



Materiale informativo richiesto
dall'autorità competente

**PER GLI OPERATORI
SANITARI**

pazienti di sesso maschile e femminile trattati con valproato*

**GUIDA PER
L'UTILIZZO DI
VALPROATO**

Guida per l'utilizzo di
valproato secondo il
programma di prevenzione
della gravidanza

Informazioni sui rischi associati all'uso di farmaci contenenti valproato
(Depakine®, Depakine® Chrono, Valproate Chrono Sanofi®, Orfiril®, Orfiril®/-long,
Valproat Chrono Desitin®, Valproat Sandoz®, Convulex®)

**È NECESSARIO LEGGERE ATTENTAMENTE QUESTA GUIDA PRIMA DI QUALSIASI
PRESCRIZIONE DI VALPROATO A RAGAZZE (DI QUALSIASI ETÀ), DONNE IN ETÀ
FERTILE E PAZIENTI DI SESSO MASCHILE IN ETÀ FERTILE**

Questo documento è diffuso dalle aziende che commercializzano medicinali
a base di valproato, in accordo con Swissmedic.

Le informazioni sull'utilizzo di valproato sono disponibili anche online all'indirizzo
www.swissmedicinfo.ch.

I materiali didattici sono disponibili sul sito web di Swissmedic www.swissmedic.ch
(Rubrik DHPC/HCP) e disponibili anche sui siti web aziendali.

Si raccomanda che le donne in gravidanza che assumono valproato siano iscritte in un registro
che documenti l'uso di farmaci antiepilettici durante la gravidanza, o in qualsiasi altro sistema
simile per la raccolta di dati a livello nazionale.

Il presente materiale informativo è stato richiesto da Swissmedic come misura di riduzione dei rischi, con l'obiettivo di consentire agli operatori
sanitari di conoscere e tenere in considerazione gli specifici requisiti di sicurezza relativi a Depakine®, Depakine® Chrono, Valproate Chrono
Sanofi®, Orfiril®, Orfiril®/-long, Valproat Chrono Desitin®, Valproat Sandoz®, Convulex®. La responsabilità legale del materiale informativo è in
capo a sanofi-aventis (svizzera) sa.

* Valproato è un termine generico che comprende acido valproico, valproato sodico, valproato semisodico, valproato magnesio e valpromide.

INDICE

Scopo di questa guida per gli operatori sanitari

RAGAZZE E DONNE IN ETÀ FERTILE

- ▶ **1** Cosa bisogna sapere/fare riguardo alle condizioni per la prescrizione di valproato in pazienti di sesso femminile, ragazze e adolescenti? 4-6
- ▶ **2** Qual è il tuo ruolo nella gestione, nel trattamento o nella cura delle seguenti persone? 7-20
- **Ragazze/donne in età fertile affette da epilessia, se sei un/uno:**
 - Specialista 7-9
 - Medico di Medicina Generale 10-11
 - **Donne in età fertile con disturbo bipolare, se sei un/uno:**
 - Specialista 12-13
 - Medico di Medicina Generale 14-15
 - **Ragazze/donne in età fertile, se sei un/una:**
 - Ginecologo, Ostetrica, Levatrice, Infermiere/a 16-17
 - Farmacista 18-19
- ▶ **3** Quali sono i rischi di valproato se assunto in gravidanza? 20-23
- Malformazioni congenite
 - Disturbi del neurosviluppo
 - Peso alla nascita inferiore alla norma rispetto all'età gestazionale

PAZIENTI DI SESSO MASCHILE IN ETÀ FERTILE

- ▶ **1** Cosa è necessario sapere sul potenziale rischio per i bambini di padri trattati con valproato nei 3 mesi precedenti e/o al momento del concepimento 24
- ▶ **2** Qual è il suo ruolo nel trattamento o nella cura di pazienti di sesso maschile in grado di procreare affetti da epilessia o disturbi bipolari?
- Specialista 25
 - Medico di Medicina Generale 25
 - Farmacista 25

Scopo di questa guida per gli operatori sanitari

L'utilizzo di valproato durante la gravidanza è dannoso per il nascituro. I bambini esposti in utero al valproato hanno un rischio maggiore di:

- Malformazioni congenite,
- Disturbi dello sviluppo neurologico
- Peso alla nascita inferiore alla norma rispetto all'età gestazionale

Esiste un potenziale rischio di disturbi dello sviluppo neurologico nei bambini i cui padri sono stati trattati con valproato nei 3 mesi precedenti e/o al momento del concepimento.

Gli strumenti didattici sul valproato sono stati sviluppati specificamente per gli operatori sanitari e per le ragazze, le donne di età fertile e gli pazienti di sesso maschile di età fertile trattati con valproato.

