

## **Informazioni sul rischio correlato a Valproato usato in pazienti di sesso femminile e in donne in gravidanza.**

## **Contracezione e prevenzione della gravidanza**

**Legga attentamente questa guida prima della prescrizione di valproato a pazienti di sesso femminile.**

**Questa guida costituisce un elemento del “Programma di Prevenzione delle Gravidanze” che costituisce una misura di minimizzazione del rischio ed è finalizzato a ridurre l’esposizione a valproato in gravidanza**

Informazioni sull'uso di valproato possono essere consultate anche on-line all'indirizzo:

<http://www.aifa.gov.it/content/aggiornamento-degli-strumenti-di-minimizzazione-del-rischio-correlato-all%E2%80%99uso-del-valproato->

Si raccomanda che le donne che dovessero restare incinte mentre assumono valproato vengano arruolate nel registro europeo delle gravidanze esposte a farmaci antiepilettici.

(nдр: nella versione precedente “registro europeo su farmaci antiepilettici e gravidanza (European international Registry of Antiepileptic drugs and Pregnancy, EURAP”).

# CONTENUTO

<b>Finalità di questa Guida</b> .....	<b>3</b>
<b>Sommario Operativo</b> .....	<b>4</b>
<b>1. Informazioni sulle malformazioni congenite e disturbi dello sviluppo</b> .....	<b>6</b>
• Malformazioni congenite .....	6
• Disturbi dello sviluppo .....	6
<b>2. Ruolo dei diversi Operatori Sanitari</b> .....	<b>7</b>
<b>3. Condizioni per la prescrizione di valproato: programma di prevenzione della gravidanza</b> .....	<b>9</b>
<b>4. Trattamento di pazienti di sesso femminile con valproato</b> .....	<b>10</b>
• Pazienti di sesso femminile - Prima prescrizione .....	10
• Donne in età fertile che non stanno pianificando una gravidanza .....	12
• Donne in età fertile che stanno pianificando una gravidanza .....	14
• Donne che vanno incontro ad una gravidanza non pianificata .....	16
<b>5. Sostituzione o interruzione di valproato</b> .....	<b>18</b>
• Pazienti con diagnosi di disturbo bipolare .....	18
• Pazienti con diagnosi di epilessia .....	18

# FINALITÀ DI QUESTA GUIDA

Questa Guida, destinata agli Operatori Sanitari, rappresenta uno “Strumento educativo” parte del “**Programma di Prevenzione delle Gravidanze**” relativo a valproato che si rivolge sia agli Operatori Sanitari che alle pazienti.

L'obiettivo è fornire informazioni sul rischio teratogeno associato all'uso di valproato in gravidanza, sulle misure necessarie per minimizzare questo rischio per le pazienti, garantendo che le pazienti abbiano un adeguato livello di comprensione del rischio.

La Guida fornisce informazioni aggiornate relative al rischio di **malformazioni congenite e disturbi dello sviluppo neurologico** in bambini esposti a valproato durante la gravidanza.

La natura dei rischi per bambini esposti a valproato nel corso della gravidanza è la medesima, indipendentemente dall'indicazione per cui valproato è stato prescritto. Per questo, le misure di minimizzazione del rischio descritte in questa Guida si applicano all'uso di valproato, indipendentemente dall'indicazione d'uso.

Gli operatori sanitari a cui la Guida si rivolge, sono (non limitatamente): specialisti coinvolti nel trattamento dell'epilessia e del disturbo bipolare, medici di medicina generale, ginecologi, ostetriche, infermieri e farmacisti.

I materiali educativi relativi a valproato destinati specificamente alle bambine, ragazze e alle donne in età fertile trattate con valproato comprendono:

- Guida per la paziente
- Modulo annuale di accettazione del rischio
- Carta per la paziente.

Utilizzi questa Guida unitamente agli altri materiali destinati alla paziente.

È necessario fornire una copia della “**Guida per la paziente**” a tutte le pazienti di sesso femminile in trattamento con valproato sia bambine e ragazze sia donne in età fertile (o ai loro genitori / tutori legali o chi le accudisce (caregiver) in caso di minori o di pazienti incapaci di prendere una decisione informata).

È necessario usare il “**Modulo Annuale di accettazione del rischio**”, documentandone accuratamente l'uso, all'inizio del trattamento con valproato, nel corso dell'annuale rivalutazione della terapia da parte dello specialista e in caso di ogni gravidanza che dovesse intervenire in corso di terapia.

È necessario fornire una copia della “**Carta per la paziente**” ogni volta che valproato viene dispensato.

