

Guida destinata agli operatori sanitari

Informazioni sui rischi dell'assunzione di valproato

(Depakine[®], Depakine Chrono[®], Valproate Chrono Sanofi[®], Orfiril[®],
Valproat Chrono Desitin[®], Valproat Sandoz[®], Convulex[®])
**in pazienti di sesso femminile
e in donne in gravidanza.**

Contracezione e prevenzione della gravidanza

**Leggere attentamente questa guida prima di prescrivere il valproato a
pazienti di sesso femminile.**

**Questa guida costituisce una misura di minimizzazione del rischio
nell'ambito del Programma di prevenzione della gravidanza finalizzato
a ridurre l'esposizione a valproato durante la gravidanza.**

Il presente documento è distribuito dalle aziende che commercializzano medicinali a base di valproato in conformità a Swissmedic.

Per ulteriori informazioni, consultare l'ultima versione dell'informativa destinata ai professionisti sanitari sul sito www.swissmedicinfo.ch

I materiali educazionali sono disponibili sul sito di Swissmedic www.swissmedic.ch (rubrica DHCP/HCP) nonché sui siti delle aziende.

Si raccomanda che le donne incinte che assumono valproato vengano arruolate in un registro che recensisce le donne esposte a farmaci antiepilettici durante la gravidanza.

INDICE

Finalità di questa guida	3
Sommario	4
1. Informazioni sulle malformazioni congenite e sui disordini dello sviluppo	6
1. Malformazioni congenite	6
2. Disordini dello sviluppo	6
2. Ruolo dei diversi operatori sanitari	7
3. Condizioni per la prescrizione del valproato: programma di prevenzione della gravidanza	8
4. Trattamento con valproato in pazienti di sesso femminile	10
A. Paziente di sesso femminile - prima prescrizione	10
B. Donne in età fertile che non stanno pianificando una gravidanza	12
C. Donne in età fertile che stanno pianificando una gravidanza	14
D. Donne in gravidanza non pianificata	16
5. Sostituzione con un altro trattamento o interruzione del valproato	18
• Pazienti che soffrono di disturbi bipolari	18
• Pazienti con epilessia	18

FINALITÀ DI QUESTA GUIDA

Questa Guida, destinata agli operatori sanitari, rappresenta uno strumento educativo parte del **Programma di Prevenzione della Gravidanza relativo al valproato** che si rivolge sia agli operatori sanitari sia alle pazienti.

Il suo scopo è quello di fornire informazioni sui rischi teratogeni associati all'uso del valproato in gravidanza, sulle azioni necessarie per ridurre i rischi per le pazienti e accertarsi che le pazienti abbiano raggiunto un adeguato livello di comprensione del rischio.

La Guida fornisce informazioni aggiornate relative a rischi di **malformazioni congenite e disordini dello sviluppo neurologico** in bambini esposti *in utero* al valproato.

La natura dei rischi per i bambini esposti *in utero* al valproato è la medesima, indipendentemente dall'indicazione per cui è stato prescritto. Pertanto, le misure di minimizzazione del rischio descritte in questa Guida si applicano all'uso del valproato, indipendentemente dall'indicazione.

Gli operatori sanitari, a cui la Guida si rivolge, sono: specialisti in psichiatria, neurologia, pediatria, medici di medicina generale, ginecologi, ginecologi/ostetrici, levatrici, centri di pianificazione familiare, farmacisti ospedalieri e officinali.

I materiali educativi relativi al valproato messi a punto specificamente per le ragazze e le donne in età fertile trattate con valproato comprendono:

- Una brochure per le pazienti
- Un modulo annuale di accettazione delle cure
- Una carta per la paziente

Utilizzare questa guida unitamente alla brochure destinata alle pazienti.

Consegnare una copia della **Brochure per la paziente** a tutte le pazienti trattate con valproato attualmente in età fertile o che lo saranno in futuro (o ai loro tutori legali).

Compilare insieme alla paziente il **Modulo annuale di accettazione delle cure** al momento dell'inizio del trattamento con valproato, in occasione di ogni rivalutazione della terapia con valproato da parte dello specialista almeno una volta l'anno e anche in caso di gravidanza durante il trattamento.

Consegnare la **Carta per la paziente** alle pazienti ogni volta che viene dispensato il valproato.

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 loro tutori legali assicurandosi che ne comprendano bene il contenuto.

Consultare sempre l'ultima versione in vigore dell'informativa destinata agli operatori sanitari prima di prescrivere un medicamento contenente valproato.

SOMMARIO

Il valproato contiene acido valproico che, se somministrato durante la gravidanza, è associato a:

- o Aumentato rischio di malformazioni congenite
- o Aumentato rischio di disordini dello sviluppo

SPECIALISTI E MEDICI DI MEDICINA GENERALE:**

La terapia con valproato può essere iniziata nelle bambine o donne in età fertile solo se gli altri trattamenti risultano inefficaci o mal tollerati.

