

VALPROATO
GUIDA

PER GLI OPERATORI SANITARI

che gestiscono ragazze e donne in età fertile e pazienti di sesso maschile trattati con valproato*

Include informazioni sull'uso
di valproato in conformità
al programma di prevenzione
della gravidanza

**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**

Le informazioni sull'uso del valproato sono disponibili anche online all'indirizzo
Misure di gestione del rischio | Agenzia Italiana del Farmaco (aifa.gov.it)
<https://www.aifa.gov.it/misure-di-gestione-del-rischio>

Si raccomanda che le donne in gravidanza che assumono valproato siano arruolate
nel Registro EURAP - International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy
(eurapinternational.org)

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

CONTENUTI

Scopo di questa guida per gli operatori sanitari

RAGAZZE E DONNE IN ETÀ FERTILE

- ▶ **1** Cosa deve sapere/fare in merito alle condizioni di prescrizione di valproato nelle pazienti di sesso femminile, ragazze e adolescenti? 4-6
- ▶ **2** Qual è il suo ruolo, quando gestisce, tratta o si prende cura di? 7-19
- Ragazze/donne in età fertile affette da epilessia, se Lei è:
 - Specialista 8-9
 - Medico di base 10-11
 - Donne in età fertile con disturbo bipolare, se Lei è:
 - Specialista 12-13
 - Medico di base 14-15
 - Ragazze/donne in età fertile, se Lei è:
 - Ginecologo/Ostetrico, Ostetrica .. 16-17
 - Farmacista 18-19
- ▶ **3** Quali sono i rischi del valproato se assunto durante la gravidanza? 20-23
- Malformazioni congenite
 - Disturbi del neurosviluppo

PAZIENTI MASCHI

- ▶ **1** Cosa deve sapere sul potenziale rischio nei bambini di padri trattati con valproato nei 3 mesi precedenti il concepimento? 24
- ▶ **2** Qual è il suo ruolo, quando gestisce, tratta o si prende cura dei pazienti di sesso maschile con epilessia o disturbo bipolare se Lei è: 25
- Specialista 25
 - Medico di base 25
 - Farmacista 25

Scopo di questa guida per gli operatori sanitari

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

- Malformazioni congenite,
- Disturbi del neurosviluppo

Esiste un potenziale rischio di disturbi del neurosviluppo nei bambini nati da uomini trattati con valproato nei 3 mesi precedenti il concepimento.

I materiali educazionali per il valproato sono stati sviluppati specificamente per operatori sanitari, pazienti di sesso femminile e maschile.

Questi strumenti includono:

- Questa guida per gli operatori sanitari
- Modulo Annuale di Accettazione del Rischio (solo per le pazienti di sesso femminile)
- 2 diverse guide per il paziente (per pazienti di sesso femminile e maschile)
- Una carta per il paziente

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

- Le condizioni di prescrizione nelle ragazze, nelle donne in età fertile e nei pazienti di sesso maschile
- I rischi teratogeni e del neurosviluppo associati all'uso di valproato durante la gravidanza
- Il potenziale rischio nel neurosviluppo, associato all'uso di valproato nei 3 mesi precedenti il concepimento per i pazienti di sesso maschile
- Le azioni necessarie per ridurre al minimo i rischi

Gli operatori sanitari a cui è destinata questa guida includono:

- Specialisti,
- Medici di base,
- Ginecologi/Ostetrici, Ostetriche,
- Farmacisti

Per i pazienti minorenni o con capacità ridotte di prendere decisioni, chiediamo di fornire le informazioni ai genitori/rapresentante legale/caregiver e assicurarsi che le comprendano chiaramente.

Legga la versione più aggiornata del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto prima di prescrivere valproato.

1

Cosa deve sapere/fare in merito alle condizioni di prescrizione di valproato in pazienti di sesso femminile, ragazze e adolescenti?

- La terapia con valproato deve essere iniziata e supervisionata da uno specialista esperto nella gestione dell'epilessia o del disturbo bipolare.
- Il valproato non deve essere utilizzato in bambine/adolescenti di sesso femminile e donne in età fertile, a meno che altri trattamenti siano inefficaci o non tollerati.
- Deve essere prescritto ed erogato secondo le condizioni del Programma di Prevenzione delle Gravidanze con valproato.