In caso di pazienti minorenni o incapaci di prendere una decisione informata, è necessario fornire tutte le Informazioni e le indicazioni relative ai metodi contraccettivi efficaci e sull'uso del valproato in gravidanza ai genitori / tutori legali / caregiver assicurandosi che ne abbiano compreso la rilevanza.

È necessario consultare sempre la versione più aggiornata del Riassunto delle Caratteristiche del prodotto prima di prescrivere valproato.

# SOMMARIO OPERATIVO

Valproato contiene acido valproico che, quando utilizzato in gravidanza, è associato a:

- o Aumentato rischio di malformazioni congenite
- o Aumentato rischio di disturbi dello sviluppo.

## PER SPECIALISTI E MEDICI DI MEDICINA GENERALE\*:

La terapia con valproato deve essere prescritta nelle bambine **solo** nel caso in cui altri trattamenti siano inefficaci o non tollerati.

La gravidanza deve essere esclusa prima dell'inizio del trattamento con valproato. Il trattamento con valproato non deve iniziare in donne fertili in assenza di un test di gravidanza con risultato negativo (cioè test di gravidanza plasmatico), confermato da un operatore sanitario, per escludere un uso in gravidanza non voluto.

Nel caso si decida di trattare una bambina, una adolescente o una donna in età fertile con valproato, la terapia andrà rivalutata regolarmente, e almeno annualmente.

## Pazienti di sesso femminile - prima prescrizione

1. Iniziare il trattamento con valproato solo nel caso in cui non vi siano terapie alternative efficaci,
2. Spiegare alla paziente i rischi correlati all'uso di valproato in gravidanza,
3. Spiegare alla paziente che è obbligatorio utilizzare un metodo contraccettivo efficace, senza interruzione, per tutto il corso del trattamento con valproato,
4. Raccomandare alla paziente di contattarVi immediatamente nel caso in cui pensi di essere o sia effettivamente incinta.

## Donne in età fertile già in trattamento - che non pianifichino una gravidanza

1. Rivalutare, ad ogni visita, se il trattamento con valproato sia ancora appropriato per la paziente,
2. Ricordare alla paziente, ad ogni visita, i rischi correlati all'uso di valproato in gravidanza,
2. Raccomandare alla paziente, ad ogni visita, che è obbligatorio utilizzare un metodo contraccettivo efficace, senza interruzione, per tutto il corso del trattamento con valproato,
4. Raccomandare alla paziente di contattarVi immediatamente nel caso in cui pensi di essere o sia effettivamente incinta.

## **Donne in età fertile in trattamento - che pianifichino una gravidanza**

1. Ricordare alla paziente i rischi correlati all'uso di valproato in gravidanza,
2. Interrompere la terapia con valproato e sostituirla con un trattamento alternativo, se appropriato (vedere sezione 5 di questa Guida),
3. Ricordare alla paziente che sostituire la terapia richiede tempo,
4. Spiegare alla paziente che l'uso della contraccezione potrà cessare solo dopo la completa interruzione dell'impiego di valproato.

## **Donne in stato di gravidanza (gravidanza non pianificata)**

1. **Organizzare un consulto urgente con la paziente,**
2. Spiegare alla paziente il motivo per cui dovrà continuare ad assumere la terapia fino all'appuntamento successivo,
3. Assicurarsi che la paziente e il suo partner abbiano compreso i rischi correlati al valproato e indirizzarli ad una ulteriore consulenza di uno specialista,
4. Interrompere la terapia con valproato e sostituirla con un trattamento alternativo, se appropriato (vedere sezione 5 di questa Guida).

## **GINECOLOGI / OSTETRICHE, INFERMIERI, OPERATORI NEI CONSULTORI\***

1. Fornire consulenza sui metodi contraccettivi e sulla pianificazione di una gravidanza,
2. Spiegare alla paziente i rischi correlati all'uso di valproato in gravidanza,
3. Quando consultati per una gravidanza, indirizzare la paziente e il partner ad uno specialista in diagnosi prenatale per valutazione e consulenza riguardo l'esposizione in gravidanza.

## **FARMACISTI\*:**

1. Consegnare la "Carta per la paziente" ogni volta che si dispensa valproato e assicurarsi che la paziente ne abbia compreso il contenuto
2. Ricordare alla paziente i "messaggi chiave" sulla sicurezza e sulla necessità dell'uso di metodi contraccettivi efficaci;
3. Indicare alla paziente, in caso di pianificazione della gravidanza o in caso di sospetta gravidanza di non interrompere valproato, ma di contattare con urgenza il medico.

\*Dettagli ulteriori si possono trovare nella sezione 2 di questa Guida.

