prescriverle il valproato solo se non risponde ad altre terapie.

<Nome di fantasia> deve essere iniziato e supervisionato da un medico specializzato nel trattamento dell'epilessia o del disturbo bipolare.

[...]

4. Possibili effetti indesiderati

[...]

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco. Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>

Segnalando gli effetti indesiderati si può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

<Nome di fantasia> deve essere iniziato e supervisionato da un medico specializzato nel trattamento dell'epilessia o del disturbo bipolare.

[...]

4. Possibili effetti indesiderati

[...]

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco. Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>

Segnalando gli effetti indesiderati si può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.