

▼ **VALPROATO:**

GUIDA PER GLI OPERATORI SANITARI

Questa guida viene fornita nel contesto delle misure di minimizzazione del rischio sviluppate per il valproato, per informare i medici prescrittori e i farmacisti dei rischi associati all'uso di valproato nelle donne in età fertile e in gravidanza.

La guida fornisce informazioni aggiornate sul rischio di disordini dello sviluppo neurologico nei figli di donne che hanno assunto valproato in gravidanza in aggiunta ai rischi noti di malformazioni congenite nei bambini esposti.

Questa guida deve essere usata insieme all'Opuscolo informativo per i pazienti, al Modulo di accettazione delle informazioni sui rischi e al Promemoria per le pazienti. Il modulo di accettazione delle informazioni sui rischi deve essere firmato dal medico specialista e dalla sua paziente.

Per ulteriori informazioni sul valproato, legga completamente il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto prima di prescrivere il valproato.

CHE COSA DEVE SAPERE SUI RISCHI DELL'USO DI ACIDO VALPROICO NELLE PAZIENTI DI SESSO FEMMINILE

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 sono descritti brevemente qui sotto.

1. MALFORMAZIONI CONGENITE

I dati derivanti da una metanalisi (che includeva registri e studi di coorte) hanno evidenziato come il 10,73% dei figli di madri epilettiche esposte ad una monoterapia con valproato durante la gravidanza sia affetto da malformazioni congenite (IC 95%: 8,16 -13,29), il che corrisponde ad un rischio aumentato di malformazioni maggiori rispetto alla popolazione generale pari al 2-3% circa.¹ 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.

Studi²⁻⁵ 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 antiepilettici⁹. 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 i bambini esposti al valproato in utero hanno un rischio aumentato di disordini dello spettro autistico (di circa tre volte) e di autismo infantile (di circa cinque volte) rispetto alla popolazione generale dello studio⁷.

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/ipercattività (ADHD)⁸.

Trattamento delle pazienti di sesso femminile con valproato

A. PRIMA PRESCRIZIONE A PAZIENTE IN ETÀ PREPUBERALE

Dopo la valutazione medica, lo specialista che sta pensando di prescrivere valproato alla paziente dovrà:

- Confermare che il trattamento con valproato è appropriato per la sua paziente (ossia tutti gli altri trattamenti tentati hanno dato esito negativo).

- Discutere i seguenti argomenti con la sua paziente e con i familiari interessati/rappresentante legale/chi si prende cura della sua paziente:
 - Rischi per la gravidanza associati alla condizione sottostante;
 - Rischi correlati al trattamento, inclusi i rischi correlati al valproato in caso di gravidanza;
 - Necessità di un metodo contraccettivo efficace per evitare una gravidanza non prevista;
 - Necessità di rivalutazioni regolari del trattamento.
- Valutare il momento migliore per consigli sui metodi contraccettivi efficaci e invio della paziente ad uno specialista, se necessario.
- Assicurarsi che la paziente/i familiari/il rappresentante legale/chi se ne prende cura abbiano compreso le potenziali conseguenze in caso di gravidanza e abbiano un livello di comprensione adeguato dei rischi.
- Sono stati sviluppati tre documenti per aiutarla:
 - Un opuscolo informativo per la paziente (Allegato 1) che riassume le informazioni di sicurezza in relazione alla teratogenicità ed evidenzia i punti chiave per la gestione del trattamento.
 - Lo legga, potrà aiutarla a offrire informazioni appropriate alla sua paziente
 - Ne consegni una copia alla paziente
 - Un modulo di accettazione delle informazioni sui rischi (vedi Allegato 2):
 - Deve essere firmato dalla paziente e/o dal suo rappresentante legale
 - Una copia deve essere consegnata alla paziente e/o al suo rappresentante legale
 - Una carta per il paziente che riepiloga le informazioni sui rischi (vedi Allegato 3):
Ne consegni una copia alla paziente
- Nella cartella clinica della paziente dovrà conservare
 - una copia del modulo di accettazione delle informazioni sui rischi firmato dalla paziente
- Istruisca la sua paziente sul fatto che dovrà contattarla immediatamente
 - se si accorgesse di essere incinta o pensasse di poterlo essere.

- Programmi di rivalutare la necessità del trattamento quando la paziente entrerà in pubertà.