# 1. INFORMAZIONI SU MALFORMAZIONI CONGENITE E DISTURBI DELLO SVILUPPO

Valproato contiene acido valproico, un principio attivo con effetti teratogeni noti, che può causare malformazioni congenite. I dati disponibili hanno anche evidenziato che l'esposizione al valproato in utero può essere associata ad un aumento del rischio di disordini dello sviluppo. Questi rischi vengono brevemente descritti di seguito:

## 1. MALFORMAZIONI CONGENITE

I dati emersi da una metanalisi (che includeva registri e studi di coorte) hanno evidenziato come il dal 10,73% (IC 95%: 8,16 -13,29%) al 10,93% (IC 95%: 8,91 -13,13%)<sup>2</sup>, dei figli di madri epilettiche esposte a monoterapia con valproato durante la gravidanza sia affetto da malformazioni congenite. Questo corrisponde ad un aumentato rischio di malformazioni maggiore rispetto alla popolazione generale per la quale il rischio è uguale al 2-3% circa.<sup>1</sup>

I dati disponibili mostrano che il rischio è dose dipendente. Il rischio è massimo ai dosaggi più elevati (superiori a 1 g al giorno). Sulla base dei dati disponibili non è possibile stabilire una soglia al di sotto della quale non esiste alcun rischio.

I tipi più comuni di malformazione includono difetti del tubo neurale, dismorfismo facciale labiopalatoschisi, craniostenosi, difetti cardiaci, renali e urogenitali, difetti degli arti (inclusa aplasia bilaterale del radio) e molteplici anomalie in diversi sistemi corporei.

## 2. DISORDINI DELLO SVILUPPO

L'esposizione al valproato *in utero* può avere effetti avversi sullo sviluppo mentale e fisico dei bambini esposti. Il rischio sembra essere dose dipendente ma, sulla base dei dati disponibili, non è possibile stabilire una soglia al di sotto della quale non esiste alcun rischio. L'esatto periodo gestazionale a rischio di questi difetti non è certo e la possibilità di un rischio durante tutta la gravidanza non può essere esclusa.

Studi<sup>3-6</sup> condotti su bambini in età prescolare esposti *in utero* al valproato hanno evidenziato che il 30-40% di essi manifesta ritardi dello sviluppo precoce, come ritardo nel parlare e nel camminare, minori capacità intellettive, disturbi del linguaggio (parlare e comprendere) e problemi di memoria.

Il quoziente intellettivo (QI) misurato nei bambini in età scolare (6 anni di età), con storia di esposizione al valproato in utero, in media era più basso di 7-10 punti rispetto a quello dei bambini esposti ad altri antiepilettici<sup>7</sup>. Anche se il ruolo dei fattori di confondimento non può essere escluso, nei bambini esposti al valproato esiste l'evidenza che il rischio di compromissione intellettiva possa essere indipendente dal QI materno.

Esistono dati limitati sui risultati a lungo termine.

I dati disponibili evidenziano che nei bambini esposti al valproato in utero è presente un aumento del rischio di disordini dello spettro autistico (di circa tre volte) e di autismo infantile (di circa cinque volte) rispetto alla popolazione generale dello studio<sup>8</sup>.

Dati limitati suggeriscono che i bambini esposti al valproato in utero possano avere una maggiore probabilità di sviluppare sintomi di disturbo da deficit di attenzione ed iperattività (ADHD)<sup>9</sup>.

## 2. IL RUOLO DI DIVERSI OPERATORI SANITARI\*

### Lo SPECIALISTA:

- Formula la diagnosi;
- Avvia la terapia dopo aver avuto evidenza del risultato negativo di un test di gravidanza (cioè test di gravidanza plasmatico);
- Spiega i rischi di malformazioni congenite e dello sviluppo neurologico con l'uso di valproato durante la gravidanza e a confermarne la comprensione da parte della paziente;
- Consegna la Guida per la paziente
- Fornisce consulenza circa i metodi contraccettivi efficaci e sulla prevenzione della gravidanza;
- Sostituisce ed interrompe la terapia;
- Completa e sottoscrive il "Modulo annuale di accettazione del rischio" insieme alla paziente:
  - o All'avvio della terapia,
  - o Ad ogni visita annuale,
  - o In caso la paziente chieda una consulenza per la pianificazione o in caso di gravidanza non pianificata
- In caso di gravidanza esposta: indirizza ad uno specialista nel monitoraggio della gravidanza e ad uno specialista in diagnosi prenatale per valutazione e consulenza sulla gravidanza esposta.