Nell'indicazione del disturbo bipolare, il valproato non è indicato nei bambini o negli adolescenti. Prima di iniziare un trattamento con valproato si dovrà escludere la gravidanza. Il trattamento con valproato non deve essere iniziato in donne in età fertile che non presentano un risultato negativo al test di gravidanza (test di gravidanza plasmatico con sensibilità pari almeno a 25 mUI/ml) confermato da un operatore sanitario, al fine di escludere qualsiasi possibilità di uso involontario del medicamento durante la gravidanza. Il test dovrà essere ripetuto a intervalli regolari.

È necessario accertarsi che la paziente e/o il suo tutore abbia (abbiano) ricevuto la brochure informativa e firmato il modulo di accettazione delle cure (conservare questo documento nella cartella clinica, consegnarne una copia alla paziente e trasmetterne una copia al medico curante).

Se si decide di somministrare valproato a ragazze adolescenti o donne in età fertile, il trattamento deve essere rivalutato regolarmente, almeno una volta l'anno.

Pazienti di sesso femminile - prima prescrizione

1. Iniziare il trattamento con valproato solo nel caso in cui non vi siano terapie alternative adeguate.
2. Ricordare alla paziente, a ogni visita, i rischi correlati all'uso del valproato in gravidanza.
3. Spiegare alla paziente, e/o al suo tutore, che è obbligatorio utilizzare un metodo contraccettivo efficace, senza interruzione, per tutto il corso del trattamento; in caso di pazienti non ancora pubere, a partire dal primo ciclo mestruale.
4. Dire alla paziente e/o al suo tutore di contattarvi immediatamente e soprattutto di non interrompere il trattamento con valproato nel caso in cui pensi di essere o sia effettivamente incinta.

Donne in età fertile che non stanno pianificando una gravidanza

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

Donne in età fertile che stanno pianificando una gravidanza

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

Donne in gravidanza non pianificata

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

GINECOLOGI/OSTETRICI, LEVATRICI, CENTRI di PIANIFICAZIONE FAMILIARE**

1. Fornire consulenza sui metodi contraccettivi e sulla pianificazione delle gravidanze.
2. Fornire informazioni sui rischi correlati all'uso del valproato in gravidanza.
3. Quando una paziente vi consulta per una gravidanza, indirizzate la paziente e il suo partner, e se necessario i loro rappresentanti, verso un teratologo specializzato o esperto per una valutazione e consulenza sulla gravidanza esposta.

FARMACISTI**

1. Assicurarsi che la Carta per la paziente sia consegnata ogni volta che si dispensa il valproato e che la paziente e/o il suo tutore legale ne comprenda il contenuto.
2. Accertarsi che la paziente presenti, insieme alla prescrizione, il modulo di accettazione delle cure debitamente firmato.
3. Ricordare alla paziente i messaggi sulla sicurezza dell'uso, compresa la necessità dell'uso di metodi contraccettivi efficaci.
4. Consigliare alle pazienti e/o ai loro tutori di non interrompere il valproato e di contattare con urgenza il medico in caso di pianificazione della gravidanza o di sospetta gravidanza

**Maggiori dettagli si possono trovare nella sezione 2 di questa Guida.

1. INFORMAZIONI SULLE MALFORMAZIONI CONGENITE E SUI DISORDINI DELLO SVILUPPO

Il valproato contiene acido valproico, un principio attivo con effetti teratogeni noti, che espone a un rischio elevato di malformazioni congenite. I dati disponibili confermano inoltre che l'esposizione al valproato *in utero* è associata a un aumento del rischio di disordini dello sviluppo neurologico. Questi rischi sono descritti di seguito:

1. MALFORMAZIONI CONGENITE

I dati derivanti da due metanalisi (compresi registri e studi di coorte) evidenziano che l'incidenza media delle malformazioni congenite nei figli nati da madri epilettiche trattate con valproato in monoterapia durante la gravidanza va dal 10,73%¹ (intervallo di confidenza al 95%: 8,16-13,29%) al 10,93%² (intervallo di confidenza al 95%: 8,91-13,13%). Questo rischio di malformazioni maggiori è superiore a quello della popolazione generale, per la quale il rischio è del 2-3%¹. I dati disponibili indicano che il rischio è dose-dipendente. Il rischio è maggiore ai dosaggi più elevati (superiori a 1 g al giorno). Tuttavia non è stato possibile stabilire un dosaggio che escluda tale rischio.

I tipi di malformazione riscontrati più spesso includono difetti del tubo neurale, dismorfismi facciali, labiopalatoschisi, craniosostenosi, difetti cardiaci, renali e urogenitali, malformazioni degli arti (in particolare aplasia bilaterale del radio) e sindromi polimalformative in diverse parti del corpo. L'esposizione *in utero* al valproato può anche portare a compromissione dell'udito o a sordità unilaterale e bilaterale che la compromissione uditiva, potenzialmente irreversibile³.