La paziente che soffre di

Epilessia

Disturbo bipolare

È in età fertile

Epilessia: dal menarca alla menopausa

Disturbo Bipolare: donne adulte



NON prescrivere valproato a meno che le condizioni del Programma di Prevenzione delle Gravidanze siano soddisfatte

È in gravidanza



NON prescrivere valproato a meno che non vi sia un trattamento alternativo valido

 **NON prescrivere valproato**

Panoramica delle condizioni del Programma di Prevenzione della Gravidanza (per i dettagli leggere il Riassunto delle caratteristiche del prodotto)

- Valutare se le pazienti sono potenzialmente fertili,
- Spiegare i rischi di malformazioni congenite e disturbi del neurosviluppo,
- Eseguire un test di gravidanza prima dell'inizio e durante il trattamento, se necessario,
- Fornire consulenza sulla necessità di adottare un metodo contraccettivo efficace per tutto il periodo di trattamento,
- Spiegare la necessità di pianificare la gravidanza,
- Spiegare la necessità di consultare urgentemente il medico in caso di gravidanza,
- Rivedere regolarmente (almeno una volta all'anno) il trattamento da parte dello specialista,
- Fornire la Guida per la paziente,
- Compilare il Modulo Annuale di Accettazione del Rischio con la paziente, all'inizio del trattamento e alla revisione annuale.

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

Cosa deve fare se segue una ragazza/adolescente in trattamento con valproato; è necessario:

- Spiegare ai genitori/caregiver (a seconda dell'età) i rischi di malformazioni congenite e disturbi del neurosviluppo
- Spiegare ai genitori/caregiver l'importanza di contattare lo specialista una volta che avrà avuto il menarca
- Rivalutare la necessità di terapia con valproato almeno una volta all'anno e prendere in considerazione opzioni di trattamento alternative non appena avrà avuto il menarca
- Cercare di passare a un trattamento alternativo prima che la paziente raggiunga l'età adulta.

2

Qual è il suo ruolo?

Specialista - Epilessia

Medico di base
- Epilessia

Specialista - Disturbo Bipolare

Medico di base
- Disturbo Bipolare

Ginecologo/Ostetrico/
Ostetrica

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 donne di età fertile)

RINNOVO del valproato

Senza **PIANIFICAZIONE**
di una gravidanza

Rivalutare il trattamento
almeno una volta all'anno

Spiegare/ricordare e garantire che la paziente comprenda

- I. I rischi di malformazioni congenite e disturbi del neurosviluppo per bambini esposti in utero
- II. L'uso obbligatorio di un **metodo contraccettivo efficace** (preferibilmente un dispositivo intrauterino o impianto o 2 forme contraccettive complementari, compreso un metodo barriera):
 - anche se la paziente presenta amenorrea
 - senza interruzione per tutta la durata del trattamento con valproato
 - indipendentemente dalla attività sessuale/o meno
 - fare riferimento ai servizi di consulenza su contraccezione secondo necessità
- III. La necessità di:
 - eseguire un test di gravidanza quando richiesto durante il trattamento
 - **pianificare** la gravidanza
 - **rivalutare** il trattamento dell'epilessia **ogni anno**

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

Specificamente per le ragazze

- I. Spiegare i rischi delle malformazioni congenite e dei disturbi del neurosviluppo ai genitori/caregiver (e alle bambine a seconda della loro età)
- II. Spiegare ai genitori/caregiver (e alle bambine a seconda della loro età) l'importanza di contattare lo specialista una volta che una bambina che ha usato il valproato ha il menarca
- III. Valutare il momento più appropriato per dare consigli sulla contraccezione
- IV. Rivalutare la necessità di terapia con valproato almeno una volta all'anno
- V. Cercare di porre le bambine in un trattamento alternativo prima che raggiungano l'età adulta



Spiegare alla paziente che se pensa di essere incinta o di rimanere incinta, **non deve interrompere il valproato e deve contattarla immediatamente.**

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 gravidanza

gravidanza NON PIANIFICATA

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

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

La paziente non deve interrompere il valproato, ma deve consultare urgentemente il medico

I. Informare la paziente e il suo partner dei rischi

- al nascituro esposto a valproato in utero
- di crisi convulsive non trattate durante la gravidanza