### II MEDICO DI MEDICINA GENERALE:

- Indirizza la paziente allo specialista più adatto per confermare la diagnosi di epilessia o disturbo bipolare e per iniziare il trattamento
- Garantisce l'appropriata continuità di trattamento;
- Ricorda alla paziente la necessità della visita specialista annuale;
- Fornisce informazioni complete sul rischio correlato all'uso di valproato in gravidanza assicurandosi della comprensione da parte della paziente;
- Fornisce consulenza circa i metodi contraccettivi efficaci e sulla prevenzione della gravidanza;
- Indirizza la paziente ad uno specialista quando consultato in merito ad una gravidanza;
- Indirizza la paziente allo specialista per la sostituzione o l'interruzione della terapia o in caso di peggioramento delle sue condizioni;
- Fornisce la "Guida per la paziente"

## **GINECOLOGI / OSTETRICI, INFERMIERI, OPERATORI NEI CONSULTORI**

- Forniscono consulenza circa i metodi contraccettivi efficaci e sulla prevenzione della gravidanza;
- Forniscono informazioni complete sul rischio correlato all'uso di valproato in gravidanza assicurandosi della comprensione da parte della paziente;
- Indirizzano la paziente ad uno specialista in epilessia o disturbo bipolare quando consultato in merito ad una gravidanza
- In caso di gravidanza esposta: indirizzano la paziente ad uno specialista nel monitoraggio della gravidanza e ad uno specialista prenatale per valutazione e consulenza sulla gravidanza esposta

## **II FARMACISTA:**

- Fornisce la “Carta per la paziente” ogni qualvolta dispensa valproato e si assicura che la paziente ne comprenda il contenuto.
- Ricorda alla paziente i messaggi chiave sulla sicurezza e la necessità dell'uso di metodi contraccettivi efficaci
- Si accerta che la paziente abbia ricevuto la “Guida per la Paziente” e indica eventualmente la consultazione del materiale all'indirizzo <http://www.aifa.gov.it/content/aggiornamento-degli-strumenti-di-minimizzazione-del-rischio-correlato-all%E2%80%99uso-del-valproato->
- Indica alla paziente, in caso di pianificazione della gravidanza o in caso di sospetta gravidanza, di non interrompere valproato, ma di contattare con urgenza il medico

\*vedere anche le raccomandazioni nella sezione 4 di questa Guida.



### 3. CONDIZIONI PER LA PRESCRIZIONE DI VALPROATO: PROGRAMMA DI PREVENZIONE DELLA GRAVIDANZA

Valproato è un trattamento efficace per l'epilessia e il disturbo bipolare.

Nelle bambine e nelle donne in età fertile, il trattamento con valproato deve essere avviato e supervisionato da uno specialista esperto nel trattamento dell'epilessia e del disturbo bipolare.

Valproato non deve essere usato in bambine o donne in età fertile salvo il caso in cui altri trattamenti non siano efficaci o risultino non tollerati.

Il trattamento con Valproato può essere iniziato in **ragazze e donne in età fertile** solo se le condizioni del programma di prevenzione della gravidanza per valproato (qui sotto riportate) siano soddisfatte:

#### Elementi chiave del programma di prevenzione della gravidanza

Il medico prescrittore deve assicurare che:

- Sia stata valutata la situazione personale per ogni caso, che la paziente sia stata coinvolta nella discussione, che la paziente sia stata responsabilizzata, che le siano state presentate diverse opzioni terapeutiche ed assicurandosi che abbia compreso i rischi e le misure necessarie alla minimizzazione di tali rischi.
- Tutte le pazienti siano state valutate per quanto riguarda l'effettiva possibilità di rimanere incinta.
- La paziente abbia compreso e accettato i rischi di malformazioni congenite e di disturbi dello sviluppo neurologico, inclusa la gravità di tali rischi, per i bambini esposti a valproato *in utero*.
- La paziente abbia compreso la necessità di sottoporsi ad un test di gravidanza prima dell'inizio della terapia e nel corso del trattamento, se necessario.
- La paziente abbia ricevuto consulenza sulla contraccezione e che la paziente sia in condizione di rispettare la necessità di utilizzare un metodo contraccettivo efficace\*, senza interruzione, per tutta la durata della terapia con valproato.
- La paziente abbia compreso la necessità di una rivalutazione clinica regolare (per lo meno annuale) della terapia da parte di uno specialista nel trattamento dell'epilessia o del disturbo bipolare.
- La paziente abbia compreso la necessità di consultare il medico quando stia pianificando una gravidanza per garantire una tempestiva valutazione e passaggio ad un trattamento alternativo prima del concepimento e prima dell'interruzione della contraccezione.
- La paziente abbia compreso la necessità di consultare urgentemente il medico in caso di gravidanza.
- La paziente abbia ricevuto la "Guida per la paziente". La paziente abbia confermato di aver compreso i rischi e le necessarie precauzioni associate all'uso di valproato (Modulo annuale di accettazione del rischio).