Questi strumenti includono:

- La presente Guida per gli operatori sanitari
- 2 Moduli annuali di accettazione del rischio per pazienti di sesso maschile e femminile
- 2 Guide per i pazienti (pazienti di sesso femminile e maschile)
- Una scheda paziente

L'obiettivo di questa guida per gli operatori sanitari è fornire a tutti gli operatori sanitari coinvolti nel percorso del paziente informazioni su:

- Le condizioni di prescrizione nelle ragazze, donne di età fertile e pazienti di sesso maschile di età fertile,
- I rischi di teratogenicità, di disturbi del neurosviluppo e di peso alla nascita inferiore alla norma rispetto all'età gestazionale, associati all'uso del valproato durante la gravidanza.
- Il potenziale rischio di disturbi dello sviluppo neurologico associati all'uso di valproato nei pazienti di sesso maschile in età fertile nei 3 mesi precedenti il concepimento.
- Le azioni necessarie per ridurre al minimo i rischi.

Gli operatori sanitari interessati da questa guida includono:

- Specialisti,
- Medici di medicina generale,
- Ginecologi, Ostetrici, Infermieri/e,
- Farmacisti.

Per i pazienti minorenni o incapaci di prendere una decisione informata, fornire le informazioni ai loro genitori, al rappresentante legale/tutore e assicurandosi che le comprendano chiaramente.

Si prega di leggere la versione più aggiornata dell'informazione professionale* del farmaco prima di prescrivere valproato.

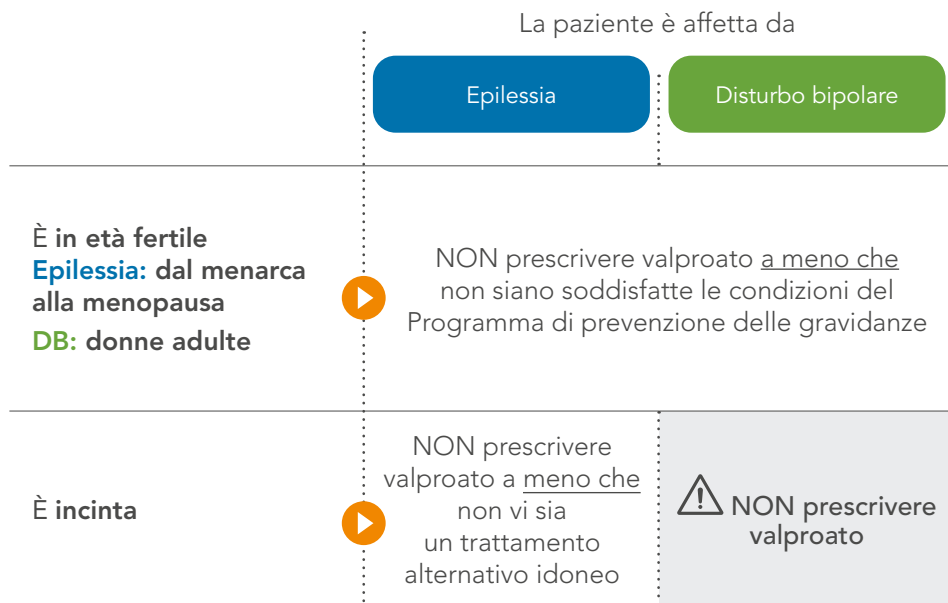
* Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

DB: Disturbo bipolare; OS: Operatore sanitario; DSN: Disturbi dello sviluppo neurologico;
DEF: Donne in età fertile

1

Cosa bisogna sapere/fare riguardo alle condizioni della prescrizione di valproato in pazienti di sesso femminile, ragazze e adolescenti?

- Il Valproato deve essere iniziato e supervisionato da uno specialista esperto nella gestione dell'epilessia o del disturbo bipolare.
- Non deve essere usato nelle bambine/adolescenti e nelle donne di età fertile a meno che altri trattamenti non siano inefficaci o non tollerati.
- Dovrebbe essere prescritto e dispensato secondo le condizioni del Programma di prevenzione delle gravidanze con valproato.



Panoramica delle condizioni del programma di prevenzione della gravidanza (per i dettagli, leggere l'Informazione professionale* sul farmaco)

- Valutare le pazienti per il potenziale di gravidanza.
- Spiegare i rischi di malformazioni congenite, disturbi dello sviluppo neurologico e peso alla nascita inferiore alla norma rispetto all'età gestazionale.
- Eseguire un test di gravidanza prima dell'inizio e durante il trattamento, al bisogno.
- Offrire consulenza sulla necessità di un metodo contraccettivo efficace per tutta la durata del trattamento.
- Spiegare la necessità di pianificare una gravidanza.
- Spiegare la necessità di consultare urgentemente il medico in caso di gravidanza.
- Rivalutare regolarmente (almeno una volta all'anno) il trattamento da parte dello specialista.
- Fornire la Guida per il/la paziente.
- Compilare il Modulo di accettazione del rischio annuale con il/la paziente all'inizio e alla revisione annuale.

Queste condizioni riguardano anche le donne che non sono attualmente sessualmente attive, a meno che il prescrittore non ritenga che vi siano validi motivi per indicare che non vi è alcun rischio di gravidanza.

2

Qual è il tuo ruolo?

