

pazienti di sesso maschile e femminile trattati con valproato*

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

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**

Questa guida è conforme a Swissmedic di aziende che vendono
farmaci a base di valproato.

Le informazioni sull'utilizzo di valproato sono disponibili anche online all'indirizzo
www.swissmedicinfor.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 registri l'utilizzo di farmaci antiepilettici durante la gravidanza o in qualsiasi
sistema simile di raccolta dati simile a livello nazionale.

* 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 7-2
 - 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

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? 25
- Specialista 25
 - Medico di Medicina Generale 25
 - Farmacista 25

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

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.

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 il/la paziente per pazienti di sesso maschile e femminile
- 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,
- Gli effetti teratogenici e i rischi per lo sviluppo neurologico associati al 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.

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.

		La paziente è affetta da	
		Epilessia	Disturbo bipolare
È in età fertile Epilessia: dal menarca alla menopausa DB: donne adulte	▶	NON prescrivere valproato <u>a meno che</u> non siano soddisfatte le condizioni del Programma di prevenzione delle gravidanze	
È incinta	▶	NON prescrivere valproato <u>a meno che</u> non vi sia un trattamento alternativo idoneo	 NON prescrivere 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 e disturbi dello neurologico.
- 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.

* Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

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 e disturbi dello neurologico.
- 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.

2

Qual è il tuo ruolo?

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 delle malformazioni congenite e dei disturbi dello sviluppo neurologico 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 i rischi di malformazioni congenite e disturbi dello sviluppo neurologico ai genitori/badanti (e ai bambini a seconda della loro età)
- 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

GRAVIDANZA non programmata

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

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 delle **malformazioni congenite e dei disturbi dello sviluppo neurologico 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 i rischi di malformazioni congenite e disturbi del neurosviluppo ai genitori/tutori (e ai bambini a seconda della loro età)
- 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.**

Se la paziente...

STA PIANIFICANDO
una gravidanza

Se la paziente...

HA UNA GRAVIDANZA
non programmata

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

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 delle malformazioni congenite e dei disturbi dello sviluppo neurologico 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

CON GRAVIDANZA
non programmata

Nel disturbo bipolare, il valproato è controindicato durante la gravidanza

Passare a un trattamento alternativo prima del concepimento

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

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

Qual è il tuo ruolo?
Medico di medicina
generale - Bipolare

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 delle malformazioni congenite e dei disturbi dello sviluppo neurologico 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

Qual è il tuo ruolo?
Ginecologo/
Ostetrico/Infermiere/
Levatrice

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 delle malformazioni congenite e dei disturbi dello sviluppo neurologico 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 delle malformazioni congenite e dei disturbi dello sviluppo neurologico 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.

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:

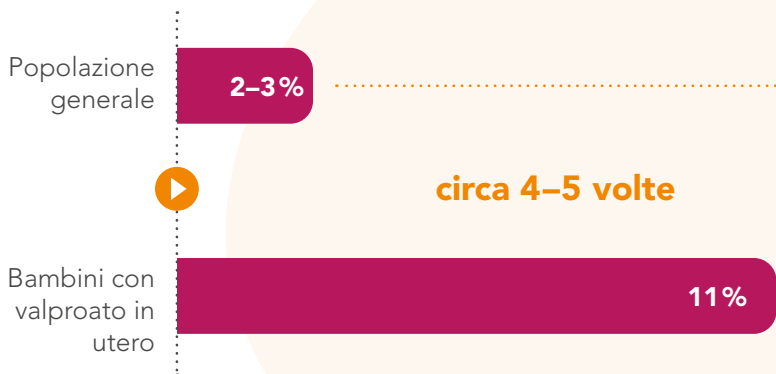
- Difetti del tubo neurale
- Dismorfismi facciali
- Labbro leporino e palatoschisi
- Craniostenosi
- Difetti cardiaci, renali e urogenitali
- Difetti degli arti (compresa l'aplasia bilaterale del radio)
- Molteplici anomalie che coinvolgono vari sistemi del corpo

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



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, Hounsborne 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, 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? [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, Dalsgaard 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.