Queste disposizioni valgono anche nel caso di donne non sessualmente attive, salvo il caso in cui il prescrittore non abbia ragioni evidenti che indichino che non sussista alcun rischio di gravidanza.

\* Almeno un metodo contraccettivo efficace deve essere utilizzato (preferibilmente di tipo indipendente dall'utilizzatore ad esempio un dispositivo intrauterino o un impianto) o due forme contraccettive complementari che includano un metodo di barriera. Circostanze individuali di ogni singolo caso devono essere individuate, nella scelta del metodo contraccettivo la paziente deve essere coinvolta nella discussione per garantire la sua adesione e compliance al metodo prescelto. Anche in pazienti con amenorrea si dovrà comunque seguire le indicazioni relative ad una efficace contraccezione

## 4. TRATTAMENTO CON VALPROATO IN PAZIENTI DI SESSO FEMMINILE

### A. PAZIENTE DI SESSO FEMMINILE - PRIMA PRESCRIZIONE

Questo è quello che si dovrebbe fare se - dopo valutazione medica - sta considerando di prescrivere valproato alla paziente per la prima volta:

#### Per prima cosa:

#### 1. Confermare che il trattamento con valproato è appropriato per la paziente

- Si deve documentare che trattamenti alternativi si siano dimostrati inefficaci o non tollerati.

#### 2. Spiegare ed accertarsi della piena comprensione da parte della paziente o dai genitori / tutori legali / caregiver di quanto segue:

- Prima della prima prescrizione è necessario escludere la gravidanza come provato da un test di gravidanza negativo (cioè test di gravidanza plasmatico) da ripetersi successivamente, se necessario;
- I rischi relativi gravidanza associati alla condizione patologica di base;
- I rischi specifici correlati all'uso di valproato in gravidanza;
- La necessità di adottare un efficace metodo contraccettivo, senza interruzione, per tutta la durata del trattamento con valproato per evitare una gravidanza non pianificata;
- La necessità di una rivalutazione regolare (per lo meno annuale) della terapia della paziente da parte dello specialista;
- La necessità di consultare con urgenza il medico in caso di gravidanza;

#### 3. Raccomandazioni nel caso di prescrizione di valproato a bambine:

- Valutare il momento più opportuno per fornire consulenza sulla contraccezione e sulla prevenzione della gravidanza (indirizzare la paziente ad un consulto specialistico, se necessario);
- Spiegare il rischio di malformazioni congenite e di disturbi neurologici ai genitori / tutori legali / caregiver (e alla bambina, in base alla sua età);
- Spiegare ai genitori / tutori legali / caregiver (e alla bambina, in base alla sua età) l'importanza di contattare subito lo specialista non appena la bambina in trattamento con valproato avrà il menarca;
- Rivalutare la necessità del trattamento con valproato almeno annualmente e considerare opzioni terapeutiche alternative nelle bambine che hanno avuto il menarca;
- Valutare tutte le possibilità per avviare le bambine ad una terapia alternativa prima che raggiungano la maturità.

## **Inoltre è necessario fornire alla paziente ulteriori informazioni:**

### **4. Per i medici prescrittori: fornire una copia della “Guida per la paziente” alla paziente o ai genitori / tutori legali / caregiver**

### **5. Farmacisti:**

- Consegnare la “Carta per la paziente” ogni volta che valproato viene dispensato ed accertarsi che la paziente ne abbia compreso il contenuto;
- Raccomandare alla paziente di conservare la “Carta della paziente”;
- Ricordare alla paziente i messaggi chiave sulla sicurezza e la necessità dell’uso di metodi contraccettivi efficaci;
- Assicurarsi che la paziente abbia ricevuto la “Guida per la Paziente”;
- Indicare alle pazienti, in caso di pianificazione di una gravidanza o in caso di sospetta gravidanza, di non interrompere il trattamento con valproato e di contattare immediatamente il loro medico;

## **Infine**

### **6. Per lo specialista**

- Completare e firmare il “Modulo annuale di accettazione del rischio” insieme alla paziente o i genitori / tutori legali / caregivers:
  - o Questo modulo ha il fine di attestare che la paziente ha pienamente compreso i rischi e le raccomandazioni associate all’uso di valproato in corso di gravidanza
  - o Conservare una copia del “Modulo annuale di accettazione del rischio” nella cartella clinica della paziente (se possibile in formato elettronico) e fornire una copia alla paziente o ai genitori / tutori legali / caregiver.