Cosa fare se si ha in cura una ragazza/adolescente trattata con valproato

- Spiegare a lei o ai genitori/badanti (a seconda dell'età) i rischi di malformazioni congenite, disturbi dello sviluppo neurologico e peso alla nascita inferiore alla norma rispetto all'età gestazionale.
- Spiegare a lei o ai suoi genitori/badanti l'importanza di contattare lo specialista dopo aver avuto il menarca.
- Rivalutare la necessità di una terapia con valproato almeno una volta all'anno e prendere in considerazione opzioni di trattamento alternative non appena la paziente ha avuto il menarca.
- Fare tutto il possibile per farla passare a un trattamento alternativo prima che raggiunga l'età adulta.

Specialista - Epilessia

Medico di Medicina Generale - Epilessia

Specialista - Bipolare

Medico di medicina generale - Bipolare

Ginecologo/Ostetrico/Infermiere/Levatrice

Farmacista

SPECIALISTI che prescrivono valproato a ragazze e donne in età fertile affette da EPILESSIA

Prescrizione INIZIALE di valproato

Solo se:

- altri trattamenti sono inefficaci o non tollerati
- il test di gravidanza è negativo (per le donne di età fertile)

RINNOVO della prescrizione di valproato

CHE NON PROGRAMMANO una gravidanza

Rivalutare il trattamento almeno una volta all'anno

Spiegare/ricordare e assicurarsi che la paziente comprenda

- I. I rischi di malformazioni congenite, di disturbi del neurosviluppo e di peso alla nascita inferiore alla norma rispetto all'età gestazionale nei bambini esposti in utero
- II. L'utilizzo obbligatorio di un metodo contraccettivo efficace (preferibilmente un dispositivo intrauterino o impianto, oppure 2 metodi complementari, compreso un metodo barriera)
 - anche se la paziente ha l'amenorrea
 - senza interruzione per tutta la durata del trattamento con valproato
 - indipendentemente dallo stato di attività sessuale
 - fare riferimento ai servizi di contraccezione secondo necessità
- III. La necessità di:
 - sottoporsi a test di gravidanza quando richiesto durante il trattamento
 - **programmare** la gravidanza
 - **rivalutare** il trattamento dell'epilessia con lei **ogni anno**

Compilare e firmare il Modulo di accettazione del rischio annuale all'inizio e ad ogni visita annuale. Fornire la Guida per la paziente

Specificamente per le ragazze

- I. Spiegare ai genitori/badanti (e ai bambini a seconda della loro età) i rischi di malformazioni congenite, disturbi dello sviluppo neurologico e peso alla nascita inferiore alla norma rispetto all'età gestazionale
- II. Spiegare ai genitori/assistenti (e ai bambini a seconda dell'età) l'importanza di contattare lo specialista una volta che una bambina che usa valproato ha avuto il menarca
- III. Valutare il momento più appropriato per dare consigli sulla contraccezione
- IV. Rivalutare la necessità della terapia con valproato almeno una volta all'anno
- V. Fare il possibile per passare le bambine ad un trattamento alternativo prima che raggiungano l'età adulta

Spiegare che se pensa di essere incinta o inizia una gravidanza, **non deve interrompere il valproato e contattare immediatamente il suo specialista.**

PER TUTTE LE PAZIENTI: compilare e firmare il **Modulo annuale di accettazione del rischio** (in 2 copie) all'inizio e annualmente; fornire e discutere la **guida per la paziente**

prescrizione nelle donne

PIANIFICAZIONE della gravidanza

Nell'epilessia, il valproato è controindicato durante la gravidanza, a meno che non vi sia un'alternativa adeguata

Spiegare che la contraccezione deve essere interrotta solo dopo la completa cessazione del valproato

GRAVIDANZA non programmata

La paziente non deve interrompere il valproato e consultare urgentemente il medico

- I. Informare la paziente e il suo partner dei rischi
 - per il nascituro esposto al valproato in utero
 - di crisi convulsive non trattate durante la gravidanza
- II. Spiegare la necessità di passare a un trattamento alternativo, se adatto, e che richiede tempo:
 - il nuovo farmaco viene gradualmente introdotto come terapia aggiuntiva al valproato - fino a 6 settimane per raggiungere una dose efficace
 - quindi sospendere gradualmente il valproato per settimane e mesi - comunemente 2-3 mesi
- III. Se si verifica una crisi durante la sospensione di valproato, mantenere la dose minima richiesta

Compilare e firmare il Modulo di accettazione del rischio annuale all'inizio e ad ogni visita annuale. Fornire la Guida per la paziente

Se, in circostanze eccezionali, una donna in gravidanza deve ricevere valproato per l'epilessia

Il valproato deve essere prescritto preferibilmente:

- come monoterapia
- alla minima dose efficace, con dose giornaliera suddivisa in diverse piccole dosi
- come formulazione a rilascio prolungato

Indirizzare la paziente e il suo partner a:

- un ginecologo/ostetrico
- uno specialista esperto in teratologia per avviare un adeguato monitoraggio della gravidanza (compreso il monitoraggio prenatale per rilevare l'eventuale presenza di difetti del tubo neurale o altre malformazioni)

MEDICI DI MEDICINA GENERALE che gestiscono ragazze e donne in età fertile che soffrono di **EPILESSIA** e stanno assumendo **valproato**

Se la paziente...