2. DISORDINI DELLO SVILUPPO NEUROLOGICO

I bambini esposti *in utero* al valproato presentano un rischio maggiore di manifestare disordini dello sviluppo. Il rischio sembra essere dose-dipendente ma, sulla base dei dati disponibili, non è possibile stabilire un dosaggio che lo escluda. Il periodo a rischio potrebbe riguardare tutta la gravidanza.

Studi⁴⁻⁷ condotti su bambini in età prescolare esposti *in utero* al valproato hanno dimostrato che fino al 30-40% di essi può manifestare ritardi dello sviluppo nella prima infanzia, come ritardo nell'acquisizione della capacità di parlare e camminare, minori capacità intellettive, disturbi del linguaggio (eloquio e comprensione) e problemi di memoria.

Il quoziente intellettivo (QI) misurato nei bambini in età scolare (6 anni di età), esposti *in utero* al valproato, in media era più basso di 7-10 punti rispetto a quello dei bambini esposti ad altri antiepilettici⁸. Anche se il ruolo dei fattori di confondimento non può essere escluso, è dimostrato che questa diminuzione del QI osservata nei bambini esposti *in utero* al valproato è indipendente dal QI materno.

I dati sull'evoluzione di questi problemi a lungo termine sono limitati.

I dati disponibili provenienti da uno studio basato sulla popolazione evidenziano che i bambini esposti *in utero* al valproato presentano un rischio maggiore di manifestare disordini dello sviluppo invasivi (sindromi dello spettro autistico) (circa tre volte più frequenti) e di autismo infantile (circa cinque volte più frequenti) rispetto a quello della popolazione non esposta dello studio⁹.

Dati disponibili provenienti da un altro studio basato sulla popolazione indicano che i bambini esposti *in utero* al valproato presentano un maggiore rischio di sviluppare il disturbo da deficit dell'attenzione/iperattività (TDAH)(circa 1,5 volte di più) rispetto alla popolazione non esposta dello studio¹⁰.

2. RUOLO DEI DIVERSI OPERATORI SANITARI**

MEDICO SPECIALISTA:

- Formula la diagnosi
- Inizia il trattamento dopo un test di gravidanza con risultato negativo (test di gravidanza plasmatico di una sensibilità di almeno 25 mUI/ml).
- Spiega i rischi di malformazioni congenite e di disordini dello sviluppo neurologico dovuti all'utilizzo del valproato durante la gravidanza e si accerta che la paziente e/o il suo tutore li comprenda.
- Consegna la brochure alle pazienti e/o ai loro tutori. I materiali educazionali sono disponibili sul sito di Swissmedic www.swissmedic.ch (rubrica DHCP/HCP) nonché sui siti delle aziende.
- Fornisce consulenza sulla contraccezione efficace e la prevenzione delle gravidanze.
- Rivaluta il trattamento almeno una volta l'anno e in qualsiasi momento, se necessario.
- Organizza la sostituzione del trattamento e l'interruzione del valproato.
- Compila e firma insieme alla paziente e/o al suo tutore il Modulo annuale di accettazione delle cure nei tempi seguenti:
 - o all'avvio del trattamento,
 - o a ogni visita annuale,
 - o quando una paziente chiede una consulenza in caso di gravidanza prevista o imprevista.
- In caso di gravidanza durante il trattamento con valproato, indirizza la paziente, e/o il suo tutore, verso uno specialista nel monitoraggio della gravidanza e verso un medico specialista o esperto in teratologia per una valutazione e consulenza sulla gravidanza esposta.

MEDICO DI MEDICINA GENERALE:

- Indirizza la paziente e/o il suo tutore da uno specialista per confermare la diagnosi di epilessia o di disturbo bipolare e avviare il trattamento.
- Si accerta della continuità del trattamento appropriato.
- Ricorda alla paziente e/o al suo tutore la necessità dell'appuntamento annuale con lo specialista.
- Fornisce informazioni esaustive sui rischi associati all'utilizzo del valproato durante la gravidanza e si accerta che la paziente e/o il suo tutore li comprendano.
- Fornisce consulenza sulla contraccezione efficace e la prevenzione delle gravidanze.
- Indirizza la paziente e/o il suo tutore dallo specialista quando viene consultato per una gravidanza.
- Indirizza la paziente o il suo tutore dallo specialista per la sostituzione e l'interruzione della terapia oppure in caso di peggioramento delle sue condizioni.
- Consegna la brochure alla paziente e/o al suo tutore. I materiali educazionali sono disponibili sul sito di Swissmedic www.swissmedic.ch (rubrica DHCP/HCP) nonché sui siti delle aziende.