### **7. Pianificare la rivalutazione della necessità del trattamento con valproato nel caso la paziente pianificasse una gravidanza o “diverrà possibile” per lei una gravidanza.**

## **B. DONNE DI ETÀ FERTILE GIÀ IN TERAPIA CHE NON STANNO PIANIFICANDO UNA GRAVIDANZA**

Questo è quello che si deve fare - dopo valutazione medica - nell'ipotesi che venga rinnovata la prescrizione di valproato alla paziente:

### **Per prima cosa:**

#### **1. Confermare che il trattamento con valproato sia appropriato per la paziente**

- È necessario documentare che trattamenti alternativi si siano dimostrati inefficaci o non tollerati;
- Assicurare una rivalutazione regolare (almeno annuale) del trattamento;

#### **2. Spiegare ad accertarsi della piena comprensione da parte della paziente di quanto segue:**

- I rischi relativi alla gravidanza associati alla condizione patologica di base;
- I rischi correlati all'uso di Valproato in gravidanza;
- La necessità di adottare un efficace metodo contraccettivo, senza interruzione, per tutta la durata del trattamento con valproato per evitare una gravidanza non pianificata e considerare un test di gravidanza (test di gravidanza plasmatico), se necessario;
- La necessità di contattare con urgenza il medico in caso di gravidanza;
- La necessità di una revisione regolare (per lo meno annuale) della terapia della paziente.

#### **3. Discutere dei metodi contraccettivi e indirizzare, nel caso, ad una consulenza pre-concepimento.**

### **Inoltre è necessario fornire alla paziente ulteriori informazioni:**

#### **4. Per i medici prescrittori: fornire una copia della “Guida per la paziente” alla paziente ai genitori / tutori legali / caregiver**

#### **5. Farmacisti:**

- Assicurare che la “Carta per la paziente” sia consegnata ogni volta che valproato viene dispensato e che la paziente ne abbia compreso il contenuto;
- Consegnare la “Carta per la paziente” ogni volta che valproato viene dispensato ed accertarsi che la paziente ne abbia compreso il contenuto;
- Raccomandare alla paziente i messaggi chiave sulla sicurezza e la necessità dell'uso di metodi contraccettivi efficaci
- Assicurarsi che la paziente abbia ricevuto la “Guida per la Paziente”
- Indicare alle pazienti, in caso di pianificazione di una gravidanza o in caso di sospetta gravidanza, di non interrompere il trattamento con valproato e di contattare immediatamente il loro medico;

## Infine

### 6. Per lo specialista

- Completare e firmare il “Modulo annuale di accettazione del rischio” insieme alla paziente o i genitori / tutori legali / caregiver:
  - o Questo modulo ha il fine di attestare che la paziente ha pienamente compreso i rischi e le raccomandazioni associate all’uso di valproato in corso di gravidanza;
  - o Conservare una copia del “Modulo annuale di accettazione del rischio” nella cartella clinica della paziente (se possibile in formato elettronica) e fornire una copia alla paziente o ai genitori / tutori legali / caregiver.

### 7. Prevedere la rivalutazione della necessità del trattamento con valproato nel caso la paziente pianificasse una gravidanza (o “diverrà possibile” per lei una gravidanza).

## C. DONNE DI ETÀ FERTILE GIÀ IN TRATTAMENTO CHE STANNO PIANIFICANDO UNA GRAVIDANZA

### Come prima cosa:

#### 1. Ricordare e assicurarsi che la paziente abbia compreso i rischi di difetti alla nascita e disturbi dello sviluppo:

- Informare la paziente che l'assunzione di valproato in gravidanza può condurre a severe disabilità del feto esposto *in utero*.
- Un supplemento di folato prima della gravidanza può diminuire il rischio di difetti del tubo neurale, che possono presentarsi in tutte le gravidanze. Comunque l'esperienza disponibile non suggerisce che prevenga i difetti alla nascita o le malformazioni dovute all'esposizione al valproato.
- D'altro canto è necessario anche informare la paziente dei rischi correlati al mancato trattamento delle convulsioni e del disturbo bipolare.

#### 2. Sostituire (o interrompere) il valproato con altre alternative terapeutiche, se adeguato

- Considerare la sezione 5 di questa Guida relativa alla sostituzione o interruzione del valproato;
- Dica alla paziente di non interrompere la contraccezione fino a quando non sia stata trovata adeguata alternativa;
- Il medico di base deve indirizzare la paziente allo specialista per provvedere alla sostituzione (o interruzione) del trattamento.

#### 3. Indirizzare la paziente ad uno specialista per la consulenza prenatale.

#### 4. Indicare alla paziente di contattare il proprio medico di base o lo specialista non appena sospetti o sia certa di essere in gravidanza.

- Così da avviare il monitoraggio della gravidanza più appropriato;
- Andranno inclusi monitoraggi prenatali per rilevare la possibile insorgenza di difetti del tubo neurale o altre malformazioni;
- Quando si venisse contattati sul tema della gravidanza la paziente ed il partner devono essere indirizzati ad uno specialista prenatale per valutazione e consulenza per valutare e consigliare sulla gravidanza esposta.