NON STA PROGRAMMANDO una gravidanza

Ad ogni visita...

▶ **Spiegare/ricordare e assicurarsi che la paziente comprenda**

- I. **I rischi di malformazioni congenite, di disturbi del neurosviluppo e di peso alla nascita inferiore alla norma rispetto all'età gestazionale nei bambini esposti in utero**
- II. L'utilizzo obbligatorio di un **metodo contraccettivo** efficace (preferibilmente un dispositivo intrauterino o impianto, oppure 2 metodi complementari, compreso un metodo barriera)
 - anche se la paziente ha l'amenorrea
 - senza interruzione per tutta la durata del trattamento con valproato
 - indipendentemente dallo stato di attività sessuale
- III. **La necessità di:**
 - sottoporsi a test di gravidanza quando richiesto durante il trattamento
 - **programmare** la gravidanza
 - **rivalutare** il trattamento dell'epilessia con il suo **specialista ogni anno**

▶ **Fornire la Guida per la paziente**

▶ **Specificamente per le ragazze**

- I. Spiegare ai genitori/tutori (e ai bambini a seconda della loro età) i rischi di malformazioni congenite, disturbi del neurosviluppo e peso alla nascita inferiore alla norma rispetto all'età gestazionale
- II. Spiegare ai genitori/tutori (e ai bambini a seconda della loro età) l'importanza di contattare lo specialista dopo che una ragazzina che utilizza valproato ha avuto il menarca per prendere in considerazione un trattamento alternativo
- III. Valutare il momento più appropriato per dare consigli sulla contraccezione



Spiegare che se pensa di essere incinta o inizia una gravidanza, **non deve interrompere il valproato e contattare immediatamente il suo specialista.**

PER TUTTE LE PAZIENTI: fornire e discutere la **guida per la paziente**

Se la paziente...

STA PIANIFICANDO una gravidanza

Nell'epilessia, il valproato è controindicato durante la gravidanza, a meno che non vi sia un'alternativa adeguata

Spiegare che la contraccezione deve essere interrotta solo dopo la completa cessazione del valproato

Se la paziente...

HA UNA GRAVIDANZA non programmata

La paziente non deve interrompere il valproato e consultare urgentemente il suo specialista

- ▶
- I. **Informare la paziente e il suo partner dei rischi**
 - per il nascituro esposto al valproato in utero
 - di crisi convulsive non trattate durante la gravidanza
 - II. **Riferire tempestivamente la paziente al suo specialista** per il passaggio a un trattamento alternativo, se opportuno
 - III. **Dire alla paziente di continuare ad assumere valproato fino alla data dell'appuntamento con il suo specialista**

▶ **Fornire la Guida per la paziente**

Indirizzare la paziente e il suo partner a:

- un ginecologo/ostetrico
- uno specialista in teratologia per la valutazione e ulteriore consulenza

SPECIALISTI che prescrivono valproato a donne in età fertile affette da **DISTURBO BIPOLARE**

Prescrizione INIZIALE di valproato

- Solo se:
- altri trattamenti sono inefficaci o non tollerati
 - il test di gravidanza è negativo

RINNOVO della prescrizione di valproato

CHE NON PROGRAMMANO una gravidanza

Rivalutare il trattamento almeno una volta all'anno

Spiegare/ricordare e assicurarsi che la paziente comprenda

- I. I rischi di malformazioni congenite, di disturbi del neurosviluppo e di peso alla nascita inferiore alla norma rispetto all'età gestazionale nei bambini esposti in utero
- II. L'utilizzo obbligatorio di un **metodo contraccettivo efficace** (preferibilmente un dispositivo intrauterino o impianto, oppure 2 metodi complementari, compreso un metodo barriera)
 - anche se la paziente ha l'amenorrea
 - senza interruzione per tutta la durata del trattamento con valproato
 - indipendentemente dallo stato di attività sessuale
 - fare riferimento ai servizi di contraccezione secondo necessità
- III. La **necessità di:**
 - sottoporsi a test di gravidanza quando richiesto durante il trattamento
 - **programmare** la gravidanza
 - **rivalutare** il trattamento bipolare con lei proprio medico **ogni anno**

Compilare e firmare il Modulo di accettazione del rischio annuale all'inizio e ad ogni visita annuale.
Fornire la Guida per la paziente

Spiegare che se pensa di essere incinta o inizia una gravidanza, **non deve interrompere il valproato e contattare immediatamente il suo specialista.**

PER TUTTE LE PAZIENTI: compilare e firmare il **Modulo annuale di accettazione del rischio** (in 2 copie) all'inizio e annualmente; fornire e discutere la **guida per la paziente**

prescrizione nelle donne

CHE PIANIFICANO una gravidanza

Passare a un trattamento alternativo prima del concepimento

CON GRAVIDANZA non programmata

La paziente non deve interrompere il valproato e consultare urgentemente il medico

Nel disturbo bipolare, il valproato è controindicato durante la gravidanza

Informare la paziente e il suo partner dei rischi

- per il nascituro esposto al valproato in utero
- di disturbo bipolare non trattato durante la gravidanza