II. Spiegare la necessità di passare a un trattamento alternativo, se appropriato, e che ci vuole tempo:

- il nuovo farmaco viene gradualmente introdotto come aggiunta al valproato - sono necessarie fino a 6 settimane per raggiungere la dose efficace
- quindi gradualmente il valproato viene ridotto nell'arco di settimane e mesi - comunemente 2-3 mesi

III. Se si verifica una crisi convulsiva durante l'eliminazione di valproato, mantenere la dose minima richiesta

Compilare e firmare il Modulo Annuale di Accettazione del Rischio all'inizio e ad ogni visita annuale
Fornire la Guida per la paziente

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

Il valproato deve preferibilmente essere prescritto:

- in monoterapia
- alla dose efficace più bassa, con dosi giornaliere frazionate
- in formulazione a rilascio prolungato

Indirizzare la paziente e il suo partner a:

- ginecologo/ostetrico/ostetrica
- uno specialista esperto in teratologia per iniziare un adeguato monitoraggio della gravidanza (con test prenatali per valutare possibili difetti del tubo neurale e malformazioni)

MEDICI DI BASE

che hanno in carico ragazze
e donne di età fertile che
soffrono di **EPILESSIA** ed
assumono **valproato**

Se la paziente...

NON PIANIFICA
una gravidanza

Ad ogni visita...

▶ Spiegare/ricordare e garantire che la paziente comprenda

- I. I rischi di malformazioni congenite e disturbi del neurosviluppo per bambini esposti in utero
- II. L'uso obbligatorio di un **metodo contraccettivo efficace** (preferibilmente un dispositivo intrauterino o impianto o 2 forme contraccettive complementari, compreso un metodo barriera):
 - anche se la paziente presenta amenorrea
 - senza interruzione per tutta la durata del trattamento con valproato
 - indipendentemente dalla attività sessuale/o meno
 - fare riferimento ai servizi di consulenza su contraccezione secondo necessità
- III. La **necessità di:**
 - eseguire un test di gravidanza quando richiesto durante il trattamento
 - **pianificare** la gravidanza
 - **rivalutare** il trattamento dell'epilessia **ogni anno**

▶ Fornire la Guida per la paziente

▶ Specificamente per le ragazze

- I. Spiegare i rischi di malformazioni congenite e disturbi del neurosviluppo ai genitori/caregiver (e alle bambine a seconda della loro età)
- II. Spiegare ai genitori/caregiver (e alle bambine a seconda della loro età) l'importanza di contattare lo specialista una volta che una ragazza/bambina che ha usato il valproato manifesta menarca per prendere in considerazione un'alternativa di trattamento
- III. Valutare il momento più appropriato per dare consigli sulla contraccezione

Spiegare alla paziente che se pensa di essere incinta o di rimanere incinta, **non deve interrompere il valproato e deve contattare immediatamente il suo specialista.**



Se...

STA PIANIFICANDO
una gravidanza

Se ha...

una gravidanza
NON PIANIFICATA

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 cessazione completa 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**
 - al nascituro esposto a valproato in utero
 - di crisi convulsive non trattate durante la gravidanza
 - II. Indirizzare tempestivamente la paziente al suo specialista**
per passare a un trattamento alternativo, se idoneo
 - III. Informare la paziente di continuare l'assunzione di valproato fino alla data dell'appuntamento con il suo specialista**

▶ **Fornire la Guida per la paziente**

Indirizzare la paziente e il suo partner a:

- ginecologo/ostetrico/ostetrica
- specialista in teratologia

per valutazione e ulteriore consulenza

SPECIALISTI che trattano 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 del valproato



SENZA PIANIFICAZIONE
di una gravidanza

Rivalutare il trattamento
almeno una volta all'anno



Spiegare/ricordare e garantire che la paziente comprenda

- I. I rischi di **malformazioni congenite e disturbi del neurosviluppo per bambini esposti in utero**
- II. L'uso obbligatorio di un **metodo contraccettivo efficace** (preferibilmente un dispositivo intrauterino o impianto o 2 forme complementari, compreso un metodo barriera)
 - anche se la paziente presenta amenorrea
 - senza interruzione per tutta la durata del trattamento con valproato
 - indipendentemente dallo stato di attività sessuale
 - fare riferimento ai servizi di consulenza sulla contraccezione secondo necessità
- III. **La necessità di:**
 - sottoporsi a test di gravidanza quando richiesto durante il trattamento
 - **pianificare** la gravidanza
 - **rivalutare annualmente** il trattamento per il disturbo bipolare



