

**INTRODUZIONE ALL'UTILIZZO CONSAPEVOLE DELLA NOTA E  
MODULISTICA AIFA SU MINIMIZZAZIONE DEL RISCHIO  
CORRELATO ALL' USO DI VALPROATO NELLA DONNE IN ETÀ  
FERTILE**

**a cura del GRUPPO MULTIDISCIPLINARE AZIENDALE**

**Giugno 2019**

**Coordinamento:**

Micaela La Regina, Elisa Romano  
SS Risk Management

**Revisione esterna:**

Prof. Maurizio Clementi  
Studio "senior" Università di Padova  
Professore di Genetica Medica

## Premessa

La seguente informativa è stata elaborata da un gruppo di lavoro multidisciplinare (vedi appendice) e si rivolge a Medici di Medicina Generale, Medici Specialisti Neuro-Psichiatri, Ostetrici-Ginecologi, Pediatri, Personale Sanitario e Farmacisti in ambito Ospedaliero e Territoriale della ASL5 Liguria.

È volta a introdurre alla lettura, all'osservanza e all'adempimento di quanto esposto nelle Note AIFA più recenti, emanate in merito alla prescrizione ed assunzione di Valproato da parte della donna in età fertile e gravidanza.

Non sostituisce e non deve essere considerata alternativa alla accurata lettura di tali Note AIFA e all'utilizzo delle Relative Guide e Moduli di Consenso Informato la cui compilazione e somministrazione al paziente è da associarsi da parte del Prescrittore o Erogante.

## Valproato

Valproato è una sostanza psicotropa utilizzata nel trattamento della patologia convulsiva e nel disturbo dell'umore ansioso-depressivo.

Dalla letteratura medica e dalle banche dati teratologiche internazionali è emersa una sempre più stretta correlazione fra assunzione da parte della donna in età fertile e in corso di gravidanza e un aumento significativo del rischio riproduttivo rispetto alla popolazione generale (rischio di base 3-5%).

In particolare, il rischio aggiuntivo per i concepiti esposti a Valproato in utero è stimato pari al 30-40% per difetti di sviluppo mentale/psicomotorio, disturbi neurologici e comportamentali e pari al 10% per malformazioni.

La prima Nota AIFA al riguardo è stata emessa nel 2014 e continuativamente aggiornata fino all'ultima Nota 2018 disponibile con la relativa modulistica sul Sito web dedicato (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/aggiornamento-degli-strumenti-di-minimizzazione-del-rischio-correlato-all'uso-del-valproato>)

Si riferisce in particolare ai seguenti farmaci:

- Depamide, Depakin Chrono, Depakin (Sanofi SpA);
- Acido Valproico e Sodio Valproato EG (EG SpA);
- Acido Valproico Sandoz (Sandoz SpA);
- Acido Valproico e Sodio Valproato Ratiopharm (Ratiopharm GmbH);
- Sodio Valproato Zentiva (Zentiva Italia Srl);
- Sodio Valproato Sanofi (Sanofi SpA);
- Depamag (Alfasigma SpA).

Riportiamo di seguito alcuni punti salienti sui quali riteniamo si debba appuntare l'attenzione dei professionisti della Sanità nella prescrizione di Valproato e nella gestione della bambina, della donna in età fertile e della donna in gravidanza che necessiti di tale prescrizione o terapia.

### **In evidenza:**

**A) Valproato è considerato controindicato, in linea di principio,**

nelle bambine  
nelle donne in età fertile  
nelle donne in gravidanza

**B) Alla donna, ai genitori/tutori deve essere consegnata sempre la Guida AIFA Pazienti e fatto compilare il Modulo Annuale di accettazione del rischio AIFA**

**C) Alle donne in epoca pre-concezionale deve essere prescritto acido folico a scopo preventivo di patologia malformativa fetale e particolarmente di NTD (Difetti del Tubo Neurale)**

**D) Ai genitori/tutori di minore o interdetto o alla donna in età fertile ove il Valproato sia assunto/indicato e non esistano alternative documentate parimenti efficaci e tollerate**