- Spiegare che la contraccezione deve essere interrotta solo dopo la completa cessazione del valproato
- Il valproato deve essere interrotto gradualmente nell'arco di alcune settimane per ridurre le recidive precoci¹

- Interrompere valproato
- Passare a un trattamento alternativo: **si raccomanda una rapida riduzione crociata durante l'installazione del trattamento alternativo**²

Indirizzare la paziente e il suo partner a:

- un ginecologo/ostetrico
- uno specialista esperto in teratologia per avviare un adeguato monitoraggio della gravidanza (compreso il monitoraggio prenatale per rilevare l'eventuale presenza di difetti del tubo neurale o altre malformazioni)

Compilare e firmare il Modulo di accettazione del rischio annuale all'inizio e ad ogni visita annuale.
Fornire la Guida per la paziente

MEDICI DI MEDICINA GENERALE base che gestiscono donne in età fertile che soffrono di **DISTURBO BIPOLARE** e stanno assumendo **valproato**

Se la paziente...

NON STA PROGRAMMANDO una gravidanza

Ad ogni visita...

▶ **Spiegare/ricordare e assicurarsi che la paziente comprenda**

- I. **I rischi di malformazioni congenite, di disturbi del neurosviluppo e di peso alla nascita inferiore alla norma rispetto all'età gestazionale nei bambini esposti in utero**
- II. L'utilizzo obbligatorio di un **metodo contraccettivo efficace** (preferibilmente un dispositivo intrauterino o impianto, oppure 2 metodi complementari, compreso un metodo barriera)
 - anche se la paziente ha l'amenorrea
 - senza interruzione per tutta la durata del trattamento con valproato
 - indipendentemente dallo stato di attività sessuale
- III. **La necessità di:**
 - sottoporsi a test di gravidanza quando richiesto durante il trattamento
 - **programmare** la gravidanza
 - **rivalutare** il trattamento bipolare con il suo **specialista ogni anno**

▶ **Fornire la Guida per la paziente**



Spiegare che se pensa di essere incinta o inizia una gravidanza, **non deve interrompere il valproato e contattare immediatamente il suo specialista.**

PER TUTTE LE PAZIENTI: fornire e discutere la **guida per la paziente**

Se la paziente...

STA PIANIFICANDO
una gravidanza

Se la paziente...

HA UNA GRAVIDANZA
non programmata

Nel disturbo bipolare, il valproato è controindicato durante la gravidanza

Spiegare che la contraccezione deve essere interrotta solo dopo la completa cessazione del valproato

La paziente non deve interrompere il valproato e consultare urgentemente il suo specialista

- ▶
- I. **Informare la paziente e il suo partner dei rischi**
 - per il nascituro esposto al valproato in utero
 - di disturbo bipolare non trattato durante la gravidanza
 - II. **Indirizzare la paziente al suo specialista per passare a un trattamento alternativo**

▶ **Fornire la Guida per la paziente**

Indirizzare la paziente e il suo partner a:

- un ginecologo/ostetrico
- uno specialista in teratologia per la valutazione e ulteriore consulenza

GINECOLOGI, OSTETRICI, LEVATRICI, INFERMIERI/E che gestiscono ragazze e donne in età fertile che assumono **valproato**

RAGAZZE e DONNE NON GRAVIDE che assumono valproato

▶ Spiegare/ricordare e assicurarsi che la paziente comprenda

- I. I rischi di malformazioni congenite, di disturbi del neurosviluppo e di peso alla nascita inferiore alla norma rispetto all'età gestazionale nei bambini esposti in utero
- II. L'utilizzo obbligatorio di un **metodo contraccettivo efficace** (preferibilmente un dispositivo intrauterino o impianto, oppure 2 metodi complementari, compreso un metodo barriera)
 - anche se la paziente ha l'amenorrea
 - senza interruzione per tutta la durata del trattamento con valproato
 - indipendentemente dallo stato di attività sessuale
- III. **La necessità di:**
 - sottoporsi a test di gravidanza quando richiesto durante il trattamento
 - **programmare** la gravidanza
 - **rivalutare** il trattamento con il loro **specialista ogni anno**

▶ Fornire la Guida per la paziente



Spiegare che se pensa di essere incinta o inizia una gravidanza, **non deve interrompere il valproato e contattare immediatamente il suo specialista.**

PER TUTTE LE PAZIENTI: fornire e discutere **la guida per la paziente**

Nell'epilessia, il valproato è controindicato durante la gravidanza, a meno che non vi sia un'alternativa adeguata.

Nel disturbo bipolare, il valproato è controindicato durante la gravidanza.