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

GINECOLOGI/OSTETRICI, LEVATRICI, CENTRI di PIANIFICAZIONE FAMILIARE

- Forniscono consulenza sulla contraccezione efficace e la prevenzione delle gravidanze.
- Forniscono informazioni esaustive sui rischi associati all'utilizzo del valproato durante la gravidanza e si accertano che la paziente e/o il suo tutore le comprendano.
- Indirizzano la paziente e/o il suo tutore dallo specialista quando viene consultato per una gravidanza.
- Quando consultati per una gravidanza, indirizzano la paziente e il partner da uno specialista o un medico esperto in teratologia per una valutazione e consulenza riguard all'esposizione in gravidanza.

FARMACISTA

- Si accerta che la paziente, e/o il suo tutore, presenti il modulo di accettazione delle cure insieme alla prescrizione.
- Si assicura che la Carta per la paziente sia consegnata ogni volta che dispensa il valproato (salvo per le forme iniettabili) e che la paziente e/o il suo tutore legale ne comprenda il contenuto.
- Ricorda alla paziente, e/o al suo tutore, i messaggi sulla sicurezza dell'uso, compresa la necessità dell'uso di metodi contraccettivi efficaci.
- Si assicura che la paziente, e/o il suo tutore, abbia (abbiano) ricevuto la brochure a lei destinata. I materiali educazionali sono disponibili sul sito di Swissmedic www.swissmedic.ch (rubrica DHCP/HCP) nonché sui siti delle aziende.
- Consiglia alla paziente e/o al suo tutore, di non interrompere il valproato e di contattare con urgenza il medico in caso di pianificazione della gravidanza o di sospetta gravidanza.
- Dispensa il valproato nella confezione originale con un'avvertenza esterna (pittogramma).

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

Il valproato è un trattamento efficace per l'epilessia e i disturbi bipolari.

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.

Il valproato non deve essere utilizzato nelle bambine e donne in età fertile salvo se gli altri trattamenti risultano inefficaci o mal tollerati.

Il trattamento con valproato può essere iniziato in **ragazze e donne in età fertile** solo se sono soddisfatte le condizioni del Programma di Prevenzione della Gravidanza relative al valproato (qui sotto riportate).

Condizioni del Programma di Prevenzione della Gravidanza

Il medico prescrittore deve assicurarsi che:

- le singole situazioni siano valutate caso per caso, coinvolgendo la paziente e/o il suo tutore nella discussione al fine di garantirne l'impegno, di discutere delle opzioni terapeutiche e di assicurarsi che abbia/abbiano compreso i rischi e le misure necessarie a ridurli;
- il rischio di un inizio di gravidanza sia valutato per tutte le pazienti di sesso femminile;
- la paziente e/o il suo tutore abbia (abbiano) ben compreso e preso coscienza dei rischi di malformazioni congenite e dei disordini dello sviluppo neurologico, fra cui la gravità di tali rischi per i bambini esposti *in utero* al valproato;
- la paziente, e/o il suo tutore, comprenda (comprendano) la necessità di effettuare un test di gravidanza prima dell'inizio e durante il trattamento, se necessario;
- la paziente, e/o il suo tutore, abbia (abbiano) ricevuto consulenza sulla contraccezione e la paziente sia in grado di rispettare la necessità di utilizzare un metodo contraccettivo efficace*, senza interruzione, per tutta la durata della terapia con valproato;
- la paziente, e/o il suo tutore, abbia (abbiano) compreso la necessità di una rivalutazione regolare (per lo meno annuale) della terapia da parte di uno specialista esperto nel trattamento dell'epilessia o dei disturbi bipolari;
- la paziente, e/o il suo tutore, abbia (abbiano) compreso la necessità di consultare il medico quando stia pianificando una gravidanza per garantire una valutazione tempestiva e ricorrere a opzioni terapeutiche alternative prima del concepimento e prima dell'interruzione della contraccezione;
- la paziente, e/o il suo tutore, abbia (abbiano) compreso la necessità di consultare urgentemente il medico in caso di gravidanza;
- la paziente, e/o il suo tutore, abbia (abbiano) ricevuto la brochure informativa per la paziente;
- la paziente, e/o il suo tutore, abbia (abbiano) confermato di aver compreso i rischi e le precauzioni necessarie associate all'uso del valproato (modulo annuale di accettazione delle cure).

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

* Si devono utilizzare almeno un metodo contraccettivo efficace (preferibilmente di tipo indipendente dall'utilizzatrice, ad esempio un dispositivo intrauterino o un impianto) o due forme contraccettive complementari che includano un metodo barriera. Nella scelta del metodo contraccettivo, le circostanze individuali devono essere esaminate per ogni singolo caso e la paziente deve essere coinvolta nella discussione per garantire il suo impegno e la sua adesione al metodo prescelto. Le indicazioni relative a una contraccezione efficace devono essere seguite anche in caso di amenorrea.