### Inoltre è necessario fornire alla paziente ulteriori informazioni:

#### 5. Per i medici prescrittori: fornire una copia della "Guida per la paziente" alla paziente o ai genitori / tutori legali / caregiver

## 6. Farmacisti:

- Consegnare la “Carta per la paziente” ogni volta che valproato viene dispensato ed accertarsi che la paziente ne abbia compreso il contenuto;
- Raccomandare alla paziente di conservare la “Carta della paziente”
- Ricordare alla paziente i messaggi chiave sulla sicurezza e la necessità dell'uso di metodi contraccettivi efficaci
- Assicurarsi che la paziente abbia ricevuto la “Guida per la Paziente”
- Indicare alle pazienti, in caso di pianificazione di una gravidanza o in caso di sospetta gravidanza, di non interrompere il trattamento con valproato e di contattare immediatamente il loro medico;

## Infine

### 7. Per lo specialista

- Completare e firmare il “Modulo annuale di accettazione del rischio” insieme alla paziente o i genitori / tutori legali / caregiver:
  - o Questo modulo ha il fine di attestare che la paziente ha pienamente compreso i rischi e le raccomandazioni associate all'uso di valproato in corso di gravidanza
  - o Tenere una copia del “Modulo annuale di accettazione del rischio” nella cartella clinica della paziente (se possibile in formato elettronica) e fornire una copia alla paziente o ai genitori / tutori legali / caregiver.

## **D. DONNE IN STATO DI GRAVIDANZA (NON PIANIFICATA) IN CORSO DI TRATTAMENTO**

### **Per prima cosa:**

- 1. Provvedere ad un consulto urgente con la paziente in modo da rivalutare il trattamento il prima possibile**
- 2. Spiegare che è necessario per la paziente continuare ad assumere il trattamento fino al momento della visita pianificata**
  - Questo è valido a meno che non si sia in grado di fornire diverse indicazioni valutando la situazione.
- 3. Sostituire (o interrompere) con altre opzioni terapeutiche alternative, se adatte**
  - Consultare la sezione 5 di questa guida sulla sostituzione / interruzione della terapia con valproato.
- 4. Si assicuri che la paziente abbia:**
  - Pienamente compreso i rischi correlati a valproato e;
  - Valuti una ulteriore consulenza prenatale.
- 5. Avviare un monitoraggio prenatale specialistico.**
  - Avviare la paziente ad un monitoraggio specialistico della gravidanza;
  - Considerare un monitoraggio prenatale in grado di evidenziare possibili difetti del tubo neurale o altre malformazioni
  - Qualora si venisse contattati sulla situazione di gravidanza, la paziente ed il partner devono essere indirizzati ad uno specialista prenatale per valutazione e consulenza.
- 6. Il medico di medicina generale deve indirizzare la paziente allo specialista per sostituzione o interruzione della terapia (con valproato)**

### **Inoltre è necessario fornire alla paziente informazioni ulteriori:**

- 7. Per i medici prescrittori: fornire una copia della “Guida per la paziente” alla paziente o ai genitori / tutori legali / caregiver**
- 8. Farmacisti:**
  - Consegnare la “Carta per la paziente” ogni volta che valproato viene dispensato ed accertarsi che la paziente ne abbia compreso il contenuto;
  - Raccomandare alla paziente di conservare la “Carta della paziente”;
  - Ricordare alla paziente i messaggi chiave sulla sicurezza e la necessità dell’uso di metodi contraccettivi efficaci
  - Assicurare che la paziente abbia ricevuto la Guida per la paziente
  - Avvisare le pazienti di non interrompere il trattamento con valproato e di contattare immediatamente il loro medico;



## Infine

### 9. Per lo specialista

- Completare e firmare il “Modulo annuale di accettazione del rischio” insieme alla paziente o i genitori / tutori legali / caregiver:
  - o Questo modulo ha il fine di attestare che la paziente ha pienamente compreso i rischi e le raccomandazioni associate all'uso di valproato in corso di gravidanza
  - o Tenere una copia del “Modulo annuale di accettazione del rischio” nella cartella clinica della paziente (se possibile in formato elettronico) e fornire una copia alla paziente o ai genitori / tutori legali / caregiver.

## 5. SOSTITUZIONE O INTERRUZIONE DELLA TERAPIA CON VALPROATO

### Pazienti con disturbo bipolare

Valproato è controindicato in gravidanza.

Valproato è controindicato in donne in età fertile a meno che non siano soddisfatte le condizioni del programma di prevenzione della gravidanza (vedere la sezione 3 di questa Guida).