Quando una donna viene per consultazioni riguardo a una **GRAVIDANZA ESPOSTA: INDIRIZZARE LA PAZIENTE A 2 SPECIALISTI**

▶ Specialista n. 1

Uno specialista della malattia per la quale il valproato viene prescritto per la valutazione e la consulenza sul passaggio e sull'interruzione, se adatto alla paziente

▶ Specialista n. 2

Uno specialista in teratologia per avviare un appropriato monitoraggio della gravidanza (compreso il monitoraggio prenatale per rilevare l'eventuale presenza di difetti del tubo neurale o altre malformazioni) per la valutazione e la consulenza

▶ Fornire la Guida per la paziente

FARMACISTI che forniscono consulenza a ragazze e donne in età fertile che assumono **valproato**



Spiegare/ricordare e assicurarsi che la paziente comprenda

- I. I rischi di malformazioni congenite, di disturbi del neurosviluppo e di peso alla nascita inferiore alla norma rispetto all'età gestazionale nei bambini esposti in utero
- II. L'utilizzo obbligatorio di un **metodo contraccettivo efficace** (preferibilmente un dispositivo intrauterino o impianto, oppure 2 metodi complementari, compreso un metodo barriera)
 - anche se la paziente ha l'amenorrea
 - senza interruzione per tutta la durata del trattamento con valproato
 - indipendentemente dallo stato di attività sessuale
- III. La **necessità di:**
 - sottoporsi a test di gravidanza quando richiesto durante il trattamento
 - **programmare** la gravidanza
 - rivalutare il trattamento con il loro **specialista ogni anno**



Spiegare che se pensa di essere incinta o inizia una gravidanza, **non deve interrompere il valproato e contattare immediatamente il suo specialista.**

PER TUTTE LE PAZIENTI: **fornire la scheda paziente**

Nell'epilessia, il valproato è controindicato durante la gravidanza, a meno che non vi sia un'alternativa adeguata.

Nel disturbo bipolare, il valproato è controindicato durante la gravidanza.



Informazioni sui materiali educativi

SCHEDA PAZIENTE

- Assicurarsi che venga fornita ai pazienti
- Parlarne ogni volta che viene dispensato valproato
- Consigliare al/alla paziente di conservarla in qualsiasi momento

GUIDA PER LA PAZIENTE

- Assicurarsi che il/la paziente l'abbia ricevuta

INFORMAZIONI DISPONIBILI ONLINE

- I materiali formativi sono disponibili sia sul sito web di Swissmedic www.swissmedic.ch (Rubrik DHPC/HPC) che sui siti web delle aziende.

3

Quali sono i rischi relativi al valproato se assunto in gravidanza?

L'utilizzo di valproato durante la gravidanza è dannoso per il nascituro. I bambini esposti in utero al valproato presentano un alto rischio di:

- Malformazioni congenite,
- Disturbi dello sviluppo neurologico,
- Peso alla nascita inferiore alla norma rispetto all'età gestazionale

I rischi sono correlati alla dose. Non esiste una dose soglia al di sotto della quale non esiste alcun rischio. Qualsiasi dose di valproato durante la gravidanza può essere dannosa per il nascituro. La natura dei rischi per i bambini esposti al valproato durante la gravidanza è la stessa, indipendentemente dall'indicazione per la quale è stato prescritto valproato.

Sia la monoterapia con valproato che la politerapia con valproato che comprenda altri antiepilettici, sono frequentemente associate a esiti anormali della gravidanza.

1. Malformazioni congenite

Circa l'11%³ dei figli di donne epilettiche esposte al valproato in monoterapia durante la gravidanza presentava malformazioni congenite maggiori.

Questo rischio è maggiore che nella popolazione generale (circa 2-3%).

I dati disponibili mostrano una maggiore incidenza di malformazioni minori o maggiori. I tipi più comuni di malformazioni sono stati:

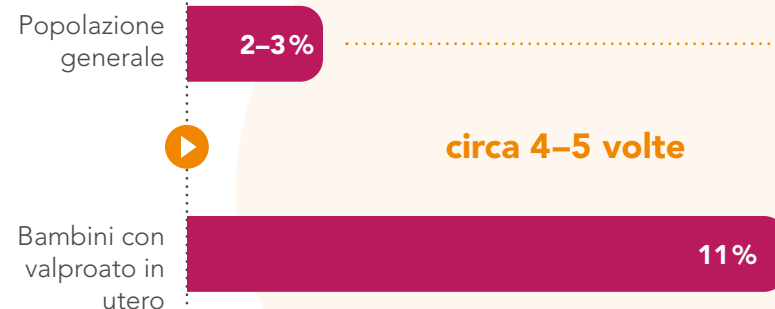
- Difetti del tubo neurale
- Dismorfismi facciali
- Labbro leporino e palatoschisi
- Craniostenosi
- Difetti cardiaci, renali e urogenitali
- Difetti degli arti (compresa l'aplasia bilaterale del radio)
- Molteplici anomalie che coinvolgono vari sistemi del corpo

L'esposizione in utero al valproato può causare anche:

- Compromissione dell'udito o sordità unilaterale o bilaterale o sordità, che possono non essere reversibili⁴,
- Malformazioni oculari (inclusi colobomi, microftalmo) che sono state riportate in concomitanza con altre malformazioni congenite. Queste malformazioni oculari possono compromettere la vista.

Le prove disponibili non mostrano che l'integrazione di folati prevenga i difetti alla nascita dovuti all'esposizione al valproato⁵.

Rischio di malformazioni congenite



3

Quali sono i rischi relativi al valproato se assunto in gravidanza?