4. TRATTAMENTO CON VALPROATO IN PAZIENTI DI SESSO FEMMINILE

A. PAZIENTE DI SESSO FEMMINILE - PRIMA PRESCRIZIONE

Di seguito sono riportate alcune indicazioni nel caso in cui, dopo una valutazione medica, si sta considerando di prescrivere per la prima volta il valproato alla paziente: Si deve:

Innanzitutto

- 1. Confermare che il trattamento con valproato è appropriato per la paziente.**
 - Aver confermato che gli altri trattamenti non sono efficaci o sono mal tollerati.
- 2. Spiegare e accertarsi che la paziente o i suoi tutori abbia (abbiano) compreso perfettamente quanto segue:**
 - Prima della prima prescrizione, la gravidanza deve essere esclusa mediante un test di gravidanza negativo (test di gravidanza plasmatico con sensibilità pari almeno a 25 mUI/ml). Il test dovrà essere ripetuto a intervalli regolari.
 - I rischi per la gravidanza associati alla patologia di base.
 - I rischi specifici associati all'uso del valproato in gravidanza.
 - La necessità di adottare un metodo contraccettivo efficace, senza interruzioni, per tutta la durata del trattamento con valproato per evitare una gravidanza non pianificata.
 - La necessità di una rivalutazione regolare del trattamento (almeno una volta l'anno) da parte di uno specialista.
 - La necessità di consultare con urgenza il medico in caso di gravidanza.
- 3. Raccomandazioni in caso di prescrizione di valproato a bambine (unicamente in relazione al trattamento dell'epilessia, in quanto il valproato è controindicato per il trattamento del disturbo bipolare nel bambino o adolescente):**
 - Valutare il momento più opportuno per fornire consulenza sulla contraccezione e la prevenzione della gravidanza (se necessario, indirizzare la paziente e/o il suo tutore da un consulto specialistico).
 - Spiegare alla paziente e/o al suo tutore il rischio di malformazioni congenite e disordini dello sviluppo neurologico.
 - Spiegare alla paziente e/o al suo tutore l'importanza di contattare lo specialista non appena avrà il menarca.
 - Rivalutare la necessità del trattamento con valproato almeno una volta l'anno e prendere in considerazione altre opzioni terapeutiche per le ragazze che hanno avuto il menarca.
 - Valutare tutte le opzioni per avviare una terapia alternativa per le ragazze prima che raggiungano l'età adulta.

Secondariamente, è necessario fornire alla paziente informazioni aggiuntive:

4. Per i medici prescrittori: consegnare alla paziente o al suo tutore una copia della brochure per la paziente

5. Per i farmacisti:

- Accertarsi che la paziente, e/o il suo tutore, presenti, insieme alla prescrizione, il modulo di accettazione delle cure debitamente firmato.
- Assicurarsi che la Carta per la paziente sia consegnata ogni volta che si dispensa il valproato e che la paziente e/o il suo tutore ne comprenda (comprendano) il contenuto.
- Indicare alla paziente e/o al suo tutore che la Carta per la paziente deve essere conservata.
- Sottolineare i messaggi sulla sicurezza dell'uso, compresa la necessità dell'uso di metodi contraccettivi efficaci.
- Accertarsi che la paziente, e/o il suo tutore, abbia (abbiano) ricevuto la brochure destinata alle pazienti. I materiali educazionali sono disponibili sul sito di Swissmedic www.swissmedic.ch (rubrica DHCP/HCP) nonché sui siti delle aziende.
- Consigliare alle pazienti, e/o al loro tutore, di non interrompere il trattamento con valproato e di contattare immediatamente lo specialista in caso di pianificazione o di sospetto di una gravidanza.
- Consegnare il valproato nella confezione originale con un'avvertenza esterna (pittogramma).

Infine

6. Per lo specialista:

- Compilare e firmare insieme alla paziente e/o al suo tutore il Modulo annuale di accettazione delle cure. Questo modulo ha il fine di attestare che la paziente e/o il suo tutore ha (hanno) compreso appieno i rischi e le raccomandazioni associati all'uso del valproato durante la gravidanza.
- Conservare una copia firmata del Modulo annuale di accettazione delle cure nelle cartelle cliniche delle pazienti (se possibile in formato elettronico), consegnare una copia alla paziente o al suo tutore e trasmetterne una al medico curante.

7. Prevedere di rivalutare la necessità del trattamento quando la paziente pianificherà una gravidanza o quando raggiungerà l'età fertile.

B. DONNE IN ETÀ FERTILE CHE NON STANNO PIANIFICANDO UNA GRAVIDANZA

Di seguito sono riportate alcune indicazioni nel caso in cui, dopo una valutazione medica, si sta considerando di **rinnovare** la prescrizione del valproato alla paziente. Si deve:

Innanzitutto

1. Confermare che il trattamento con valproato è il più adatto per la paziente.

- Aver confermato che gli altri trattamenti non sono efficaci o sono mal tollerati.
- Rivalutare regolarmente il trattamento (almeno una volta l'anno).