Se una donna sta pianificando una gravidanza, il medico prescrittore deve sostituire il trattamento. La sostituzione deve essere completata prima del concepimento e prima dell'interruzione del metodo contraccettivo.

Se una donna risulta in gravidanza, il trattamento con valproato deve essere sostituito con altra terapia ed interrotto.

#### Considerazioni generali sulle pazienti affette da disturbo bipolare:

“Nel caso in cui gli stabilizzatori dell'umore debbano essere interrotti, è raccomandato di scalare lentamente la dose al fine di ridurre il rischio di ricadute”<sup>11</sup>

“Pertanto, il valproato deve essere interrotto gradualmente, in alcune settimane, per ridurre la possibilità che si abbia un precoce recidiva. Nel caso di un episodio acuto di mania, in una donna gravida, in terapia con valproato è raccomandata una riduzione graduale molto più veloce in concomitanza con l'avvio di una terapia alternativa.”<sup>12</sup>

### Pazienti con epilessia

Valproato è controindicato in gravidanza salvo il caso in cui non ci sia un possibile un trattamento alternativo adeguato.

Valproato è controindicato nelle donne in età fertile, salvo il caso in cui vengano garantite le condizioni predisposte nel programma di prevenzione della gravidanza (vedere la sezione 3 in questa Guida).

In caso la donna stia pianificando una gravidanza, la terapia con valproato deve essere rivalutata da uno specialista nella gestione dell'epilessia e opzioni terapeutiche alternative devono essere considerate. Ogni sforzo deve essere fatto per sostituire la terapia con la più appropriata prima del concepimento e prima che la contraccezione venga interrotta.

Se una donna resta incinta in corso di trattamento con valproato, deve essere immediatamente indirizzata ad uno specialista in modo che si valutino opzioni terapeutiche alternative.

#### Considerazioni generali sulle pazienti con epilessia:

Tali considerazioni sono state emanate dalla “Task Force of Commission of European Affairs of International League Against Epilepsy (CEA-ILAE)” e dalla “European Academy of Neurology (EAN)”:

- “La sospensione del Farmaco è generalmente da intraprendersi gradualmente nell’arco di settimane fino a mesi, in modo da avere la possibilità di comprendere quale sia la possibile minima dose “efficace” nel caso in cui una convulsione si manifesti in corso del processo di interruzione”.
- “La sostituzione di valproato con un trattamento alternativo avviene comunemente in almeno 2 – 3 mesi. La nuova terapia viene usualmente introdotta gradualmente in aggiunta a valproato. Possono essere necessarie fino a 6 settimane per raggiungere la dose potenzialmente efficace del nuovo trattamento, solo a questo punto si può tentare di interrompere gradualmente il valproato”.

Se, nonostante il rischio noto correlato al valproato in gravidanza, e dopo attenta valutazione delle alternative terapeutiche, in circostanze eccezionali una donna in gravidanza (o una donna che pianifichi una gravidanza) deve assumere valproato per l’epilessia:

- Non esiste una dose soglia considerata priva di rischio. Tuttavia, il rischio di difetti alla nascita e di disturbi dello sviluppo è più alto all’aumentare della dose.
- È da utilizzarsi la minima dose efficace e suddividendo la dose giornaliera di valproato in diverse piccole frazioni da assumersi nel corso della giornata.
- L’uso di formulazioni a rilascio prolungato potrebbe essere preferibile, rispetto ad altre formulazioni, per evitare picchi di concentrazioni plasmatiche.
- Tutte le pazienti ed i loro partners devono essere indirizzati ad uno specialista prenatale per valutazione e consulenza.

È richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta  
tramite il sistema nazionale di segnalazione all’indirizzo  
<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

## References

1. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. 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. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, Hounscome J, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11. Art. No.: CD010224
3. Bromley RL, Mawer G, Love J, Kelly J, Purdy L, McEwan L et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010 October; 51(10):2058-65.
4. Cummings et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96: 643-647
5. Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009; 360 (16): 1597- 1605
6. Thomas S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs *in utero*. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229-236
7. 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 Mar; 12(3):244-52
8. Christensen J et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA* 2013; 309(16):1696-1703
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
10. Jentink J, Bakker MK, Nijenhuis CM, Wilffert B, de Jong-van den Berg LT. Does folic acid use decrease the risk for spina bifida after in utero exposure to valproic acid? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010 Aug;19(8):803-7.
11. Malhi GS, Bassett D, Boyce P, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Australian and New Zealand J. Psychiatry* 2015, Vol. 49(12) 1-185.
12. Minutes and answers from the SAG Psychiatry meeting on Valproate  
EMA/679681/2017