2. Disturbi dello sviluppo neurologico

- ▶ L'esposizione al valproato in utero può avere effetti negativi sullo sviluppo mentale e fisico dei bambini esposti.
- ▶ L'esatto periodo gestazionale di rischio è incerto e la possibilità di un rischio durante l'intera gravidanza non può essere escluso.
- ▶ Fino al 30 o 40% dei bambini in età prescolare esposti in utero possono subire ritardi nel loro sviluppo iniziale come:⁶⁻⁹
 - Ritardo del linguaggio e della deambulazione
 - Minori capacità intellettive
 - Scarse capacità linguistiche (parlare e comprendere)
 - Problemi di memoria
- ▶ Nei bambini in età scolare (6 anni) con una storia di esposizione al valproato in utero, il quoziente intellettivo misurato era in media di 7-10 punti inferiore rispetto ai bambini esposti ad altri antiepilettici¹⁰.
I dati sui risultati a lungo termine sono limitati.
- ▶ Un aumento del rischio nei bambini con una storia di esposizione al valproato in utero rispetto alla popolazione non esposta:
 - Disturbo da deficit di attenzione/iperattività¹¹: circa 1,5 volte,
 - Disturbo dello spettro autistico¹²: circa 3 volte,
 - Autismo infantile¹²: circa 5 volte.

Aumento dei rischi nei bambini esposti al valproato in utero



3. Peso alla nascita inferiore alla norma rispetto all'età gestazionale

- ▶ Studi epidemiologici¹³⁻¹⁶ hanno segnalato una riduzione del peso medio dei neonati alla nascita e un aumento del rischio di basso peso alla nascita (<2500 grammi) o di peso ridotto rispetto all'età gestazionale (inteso come peso alla nascita inferiore al 10° percentile corretto in base all'età gestazionale, stratificato in base al sesso) nei neonati esposti *in utero* al valproato rispetto a quelli non esposti o trattati con lamotrigina.

1

Cosa è necessario sapere sul potenziale rischio per i bambini di padri trattati con valproato nei 3 mesi precedenti e/o al momento del concepimento

I risultati di uno studio osservazionale retrospettivo, condotto in tre Paesi dell'Europa settentrionale sulla base di quanto riportato nelle cartelle cliniche elettroniche (banche dati dei registri), hanno evidenziato un aumento del rischio di disturbi del neurosviluppo (neurodevelopmental disorders, NDDs) nei bambini (da 0 a 11 anni di età) concepiti da padri che avevano ricevuto un trattamento con valproato nei 3 mesi precedenti e/o al momento del concepimento rispetto a quelli trattati con lamotrigina o levetiracetam.

Il rischio cumulativo di disturbi del neurosviluppo, corretto per i principali fattori di disturbo e di rischio paterno e materno, variava, a seconda del Paese, dal **4,0% al 5,6%** nel gruppo di padri esposti a valproato e dal **2,3% al 3,2%** nel gruppo composto da padri trattati con lamotrigina o levetiracetam in monoterapia.

Il rapporto di rischio (hazard ratio, HR) corretto aggregato della metanalisi dei set di dati nei tre Paesi per tutti i sottotipi era 1,50 (IC al 95% 1,09-2,07) complessivamente per tutti i sottotipi di disturbi del neurosviluppo.

Le limitazioni dello studio non hanno consentito di stabilire quali sottotipi di disturbi del neurosviluppo (disturbi dello spettro autistico, deficit cognitivi, disturbi della comunicazione, disturbo da deficit di attenzione/iperattività, disturbi del movimento) presi in esame contribuiscano all'aumento complessivo del rischio di disturbo del neurosviluppo.

Il rischio per i bambini concepiti più di tre mesi dopo l'interruzione del trattamento con valproato (intervallo di tempo necessario a consentire una nuova spermatogenesi senza esposizione al valproato) non è noto.

2

Qual è il suo ruolo nel trattamento o nella cura di pazienti di sesso maschile in grado di procreare affetti da epilessia o disturbi bipolari?

SPECIALISTA e MEDICO DI BASE

Spiegare/Ricordare e assicurarsi che il paziente comprenda:

All'inizio del trattamento e ad ogni visita annuale dal medico

- I. Potenziale rischio di disturbi dello sviluppo neurologico nei bambini padri trattati con valproato nei 3 mesi precedenti e/o al momento del concepimento.**
- II.** Mancanza di dati su questo potenziale rischio per i bambini concepiti più di 3 mesi dopo l'interruzione del trattamento con valproato (ritardo temporale per consentire una nuova spermatogenesi senza esposizione al valproato).
- III. Necessità di un metodo contraccettivo affidabile**, compresa la partner, per tutta la durata del trattamento con valproato e per 3 mesi dopo l'interruzione del trattamento.
- IV. Controindicazione alla donazione** di sperma per tutta la durata del trattamento con valproato e per 3 mesi dopo l'interruzione del trattamento.
- V.** Necessità di consultare un medico non appena il paziente intende procreare e prima di interrompere la contraccezione per discutere opzioni di **trattamento** alternative prima del concepimento.
- VI.** Necessità che il paziente e la sua partner contattino immediatamente i rispettivi medici per ottenere consulenza **in caso di gravidanza con il trattamento** paterno con valproato nei 3 mesi precedenti e/o al momento del concepimento o nei 3 mesi successivi all'interruzione del trattamento.
- VII.** Necessità di una revisione periodica (almeno una volta all'anno) del trattamento per discutere opzioni terapeutiche alternative.
- VIII.** Se il farmaco viene dispensato dal medico, il medico deve consegnare la scheda del paziente.