2. Spiegare e accertarsi che la paziente, e/o il suo tutore comprenda (comprendano):

- I rischi per la gravidanza associati alla patologia di base.
- I rischi associati all'uso del valproato in gravidanza.
- La necessità di adottare un metodo contraccettivo efficace, senza interruzioni, per tutta la durata del trattamento con valproato per evitare una gravidanza non pianificata. Il test dovrà essere ripetuto a intervalli regolari.
- La necessità di consultare con urgenza lo specialista in caso di gravidanza.
- La necessità di rivalutare regolarmente il trattamento (almeno una volta l'anno).

3. Discutere i metodi contraccettivi e, se necessario, indirizzare da un consulto prima del concepimento.

Secondariamente, è necessario fornire alla paziente, e/o al suo tutore informazioni aggiuntive:

4. Per i medici prescrittori: consegnare alla paziente e/o al suo tutore una copia della brochure per la paziente.

5. Per i farmacisti:

- Accertarsi che la paziente, e/o il suo tutore, presenti, insieme alla prescrizione, il modulo di accettazione delle cure debitamente firmato.
- Assicurarsi che la Carta per la paziente sia consegnata ogni volta che si dispensa il valproato e che la paziente e/o il suo tutore ne comprenda il contenuto.
- Indicare alla paziente e/o al suo tutore che la Carta per la paziente deve essere conservata.
- Sottolineare i messaggi sulla sicurezza dell'uso, compresa la necessità dell'uso di metodi contraccettivi efficaci.
- Accertarsi che la paziente, e/o il suo tutore, abbia (abbiano) ricevuto la brochure destinata alle pazienti. I materiali educazionali sono disponibili sul sito di Swissmedic www.swissmedic.ch (rubrica DHCP/HCP) nonché sui siti delle aziende.
- Consigliare alla paziente e/o al suo tutore, di non interrompere il valproato e di contattare con urgenza lo specialista in caso di sospetta gravidanza.
- Consegnare il valproato nella confezione originale con un'avvertenza esterna (pittogramma).

Infine

6. Per il medico specialista:

- Compilare e firmare insieme alla paziente e/o al suo tutore il Modulo annuale di accettazione delle cure:
 - o Questo modulo ha il fine di attestare che la paziente ha compreso bene i rischi e i consigli associati all'uso del valproato durante la gravidanza.
 - o Conservare una copia firmata del Modulo annuale di accettazione delle cure nelle cartelle cliniche delle pazienti (se possibile in formato elettronico), consegnare una copia alla paziente e/o al suo tutore e trasmetterne una al medico curante.

7. Prevedere di rivalutare la necessità del trattamento con valproato quando la paziente pianificherà una gravidanza.

Innanzitutto

1. Ricordare e accertarsi che la paziente, e/o il suo tutore, comprenda (comprendano) i rischi di malformazioni congenite e di disturbi dello sviluppo neurologico.

- Spiegare alla paziente, e/o al suo tutore, che tali rischi possono essere gravemente invalidanti per il nascituro in caso di assunzione di valproato durante la gravidanza.
- Raccomandare integratori di acido folico per ridurre il rischio di difetti di chiusura del tubo neurale che possono manifestarsi in qualsiasi gravidanza. Tuttavia, l'effetto preventivo dell'acido folico a tutt'oggi non è stato dimostrato¹¹.
- Informare comunque la paziente, e/o il suo tutore, dei rischi del mancato trattamento dell'epilessia o del disturbo bipolare.

2. Se necessario, sostituire il trattamento e interrompere il valproato:

- Consultare la sezione 5 di questa Guida riguardo alla sostituzione o interruzione del trattamento con valproato.
- Avvisare la paziente, e/o il suo tutore, di non sospendere la contraccezione fino alla sostituzione del trattamento e all'interruzione del valproato.
- I medici di base devono indirizzare le pazienti e/o i loro tutori dallo specialista per la sostituzione della terapia e l'interruzione del valproato.

3. Indirizzare la paziente da uno specialista per la consulenza pre-concepimento.

4. Chiedere alla paziente e/o al suo tutore di consultare urgentemente lo specialista non appena scopre o pensa di essere incinta.

- In questo modo sarà possibile avviare un monitoraggio adeguato della gravidanza.
- Compreso il monitoraggio prenatale per rilevare l'eventuale insorgenza di anomalie del tubo neurale o di altre malformazioni.
- Quando consultati per una gravidanza, indirizzare sia la paziente sia il partner, e/o i loro tutori, da un medico specializzato o esperto in teratologia per una valutazione e consulenza riguardo all'esposizione in gravidanza.