Compilare e firmare il Modulo Annuale di Accettazione del Rischio all'inizio e ad ogni visita annuale
Fornire la Guida per la paziente



Spiegare alla paziente che se pensa di essere incinta o di rimanere incinta, **non deve interrompere il valproato e deve contattarla immediatamente.**

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



MEDICI DI BASE che hanno in carico donne in età fertile che soffrono di **DISTURBO BIPOLARE** e in trattamento con **valproato**

Se la paziente

NON PIANIFICA
una gravidanza

Ad ogni visita...



Spiegare/ricordare garantire che la paziente comprenda

- I. **I rischi delle malformazioni congenite e dei disturbi del neurosviluppo per i bambini esposti in utero**
- II. L'uso obbligatorio di un **metodo contraccettivo efficace** (preferibilmente un dispositivo o impianto uterino o 2 forme complementari, tra cui metodo barriera)
 - anche se la paziente presenta amenorrea
 - senza interruzione per tutta la durata del trattamento con valproato
 - indipendentemente dallo stato di attività sessuale
- III. **La necessità di:**
 - sottoporsi ad un test di gravidanza quando richiesto durante il trattamento
 - **pianificare** la gravidanza
 - **rivalutare annualmente** il trattamento per il disturbo bipolare **con il suo specialista**



Fornire la Guida per la paziente



Spiegare alla paziente che se pensa di essere incinta o di rimanere incinta, **non deve interrompere il valproato e deve contattare immediatamente il suo specialista.**



Qual è il suo ruolo?
Ginecologo/
Ostetrico/Ostetrica

GINECOLOGI, OSTETRICI/ OSTETRICHE, che gestiscono ragazze e donne in età fertile che assumono **valproato**

RAGAZZE e DONNE NON IN GRAVIDANZA
che assumono **valproato**

▶ Spiegare/ricordare e garantire che la paziente comprenda

- I. I rischi delle malformazioni congenite e dei disturbi del neurosviluppo per i bambini esposti in utero
- II. L'uso obbligatorio di un **metodo contraccettivo efficace** (preferibilmente un dispositivo o impianto uterino o 2 forme complementari, tra cui metodo barriera)
 - anche se la paziente presenta 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
 - **pianificare** la gravidanza
 - rivalutare **annualmente** il trattamento con il suo **specialista**

▶ Fornire la Guida per la paziente

Spiegare alla paziente che se pensa di essere incinta o di rimanere incinta, **non deve interrompere il valproato e deve contattare immediatamente lo 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 si consulta per una **POSSIBILE ESPOSIZIONE IN GRAVIDANZA** INDIRIZZARLA A 2 SPECIALISTI



Specialista n°1

Uno specialista della malattia per il quale valproato è prescritto per la valutazione e consulenza sul cambio e interruzione della terapia



Specialista n°2

Uno specialista esperto in teratologia per iniziare un appropriato monitoraggio prenatale (incluso il monitoraggio per rilevare la possibile occorrenza di difetti del tubo neurale o altre malformazioni)



Fornire la Guida per la paziente

Consulenza da parte di **FARMACISTI** a ragazze e donne in età fertile che assumono **valproato**



Spiegare/ricordare e garantire che la paziente comprenda

- I. I rischi delle malformazioni congenite e dei disturbi del neurosviluppo per i bambini esposti in utero
- II. L'uso obbligatorio di un metodo contraccettivo efficace (preferibilmente un dispositivo o impianto uterino o 2 forme complementari, tra cui metodo barriera)
 - anche se la paziente presenta 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
 - **pianificare** la gravidanza
 - rivalutare **annualmente** il trattamento con lo **specialista**



Spiegare alla paziente che se pensa di essere incinta o di rimanere incinta, **non deve interrompere il valproato e deve contattare immediatamente il suo specialista.**

PER TUTTE LE PAZIENTI: fornire la carta per il 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 educazionali

CARTA PER IL PAZIENTE

- Assicurarsi che sia fornita alla paziente
- Parlarne ogni volta che viene dispensato valproato
- Consigliare alla paziente di tenerla a disposizione in qualsiasi momento

GUIDA PER LA PAZIENTE

- Assicurarsi che la paziente l'abbia ricevuta

INFORMAZIONI ONLINE: Disponibili per Depakin/Depakin Chrono e Depamide

- Ricordare che è possibile trovare anche informazioni online scansionando il **QR code** sul foglio illustrativo / sulla confezione

3

Quali sono i rischi del valproato se assunto durante la gravidanza?