- deve essere preliminarmente richiesto e ripetuto ad ogni prescrizione il Test di Gravidanza (su sangue)
- devono essere illustrati i rischi riproduttivi correlati alla condizione clinica di base
- devono essere illustrati i rischi riproduttivi correlati alla terapia con Valproato con illustrazione e consegna della guida per la paziente da parte del medico prescrittore e della carta della paziente da parte del farmacista che consegna il farmaco (entrambi scaricabili dal sito AIFA)
- deve essere prescritta, se necessario in collaborazione con specialista ginecologo, l'adozione di metodo/i contraccettivo/i per tutta la durata del trattamento con Valproato efficaci a prevenire gravidanze non pianificate
- si deve vigilare sulla aderenza (compliance) della paziente a quanto prescritto o indicato

**E) Alla donna gravida in terapia con valproato (gravidanza non pianificata)**

- deve essere prescritto monitoraggio ecografico opportuno per evidenziare segni di patologia malformativa fetale
- si deve sottolineare che i difetti di sviluppo mentale/psicomotorio, disturbi neurologici e comportamentali non sono monitorabili né identificabili mediante tecniche di diagnosi prenatale
- deve essere comunicato che Valproato non aumenta il rischio di grossolane anomalie cromosomiche numeriche o strutturali nel concepito diagnosticabili mediante tecniche citogenetiche di base in diagnosi prenatale
- deve essere suggerita la consulenza genetica prenatale teratologica

#### **F) La sostituzione o interruzione della terapia con Valproato**

- va attuata esclusivamente su indicazione e con la supervisione del Medico Specialista Prescrittore
- va idealmente attuata prima di un concepimento
- non deve essere attuata su univoca iniziativa dei genitori/tutori o della paziente
- va attuata gradualmente onde prevenire riacutizzazioni dalla patologia di base

#### **Inoltre,**

- la terapia sostitutiva deve essere monitorata nel tempo per assicurare una adeguata copertura terapeutica e garantire che non si manifestino riacutizzazioni o recidive della patologia di base
- la ricerca della gravidanza non deve iniziare prima del raggiungimento del dosaggio efficace della nuova terapia nei tempi e modi come da Guida AIFA in relazione alla patologia materna di base

#### **E) Nell'impossibilità di attuare una valida sostituzione terapeutica si consideri che**

- non esiste una dose minima terapeutica di sicurezza per il rischio riproduttivo
- si stima che vi sia un aumento di rischio riproduttivo correlato all'aumento della dose terapeutica
- può essere appropriato prescrivere il minimo dosaggio terapeutico efficace, suddiviso nell'arco del giorno o l'utilizzo di preparazioni a rilascio prolungato
- è indicata consulenza genetica prenatale teratologica.

Quanto sopra esposto non si sostituisce al giudizio del Medico Specialista Prescrittore del Valproato in merito alla efficacia terapeutica del Valproato e all'impossibilità di attuare una valida sostituzione terapeutica nella donna in età fertile e in gravidanza.

### **Farmacovigilanza**

Si rammenta, infine, che ogni professionista della Sanità è tenuto a segnalare eventi avversi che si realizzino in correlazione all'utilizzo terapeutico del Valproato nella donna in età fertile e in gravidanza.

Nella ASL5 il Responsabile della Farmacovigilanza è il Direttore della Farmacia. Le schede per la segnalazione sono reperibili sia sulla pagina intranet aziendale nella Sezione Modulistica-Farmaco e Dispositivo vigilanza che nella Homepage ASL5 in: Istituzionali-Prontuari e Farmacovigilanza-Gestione sospette reazioni avverse.

## 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, 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

## **Appendice 1 - Gruppo di lavoro multidisciplinare che ha elaborato la buona pratica:**

Angelini Giuseppina, psichiatra

Bianchi Silvia, coordinatore infermieristico

Bricchi Monica, farmacista

Nucciarone Barbara, neurologa

Rosaia De Santis Lucia, genetista

Ricciardi Sabina, coordinatore infermieristico

Sarteschi Alessandro , farmacista

Simonini Elisa, psichiatra

Simeone Margherita, psichiatra

Micaela La Regina, internista e clinical risk manager

Elisa Romano, internista e clinical risk manager