Secondariamente, è necessario fornire alla paziente, e/o al suo tutore informazioni aggiuntive:

5. Per i medici prescrittori: consegnare alla paziente e/o al suo tutore una copia della brochure per la paziente.

6. Per i farmacisti:

- Accertarsi che la paziente presenti, insieme alla prescrizione, il modulo di accettazione delle cure debitamente firmato.
- Assicurarsi che la Carta per la paziente sia consegnata ogni volta che si dispensa il valproato e che la paziente e/o il suo tutore ne comprenda (comprendano) il contenuto.
- Indicare alla paziente e/o al suo tutore che la Carta per la paziente deve essere conservata.
- Sottolineare i messaggi sulla sicurezza dell'uso, compresa la necessità dell'uso di metodi contraccettivi efficaci.
- Accertarsi che la paziente, e/o il suo tutore, abbia (abbiano) ricevuto la brochure destinata alle pazienti. I materiali educazionali sono disponibili sul sito di Swissmedic www.swissmedic.ch (rubrica DHCP/HCP) nonché sui siti delle aziende.
- Consigliare alla paziente e/o al suo tutore, di non interrompere il valproato e di contattare immediatamente lo specialista in caso di pianificazione della gravidanza o sospetta gravidanza.
- Consegnare il valproato nella confezione originale con un'avvertenza esterna (pittogramma).

Infine

7. Per il medico specialista:

- Compilare e firmare insieme alla paziente e/o al suo tutore il Modulo annuale di accettazione delle cure:
 - o Questo modulo ha il fine di attestare che la paziente e/o il suo tutore ha (hanno) compreso appieno i rischi e i consigli associati all'uso del valproato durante la gravidanza.
 - o Conservare una copia firmata del Modulo annuale di accettazione delle cure nelle cartelle cliniche delle pazienti (se possibile in formato elettronico), consegnare una copia alla paziente e/o al suo tutore e trasmetterne una al medico curante.

Innanzitutto

- 1. Organizzare appena possibile un consulto urgente con la paziente e/o il suo tutore per rivalutare il trattamento**
- 2. Spiegare perché deve continuare il trattamento fino al consulto.**
 - Salvo se non si è in grado di fornire altri consigli in base alla valutazione della situazione.
- 3. Interrompere il trattamento e sostituirlo se appropriato:**
 - Consultare la sezione 5 di questa Guida riguardo alla sostituzione o interruzione del trattamento con valproato.
- 4. Accertarsi che la paziente e/o il suo tutore:**
 - abbia (abbiano) compreso appieno i rischi associati al valproato e
 - valutare una consulenza ulteriore.
- 5. Avviare un monitoraggio prenatale specializzato**
 - In questo modo sarà possibile avviare un monitoraggio adeguato della gravidanza.
 - Compreso il monitoraggio prenatale per rilevare l'eventuale insorgenza di anomalie del tubo neurale o di altre malformazioni.
 - La paziente e il partner, e/o i loro tutori, devono essere indirizzati da un medico specializzato o esperto in teratologia per una valutazione e consulenza riguardo all'esposizione in gravidanza.
- 6. I medici di base devono indirizzare le pazienti e/o i loro tutori dallo specialista per la sostituzione della terapia e l'interruzione del valproato**

Secondariamente, è necessario fornire alla paziente, e/o al suo tutore informazioni aggiuntive:

- 7. Per i medici prescrittori:** consegnare alla paziente e/o al suo tutore una copia della brochure per la paziente
- 8. Per i farmacisti:**
 - Accertarsi che la paziente, e/o il suo tutore, presenti, insieme alla prescrizione, il modulo di accettazione delle cure debitamente firmato.
 - Assicurarsi che la Carta per la paziente sia consegnata ogni volta che si dispensa il valproato e che la paziente e/o il suo tutore ne comprenda (comprendano) il contenuto.
 - Indicare alla paziente e/o al suo tutore che la Carta per la paziente deve essere conservata.
 - Sottolineare i messaggi sulla sicurezza d'uso.
 - Accertarsi che la paziente, e/o il suo tutore, abbia (abbiano) ricevuto la brochure destinata alle pazienti. I materiali educazionali sono disponibili sul sito di Swissmedic www.swissmedic.ch (rubrica DHCP/HCP) nonché sui siti delle aziende.
 - Consigliare alla paziente e/o al suo tutore, di non interrompere il valproato e di contattare immediatamente lo specialista.
 - Consegnare il valproato nella confezione originale con un'avvertenza esterna (pittogramma).

Infine

9. Per il medico specialista:

- Compilare e firmare insieme alla paziente e/o al suo tutore il Modulo annuale di accettazione delle cure:
 - o Questo modulo ha il fine di attestare che la paziente e/o il suo tutore ha (hanno) compreso bene i rischi e i consigli associati all'uso del valproato durante la gravidanza.
 - o Conservare una copia firmata del Modulo annuale di accettazione delle cure nelle cartelle cliniche delle pazienti (se possibile in formato elettronico), consegnare una copia alla paziente e/o al suo tutore e trasmetterne una al medico curante.