Consegna della versione aggiornata del foglio informativo per il paziente maschile

Solo per i medici specialisti: compili e firmi il Modulo di conferma della consapevolezza del rischio all'inizio del trattamento e ad ogni visita medica annuale.

2

Qual è il suo ruolo nel trattamento o nella cura di pazienti di sesso maschile in grado di procreare affetti da epilessia o disturbi bipolari?

FARMACISTA

- Parlare della necessità di un metodo contraccettivo affidabile.
- Assicurarsi che il paziente abbia ricevuto l'opuscolo informativo per i pazienti di sesso maschile in grado di procreare.
- Consegnare la scheda del paziente ad ogni dispensazione di valproato e assicurarsi che il paziente (e/o il suo rappresentante legale) comprenda il suo contenuto.
- Al paziente (e/o al suo rappresentante legale) sarà chiesto di non interrompere l'assunzione di valproato e di rivolgersi immediatamente allo specialista in caso di gravidanza programmata.

RIFERIMENTI

1. Malhi GS, Bassett D, Boyce P, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders [Linee guida per la pratica clinica del Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists per i disturbi dell'umore]. Australian and New Zealand J. Psychiatry 2015, Vol. 49(12):1-185.
2. Minutes and answers from the SAG Psychiatry meeting on Valproate- EMA/679681/2017 [Verbali e risposte della riunione SAG Psychiatry sul valproato- EMA/679681/2017].
3. 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 [Trattamento in monoterapia dell'epilessia in gravidanza: esiti malformativi congeniti nel bambino]. Database Cochrane di revisioni sistematiche 2016, numero 11. Art. n.: CD010224.
4. 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 [Esposizione in utero al farmaco e compromissione dell'udito nei bambini di 2 anni. Uno studio controllo-caso che utilizza il database EFEMERIS]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. Ott 2018;113:192-7.
5. 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? [L'uso di acido folico riduce il rischio di spina bifida dopo l'esposizione in utero all'acido valproico?] Pharmacoepidemiol Drug Saf. Ago 2010;19(8):803-7.
6. 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 [Sviluppo cognitivo precoce nei bambini nati da donne con epilessia: un rapporto prospettico]. Epilepsia ottobre 2010; 51(10):2058-65.
7. Cummings et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine [Neurosviluppo di bambini esposti in utero a lamotrigina, valproato di sodio e carbamazepina]. Arch Dis Child 2011;96:643-647.
8. Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs [Funzione cognitiva a 3 anni di età dopo esposizione fetale a farmaci antiepilettici]. NEJM 2009; 360 (16):1597-1605.
9. Thomas S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero [Sviluppo motorio e mentale dei neonati esposti a farmaci antiepilettici in utero]. Epilepsy and Behaviour 2008 (13):229-236.
10. 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 [Esposizione fetale a farmaci antiepilettici ed esiti cognitivi all'età di 6 anni (studio NEAD): uno studio osservazionale prospettico]. Lancet Neurol. Mar 2013; 12(3):244-52.
11. Christensen J, Pedersen L, Sun Y, Dreier JW, Brikell I, Dalgaard S. Association of prenatal exposure to valproate and other antiepileptic drugs with risk for attention deficit/hyperactivity disorder in offspring [Associazione dell'esposizione prenatale al valproato e ad altri farmaci antiepilettici con il rischio di disturbo da deficit di attenzione/ipertattività nella prole]. JAMA New Open. 2019;2(1): e186606.
12. Christensen J et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism [Esposizione prenatale al valproato e rischio di disturbi dello spettro autistico e autismo infantile]. JAMA 2013; 309(16):1696-1703.
13. Kilic D, Pedersen H, Kjaersgaard MI, Parner ET, Vestergaard M, Sørensen MJ et al. Birth outcomes after prenatal exposure to antiepileptic drugs--a population-based study. Epilepsia. 2014 Nov;55(11):1714-21.
14. Hernández-Díaz S, McElrath TF, Pennell PB, Hauser WA, Yerby M, Holmes LB; North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. Fetal growth and premature delivery in pregnant women on antiepileptic drugs. Ann Neurol. 2017 Sep;82(3):457-65.
15. Margulis AV, Hernandez-Diaz S, McElrath T, Rothman KJ, Plana E, Almqvist C et al. Relation of in-utero exposure to antiepileptic drugs to pregnancy duration and size at birth. PLoS One. 2019 Aug 5;14(8):1-21.
16. Diav-Citrin O, Shechtman S, Bar-Oz B, Cantrell D, Arnon J, Ornoy A. Pregnancy outcome after in utero exposure to valproate : evidence of dose relationship in teratogenic effect. CNS Drugs. 2008;22(4):325-34.