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

Dopo la valutazione medica, lo specialista che sta prendendo in considerazione la prescrizione di valproato alla paziente dovrà:

- Confermare che il trattamento con valproato è appropriato per la sua paziente (ossia tutti gli altri trattamenti tentati hanno dato esito negativo).
- Discutere quanto segue con la sua paziente/rappresentante legale:
 - Rischi per la gravidanza associati alla condizione sottostante;
 - Rischi correlati al trattamento, inclusi i rischi correlati al valproato in caso di gravidanza;
 - Necessità di un metodo contraccettivo efficace per evitare una gravidanza non prevista;
 - Necessità di rivalutazioni regolari del trattamento.
- Valutare l'importanza di una consulenza pre-concepimento.
- Assicurarsi che la sua paziente o il suo rappresentante legale abbia compreso i potenziali rischi per il bambino in caso di assunzione di valproato in gravidanza, ne sia adeguatamente consapevole e che accetti di aderire alle condizioni che si rendono necessarie in gravidanza.

A tal fine è stata redatta la seguente documentazione di supporto:

- Un opuscolo informativo per la paziente (Allegato 1) che riassume le informazioni di sicurezza in relazione alla teratogenicità ed evidenzia i punti chiave per la gestione del trattamento
 - Ne consegni una copia alla paziente
- Un modulo di accettazione delle informazioni sui rischi (vedi Allegato 2):
 - Dovrà essere firmato dalla paziente/rappresentante legale

- Dovrà consegnarne una copia alla paziente/rappresentante legale
- Una carta per il paziente che riepiloga le informazioni sui rischi (vedi Allegato 3):
Ne consegni una copia alla paziente

- Nella cartella clinica della paziente dovrà conservare
 - una copia del modulo di accettazione delle informazioni sui rischi firmato dalla paziente
- Istruisca la sua paziente o chi se ne prende cura sul fatto che dovrà contattarla
 - se si accorgesse di essere incinta o pensasse di poterlo essere;
 - in caso di eventi avversi associati al trattamento.

C. DONNA IN ETÀ FERTILE CHE STA PIANIFICANDO UNA GRAVIDANZA

- Ricordi alle sue pazienti i rischi teratogeni e di disordini dello sviluppo associati all'assunzione di valproato, che possono essere gravemente invalidanti, ma sottolinei anche i rischi di un mancato trattamento dell'epilessia o del disordine bipolare.
- Rivaluti il rapporto beneficio/rischio della terapia con valproato, qualunque sia l'indicazione:
 - Valuti l'opportunità di interrompere il trattamento o di passare ad un'alternativa se possibile.
 - Se a seguito di un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici dovesse decidere di proseguire il trattamento con valproato, dovrà raccomandare alla paziente/chi se ne prende cura di dividere la dose giornaliera in diverse piccole dosi da assumere durante il giorno, al dosaggio minimo efficace possibile. L'uso di una formulazione a rilascio prolungato può essere preferibile ad altre forme di trattamento.
 - Sia la monoterapia che la politerapia con valproato sono associate al rischio di malformazioni congenite. I dati disponibili suggeriscono che le politerapie antiepilettiche che includono il valproato sono associate ad un rischio maggiore di esiti avversi della gravidanza rispetto alla monoterapia con valproato.
 - La supplementazione di acido folico può ridurre il rischio generale di difetti del tubo neurale, ma l'evidenza non suggerisce che possa ridurre il rischio di difetti congeniti associati all'esposizione al valproato in utero.

- Valuti la possibilità di consigliare alla sua paziente una consulenza pre-concepimento.

- Si assicuri che la sua paziente/rappresentante legale abbia compreso i potenziali rischi per la gravidanza e che ne sia adeguatamente consapevole
 - Dovrà consegnare alla paziente/rappresentante legale un opuscolo informativo per la paziente (Allegato 1) che riassume i rischi:
 - Ne consegni una copia alla paziente/rappresentante legale

 - Un modulo di accettazione delle informazioni sui rischi (Allegato 2)
 - Dovrà essere firmato da lei e dalla paziente/rappresentante legale
 - Dovrà consegnarne una copia alla paziente/rappresentante legale

 - Una carta per il paziente che riepiloga le informazioni sui rischi (vedi Allegato 3):
Ne consegni una copia alla paziente

- Nella cartella clinica della paziente dovrà conservare
 - una copia del modulo di accettazione delle informazioni sui rischi firmato dalla paziente/rappresentante legale.