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

- Malformazioni congenite,
- Disturbi del neurosviluppo.

I rischi sono correlati alla dose. Tuttavia, non esiste una dose soglia al di sotto della quale non vi sia 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 medesima indipendentemente dall'indicazione per la quale è stato prescritto il valproato.

Sia valproato in monoterapia sia valproato in politerapia, compresi altri antiepilettici, sono spesso associati a esiti anomali della gravidanza.

1. Malformazioni congenite



Circa l'11%³ dei bambini nati da donne epilettiche esposti a valproato in monoterapia durante la gravidanza hanno avuto malformazioni congenite maggiori.

Questo rischio è maggiore rispetto alla popolazione generale (acirca il 2-3%).

I dati disponibili mostrano una maggiore incidenza di malformazioni minori o maggiori.

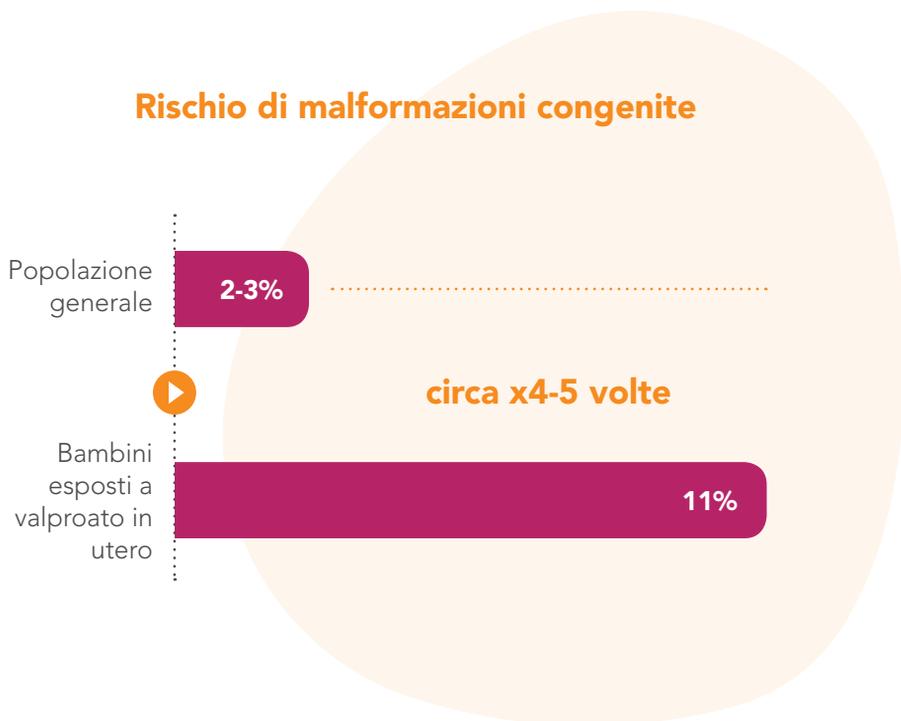
I tipi più comuni di malformazioni includono:

- Difetti del tubo neurale
- Dismorfismo facciale
- Labio-palatoschisi
- Craniostenosi
- Difetti cardiaci, renali e urogenitali
- Difetti agli arti (inclusa l'aplasia bilaterale del radio)
- Anomalie multiple che coinvolgono vari distretti corporei.

L'esposizione in utero al valproato può anche causare:

- Compromissione dell'udito o sordità unilaterale o bilaterale, che potrebbero non essere reversibili⁴,
- Malformazioni oculari (compresi colobomi, microftalmo) che sono stati segnalati insieme ad altre malformazioni. Queste malformazioni oculari possono influire sulla vista.

Le prove disponibili non dimostrano che l'integrazione di folati impedisca malformazioni congenite dovute all'esposizione al valproato⁵.



3

Quali sono i rischi del valproato se assunto durante la gravidanza?