5. SOSTITUZIONE CON UN ALTRO TRATTAMENTO O INTERRUZIONE DEL VALPROATO

Pazienti affette da disturbi bipolari

Il valproato è controindicato in gravidanza.

Il valproato è controindicato nelle donne in età fertile salvo se sono soddisfatte le condizioni del programma di prevenzione della gravidanza (vedere la sezione 3 di questa Guida).

Se una donna sta pianificando una gravidanza, lo psichiatra deve modificare il trattamento.

La sostituzione con un altro trattamento deve essere completata prima del concepimento e dell'interruzione della contraccezione.

Se una donna risulta in gravidanza, il trattamento con valproato deve essere interrotto e sostituito con un altro trattamento.

Considerazioni generali relative alle pazienti affette da disturbi bipolari:

“Se è necessario interrompere gli psicoregolatori, si raccomanda di ridurre progressivamente la dose in modo da ridurre il rischio di ricadute.”¹²

“Il valproato deve quindi essere interrotto progressivamente per alcune settimane per ridurre la possibilità di recidiva precoce. In caso di episodio maniacale acuto in una donna in gravidanza in terapia con valproato, si raccomanda una riduzione progressiva molto più rapida in concomitanza con l'avvio del trattamento alternativo.”¹³

Pazienti con epilessia

Il valproato è controindicato in gravidanza salvo in caso di mancanza di alternative terapeutiche adeguate.

Il valproato è controindicato nelle donne in età fertile salvo se sono soddisfatte tutte le condizioni del programma di prevenzione della gravidanza (vedere la sezione 3 di questa Guida).

Se una donna sta pianificando una gravidanza, un medico specialista esperto nel campo del trattamento dell'epilessia deve rivalutare il trattamento con valproato e prendere in considerazione altre opzioni terapeutiche. È fondamentale fare tutti gli sforzi per trovare un trattamento alternativo adeguato prima del concepimento e della sospensione della contraccezione.

Se una donna che assume valproato inizia una gravidanza deve essere indirizzata immediatamente da uno specialista per prendere in considerazione altre opzioni terapeutiche.

Considerazioni generali per le pazienti epilettiche:

Sono presentate dal gruppo di lavoro della Commissione degli affari europei della Lega internazionale contro l'epilessia (*Task Force of Commission of European Affairs of International League Against Epilepsy*, CEA-ILAE) e l'Accademia europea di neurologia (*European Academy of Neurology*, EAN):

- "La sospensione di un medicamento è generalmente da intraprendersi gradualmente nell'arco di settimane e anche mesi, in modo da avere la possibilità di comprendere quale sia la possibile dose minima necessaria nel caso in cui una convulsione si manifesti durante il processo di interruzione".
- "La sostituzione del 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 sei settimane per raggiungere la dose potenzialmente efficace del nuovo trattamento, solo a questo punto si può interrompere gradualmente il valproato".

Se, nonostante i rischi noti correlati 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 il trattamento dell'epilessia:

- Non esiste una dose soglia considerata priva di rischio. Tuttavia, il rischio di malformazioni congenite e di disordini dello sviluppo è più alto all'aumentare della dose.
- Utilizzare la dose minima efficace e suddividere la dose giornaliera di valproato in diverse piccole frazioni da assumere nel corso della giornata.
- L'uso di formulazioni a rilascio prolungato può essere preferibile rispetto ad altre formulazioni terapeutiche per evitare picchi di concentrazioni plasmatiche di valproato.
- Tutte le pazienti in gravidanza esposte al valproato e i loro partner e/o i loro tutori devono essere indirizzati da un medico specialista o esperto in teratologia.

Bibliografia

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, Hounsome 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. Foch C, Araujo M, Weckel A, Damase-Michel C, Montastruc JL, Benevent J, et al. In utero drug exposure and hearing impairment in 2-year-old children A case-control study using the EFEMERIS database. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018 Oct;113: 192-7.
4. 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.
5. Cummings et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96:643-647
6. Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009;360 (16): 1597- 1605
7. Thomas S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229-236
8. 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
9. Christensen J et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA* 2013;309(16):1696-1703
10. Christensen J, Pedersen L, Sun Y, Dreier JW, Brikell I, Dalsgaard S. Association of prenatal exposure to valproate and other antiepileptic drugs with risk for attention deficit/hyperactivity disorder in offspring. *JAMA New Open.* 2019;2(1): e186606
11. Jentink J, Bakker MK, Nijenhuis CM, Willfert 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.
12. 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.
13. Minutes and answers from the SAG Psychiatry meeting on Valproate- EMA/679681/2017