- Istruisca la sua paziente o chi se ne prende cura sul fatto che dovrà contattare immediatamente il suo medico di base se dovesse essere o pensare di essere incinta, al fine di iniziare un adeguato monitoraggio della gravidanza, incluso un monitoraggio prenatale per determinare la possibile comparsa di difetti del tubo neurale o di altre malformazioni.

- 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).

D. DONNA CON GRAVIDANZA NON PIANIFICATA

- Programmi urgentemente un incontro con la paziente/chi se ne prende cura per rivalutare il trattamento il prima possibile, valutando i benefici e i rischi del valproato.

- Dovrà raccomandare alla sua paziente/chi se ne prende cura di proseguire con l'assunzione del trattamento fino alla visita, a meno che non sia possibile procedere diversamente sulla base della valutazione della situazione da parte sua.
 - Se a seguito di un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici dovesse decidere di proseguire il trattamento con valproato, dovrà raccomandare alla paziente/chi se ne prende cura di dividere la dose giornaliera in diverse piccole dosi da assumere durante il giorno, al dosaggio minimo efficace possibile. L'uso di una formulazione a rilascio prolungato può essere preferibile ad altre forme di trattamento.
 - Sia la monoterapia che la politerapia con valproato sono associate al rischio di malformazioni congenite. I dati disponibili suggeriscono che le politerapie antiepilettiche che includono il valproato sono associate ad un rischio maggiore di esiti anomali della gravidanza rispetto alla monoterapia con valproato.
 - La supplementazione di acido folico può ridurre il rischio generale di difetti del tubo neurale, ma l'evidenza non suggerisce che possa ridurre il rischio di difetti congeniti associati all'esposizione al valproato in utero.
 - Si assicuri che la sua paziente/rappresentante legale:
 - abbia realmente compreso i rischi correlati al valproato in caso di gravidanza
 - abbia ricevuto l'opuscolo informativo per la paziente (Allegato 1)
 - abbia ricevuto la carta per il paziente che riepiloga le informazioni sui rischi (vedi Allegato 3)
 - Verifichi che la sua paziente/rappresentante legale:
 - abbia ricevuto e firmato il modulo di accettazione delle informazioni sui rischi della paziente (Allegato 2)
 - una copia firmata del modulo di accettazione delle informazioni sui rischi venga conservata nella cartella clinica della paziente.
- Dovrà essere avviato un monitoraggio prenatale specialistico al fine di determinare la possibile comparsa di difetti del tubo neurale o di altre malformazioni.
- Si raccomanda di iscrivere le gravidanze in cui le donne assumono valproato nei registri dei farmaci antiepilettici e gravidanza (European international Registry of Antiepileptic drugs and Pregnancy, EURAP)

E. DISPENSAZIONE DI MEDICINALI CONTENENTI VALPROATO A PAZIENTE IN ETÀ PREPUBERALE E ALLE RAGAZZE E ALLE DONNE IN ETÀ FERTILE (PER IL FARMACISTA).

- la Guida per gli Operatori Sanitari le fornisce informazioni aggiornate sul rischio di malformazioni congenite e di disordini dello sviluppo neurologico nei figli di donne che hanno assunto valproato in gravidanza in aggiunta ai rischi noti di malformazioni congenite nei bambini esposti
- la terapia con valproato deve essere iniziata e monitorata da uno specialista esperto nella diagnosi e nel trattamento dell'epilessia a cui anche lei può far riferimento per qualunque evenienza
- si accerti che la paziente o chi se ne prende cura sia stata adeguatamente informata sui rischi legati all'utilizzo di questo farmaco in gravidanza
- consegni il Promemoria per le pazienti ogni volta che dispensa un prodotto medicinale contenente valproato ad una ragazza o una donna in età fertile o in gravidanza, a meno che la paziente non le confermi di averne già uno
- se lei è un farmacista ospedaliero, si assicuri che nella sua struttura di riferimento sia disponibile il materiale educativo e che le pazienti vengano adeguatamente informate

▼ Ricordiamo che tutti i medicinali contenenti valproato sono sottoposti a **MONITORAGGIO ADDIZIONALE**. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza.

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 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/responsabili.