2. Disturbi del neurosviluppo



- ▶ L'esposizione al valproato in utero può avere effetti negativi sullo sviluppo mentale e fisico dei bambini esposti.
- ▶ L'esatto periodo gestazionale che comporta rischio è incerto **e non è possibile escludere che il rischio si estenda per tutta la gravidanza.**
- ▶ Fino al 30 o 40% dei bambini esposti in utero in età prescolare può mostrare ritardi nello sviluppo precoce di abilità quali:⁶⁻⁹
 - Parlare e camminare più tardi
 - Minori capacità intellettive
 - Scarse capacità linguistiche (parlare e comprendere)
 - Problemi di memoria
- ▶ Nei bambini in età scolare (6 anni) con anamnesi di esposizione al valproato in utero, il quoziente di intelligenza misurato era in media 7-10 punti inferiore rispetto a bambini esposti ad altri antiepilettici¹⁰.
I dati sugli esiti a lungo termine sono limitati.
- ▶ Aumento del rischio nei bambini con anamnesi 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.

Rischi aumentati nei bambini esposti al valproato in utero

Ritardi delle prime fasi di sviluppo



Fino al 30-40%
dei bambini in età prescolare

Quoziente intellettivo



Da -7 a -10 punti
Rispetto ai bambini esposti ad altri farmaci antiepilettici

Deficit dell'attenzione/
Disturbo da iperattività



circa 1,5 volte

Rispetto alla popolazione non esposta

Disturbo dello spettro autistico



circa 3 volte

Rispetto alla popolazione non esposta

Autismo infantile



circa 5 volte

Rispetto alla popolazione non esposta

1

Cosa è necessario sapere sul rischio per i bambini di padri trattati con valproato nei 3 mesi precedenti il concepimento?

Uno studio osservazionale retrospettivo condotto in 3 paesi del nord Europa suggerisce un aumento del rischio di disturbi del neurosviluppo (Neuro-Developmental Disorders, NDDs) nei bambini (da 0 a 11 anni di età) nati da uomini trattati con valproato in monoterapia nei 3 mesi precedenti il concepimento, rispetto a quelli nati da uomini trattati con lamotrigina o levetiracetam in monoterapia.

Confronto del rischio cumulativo corretto di NDDs nei bambini nati da uomini trattati con valproato nei 3 mesi precedenti il concepimento rispetto ai bambini nati da uomini trattati con lamotrigina o levetiracetam

Gruppo con valproato
in monoterapia



4,0%-5,6%

Gruppo in monoterapia
lamotrigina/levetiracetam



2,3%-3,2%

Il rapporto di rischio "pooled adjusted hazard ratio" per le NDDs complessivamente ottenuto dalla meta-analisi dei dataset era 1.50 (intervallo di confidenza al 95%: 1.09, 2.07).

Lo studio non era sufficientemente ampio da esaminare le associazioni con i sottotipi specifici di NDD studiati (l'endpoint composito includeva disturbo dello spettro autistico, disabilità intellettiva, disturbo della comunicazione, disturbo da deficit di attenzione/iperattività, disturbi del movimento). A causa delle limitazioni dello studio, tra cui il potenziale confondimento per indicazione e le differenze nel tempo di follow-up tra i gruppi di esposizione, il ruolo causale del valproato è possibile, ma non considerato confermato.

Lo studio non ha valutato il rischio di NDDs nei bambini nati da uomini che avevano interrotto il valproato per più di 3 mesi prima del concepimento (tempo necessario per consentire una nuova spermatogenesi senza esposizione al valproato).

Il rischio potenziale osservato di NDDs dopo l'esposizione paterna nei 3 mesi precedenti il concepimento è di entità inferiore al rischio noto di NDDs dopo l'esposizione materna durante la gravidanza.

2

Qual è il Suo ruolo nella gestione, nel trattamento o nella cura di pazienti di sesso maschile con epilessia o disturbo bipolare

• Si raccomanda che la terapia con valproato sia avviata e supervisionata da uno specialista esperto nella gestione dell'epilessia o del disturbo bipolare.

SPECIALISTA e MEDICO DI BASE

▶ Spiegare/ricordare e garantire che il paziente abbia compreso

- I. Il **potenziale rischio di disturbi del neurosviluppo per i bambini nati da uomini trattati con valproato nei 3 mesi precedenti il concepimento.**
- II. Lo studio non ha valutato il rischio di NDDs nei bambini nati da uomini che avevano interrotto il valproato per più di 3 mesi prima del concepimento.
- III. Come misura precauzionale, discutere regolarmente con il paziente la **necessità di:**
 - Considerare un **metodo contraccettivo efficace**, anche per la partner, durante l'uso di valproato e per 3 mesi dopo l'interruzione del trattamento.
 - Consultare uno specialista **per discutere delle alternative terapeutiche**, quando ha in programma di concepire un bambino e prima dell'interruzione della contraccezione.
- IV. I pazienti di sesso maschile **non devono donare sperma** durante il trattamento e per almeno 3 mesi dopo l'interruzione della terapia.

I pazienti di sesso maschile trattati con valproato devono essere regolarmente esaminati dal proprio medico specialista per valutare se il valproato rimane il trattamento più adatto per il paziente.

Per i pazienti di sesso maschile che intendono concepire un bambino, devono essere prese in considerazione e discusse le alternative terapeutiche adeguate. Le circostanze individuali devono essere valutate in ogni caso.

Si raccomanda di consultare uno specialista esperto nella gestione dell'epilessia e del disturbo bipolare, se necessario.

▶ Fornire la Guida per il paziente

FARMACISTA

- Assicurarsi che il paziente abbia ricevuto la Guida per il paziente e la carta per il paziente
- Ricordare che le informazioni online possono essere trovate anche scansionando il codice QR (sul foglio illustrativo / sulla confezione) per Depakin/Depakin Chrono e Depamide

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Malhi GS, Bassett D, Boyce P, et al. Royal Australian and New Zealand College of Linee guida per la pratica clinica degli psichiatri per i disturbi dell'umore. Australia e Nuova Zelanda J. Psichiatria 2015, Vol. 49(12):1-185.
2. Verbale e risposte della riunione di Psichiatria SAG su 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. Trattamento in monoterapia dell'epilessia in gravidanza: esiti di malformazione congenita nel bambino. Database Cochrane delle revisioni sistematiche 2016, numero 11. Art. n.: CD010224.
4. Foch C, Araujo M, Weckel A, Damase-Michel C, Montastruc JL, Benevent J, et al. Esposizione al farmaco in utero e compromissione dell'udito nei bambini di 2 anni Studio caso-controllo che utilizza il database EFEMERIS. Int J Pediatr Otorhinolaringolo. 2018 ottobre;113:192-7.
5. Jentink J, Bakker MK, Nijenhuis CM, Wilffert B, de Jong-van den Berg LT. È folico l'uso di acido riduce il rischio di spina bifida dopo l'esposizione in utero all'acido valproico? Farmacoepidemiolo Drug Saf. 2010 agosto;19(8):803-7.
6. Bromley RL, Mawer G, Love J, Kelly J, Purdy L, McEwan L et al. Sviluppo cognitivo precoce nei bambini nati da donne affette da epilessia: una relazione prospettica. *Epilessia* 2010 ottobre; 51(10):2058-65.
7. Cummings et al. Neurosviluppo di bambini esposti in utero a lamotrigina, sodio valproato e carbamazepina. *Arch Dis Child* 2011;96:643-647.
8. Meador K et al. Funzione cognitiva a 3 anni dopo l'esposizione fetale ai farmaci antiepilettici. *NEJM* 2009; 360 (16):1597-1605.
9. Thomas S.V et al. Sviluppo motorio e mentale dei neonati esposti ai farmaci antiepilettici in utero. *Epilessia e comportamento* 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 Gruppo di studio. Esposizione fetale al farmaco antiepilettico ed esiti cognitivi all'età di 6 anni (studio NEAD): studio osservazionale prospettico. *Lancet Neurol*. 2013 Mar; 12(3):244-52.
11. Christensen J, Pedersen L, Sun Y, Dreier JW, Brikell I, Dalsgaard S. Associazione di esposizione prenatale a valproato e altri farmaci antiepilettici con rischio di deficit di attenzione/disturbo da iperattività nella prole. *JAMA New Open*. 2019;2(1): e186606.
12. Christensen J et al. Esposizione prenatale al valproato e rischio di spettro autistico Disturbi e autismo infantile. *JAMA* 2013; 309(16):1696-1703.