RIASSUNTO

A. PRIMA PRESCRIZIONE A PAZIENTE IN ETÀ PREPUBERALE

1. Spieghi i potenziali rischi che la malattia stessa comporta per il feto e i rischi associati all'uso del sodio valproato in gravidanza
2. Valuti la necessità di trattare la sua paziente con sodio valproato
3. Informi la sua paziente sulla necessità di adottare un metodo contraccettivo efficace non appena necessario
4. Si assicuri che la sua paziente o il suo rappresentante legale abbia ricevuto l'opuscolo informativo per la paziente e abbia firmato il modulo di accettazione delle informazioni sui rischi
5. Verifichi che una copia firmata del modulo di accettazione delle informazioni sui rischi venga conservata nella cartella clinica della paziente
6. Ove applicabile, istruisca la sua paziente o chi se ne prende cura sulla necessità di contattarla immediatamente se dovesse essere o pensare di essere incinta.

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

1. Spieghi i potenziali rischi per il feto derivanti dal trattamento e dalla malattia non trattata
2. Valuti la necessità di trattare la sua paziente con sodio valproato
3. Informi la sua paziente sulla necessità di adottare un metodo contraccettivo efficace
4. Si assicuri che la sua paziente o il suo rappresentante legale abbia ricevuto l'opuscolo informativo per la paziente e abbia firmato il modulo di accettazione delle informazioni sui rischi

5. Verifichi che una copia firmata del modulo di accettazione delle informazioni sui rischi venga conservata nella cartella clinica della paziente
6. Istruisca la sua paziente o chi se ne prende cura sulla necessità di contattarla immediatamente se dovesse essere o pensare di essere gravida.

C. DONNA IN ETÀ FERTILE CHE STA PIANIFICANDO UNA GRAVIDANZA

1. Spieghi i potenziali rischi della malattia stessa per il feto, indipendentemente dai rischi del valproato.
2. Rivaluti i benefici/rischi della terapia per la paziente
3. Adegui il trattamento attuale
4. Istruisca la sua paziente sulla necessità di contattarla se dovesse essere o pensare di essere gravida.
5. Si assicuri che la sua paziente o il suo rappresentante legale abbia ricevuto l'opuscolo informativo per la paziente e abbia firmato il modulo di accettazione delle informazioni sui rischi
6. Verifichi che una copia firmata del modulo di accettazione delle informazioni sui rischi venga conservata nella cartella clinica della paziente

D. DONNA CON GRAVIDANZA NON PROGRAMMATA

1. Informi la sua paziente/chi se ne prende cura che dovrà proseguire il trattamento fino alla visita
2. Programmi una visita urgente
3. Rivaluti i benefici/rischi della terapia

4. Si assicuri che la paziente o il suo rappresentante legale abbia compreso i rischi correlati al valproato in caso di gravidanza
5. Verifichi che la sua paziente o il suo rappresentante legale abbia ricevuto l'opuscolo informativo per la paziente e abbia firmato il modulo di accettazione delle informazioni sui rischi
6. Verifichi che una copia firmata del modulo di accettazione delle informazioni sui rischi venga conservata nella cartella clinica della paziente.

E. DISPENSAZIONE A PAZIENTE A PAZIENTE IN ETÀ PREPUBERALE E ALLE RAGAZZE E ALLE DONNE IN ETÀ FERTILE (PER IL FARMACISTA).

1. Si accerti che la paziente o chi se ne prende cura sia stata adeguatamente informata sui rischi legati all'utilizzo di questo farmaco in gravidanza
2. Consegni il Promemoria per le pazienti ogni volta che dispensa un prodotto medicinale contenente valproato ad una ragazza o una donna in età fertile o in gravidanza, a meno che la paziente non le confermi di averne già uno
3. Se lei è un farmacista ospedaliero, si assicuri che nella sua struttura di riferimento sia disponibile il materiale educativo e che le pazienti vengano adeguatamente informate

Riferimenti bibliografici

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. 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.
3. Cummings et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96:643-647
4. Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009;360 (16): 1597- 1605
5. Thomas S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229-236
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 Mar;12(3):244-52
7. Christensen J et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA* 2013;309(16):1696-1703
8. 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
9. Meador K et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013 March;12(3): 244-252

Allegati

1. Opuscolo informativo per la paziente
2. Modulo di accettazione delle informazioni sui rischi
3. Carta per il paziente