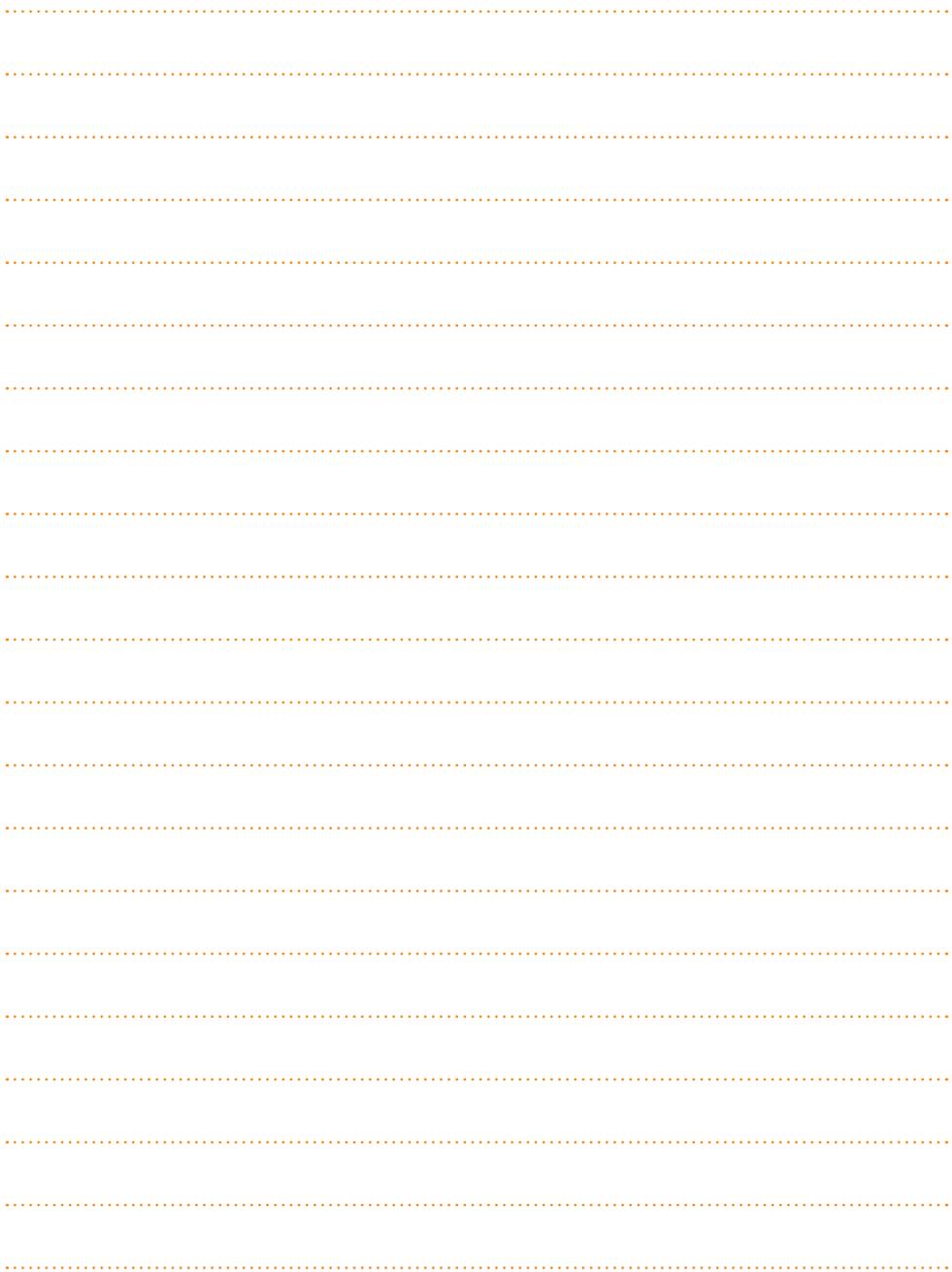
NOTE

A series of horizontal dotted lines for writing notes, spanning the width of the page.

A series of 20 horizontal dotted lines for handwriting practice, spaced evenly down the page.

NOTE

A series of horizontal dotted lines for writing notes, spanning the width of the page.





È richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>