NOTE

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



NOTE

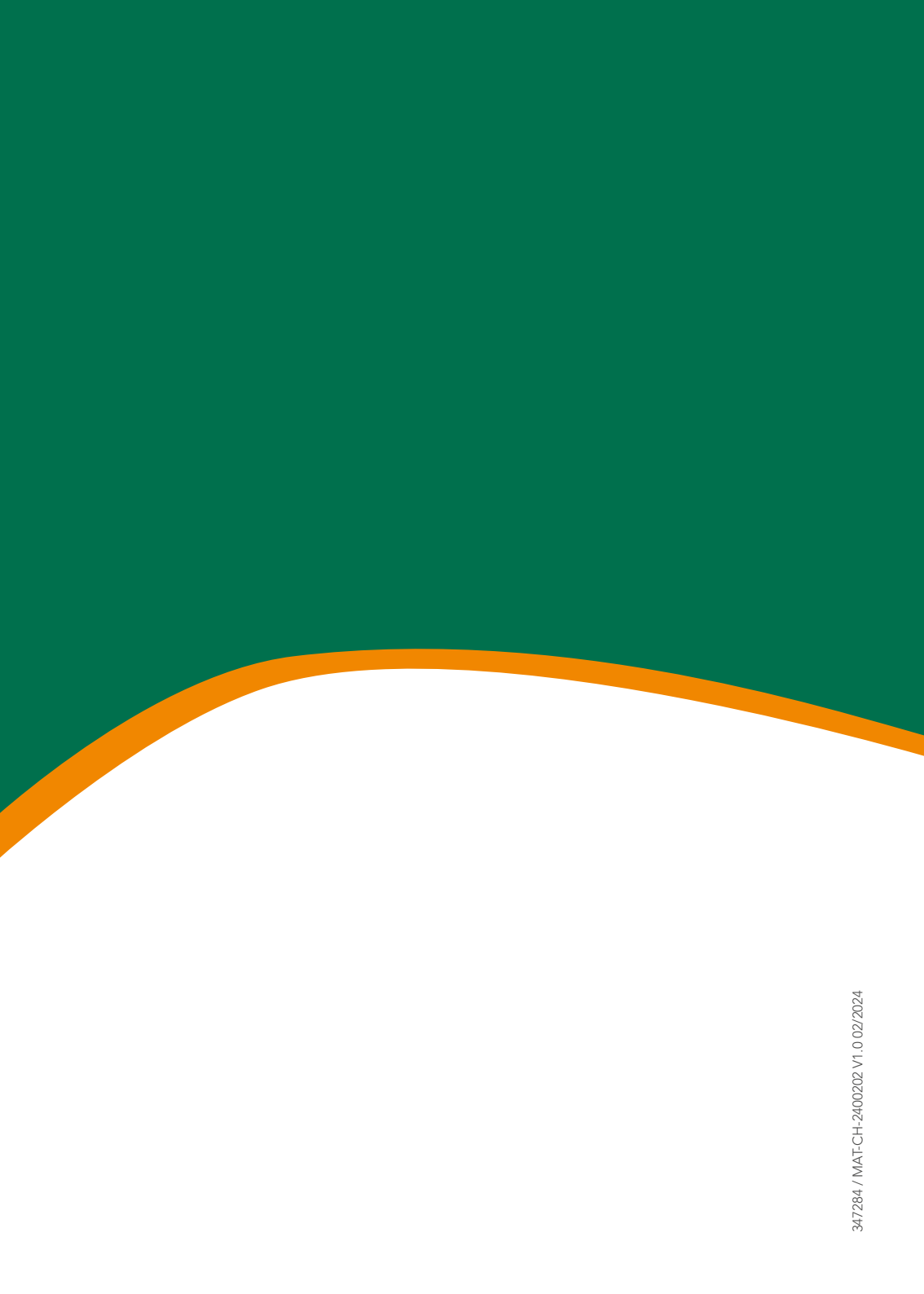
A series of horizontal dotted lines for writing notes, spanning the width of the page.

DB: Disturbo bipolare;

OS: Operatore sanitario;

DSN: Disturbi dello sviluppo neurologico;

DEF: Donne in età fertile.



Modulo annuale di consenso alle cure

Modulo annuale di consenso alle cure destinato alle ragazze e alle donne in età fertile trattate con valproato (Depakine®, Depakine Chrono®, Valproate Chrono Sanofi®, Orfiril®, Valproat Chrono Desitin®, Valproat Sandoz®, Convulex®)

Questo documento è distribuito dalle aziende che commercializzano medicinali a base di valproato, in conformità alle disposizioni di Swissmedic.

Si prega di leggere, completare e firmare il modulo durante i consulti con lo specialista: all'avvio del trattamento, in occasione del consulto annuale e qualora la paziente desideri iniziare una gravidanza o sia incinta.

Il modulo deve essere consegnato dallo specialista alle ragazze e alle donne in età fertile trattate con valproato a causa di epilessia o un disturbo bipolare (o al rispettivo rappresentante legale).

Il modulo annuale di consenso alle cure prevede due parti:

- **Parte A:** da compilare e firmare a cura dello specialista
- **Parte B:** da compilare e firmare a cura della paziente (o del suo rappresentante)

Parte A e B devono essere debitamente completate, ovvero devono essere contrassegnate tutte le caselle e il modulo deve essere firmato in calce, al fine di garantire che i rischi e le informazioni concernenti l'utilizzo di valproato durante la gravidanza siano stati discussi in modo esauriente con la paziente (e/o il suo rappresentante legale) e sono stati compresi.

Una copia debitamente compilata e firmata del modulo sarà conservata e archiviata dallo specialista (al quale si consiglia di salvare una versione elettronica nella cartella della paziente).

Una copia compilata e firmata del modulo sarà inoltre conservata dalla paziente (o dal suo rappresentante legale).

La versione più recente delle informazioni destinate agli operatori sanitari è consultabile sul sito www.swissmedicinfo.ch

Il materiale educativo è disponibile sul sito di Swissmedic www.swissmedic.ch (sezione DHPC/HPC) nonché sul sito delle case farmaceutiche.



PARTE A.
Da compilare e firmare a cura dello specialista

Nome della paziente
o del suo rappresentante legale: _____

Confermo che la paziente sottoindicata ha bisogno di valproato perché:

- la paziente non risponde in modo adeguato ad altri trattamenti oppure
- la paziente non tollera altri trattamenti

Ho esaminato le informazioni seguenti assieme alla paziente o al suo rappresentante legale il cui nome è sottoindicato:

- I rischi globali per i bambini esposti a valproato durante la gravidanza sono i seguenti:
 - un rischio pari a circa il 10% di malformazioni congenite e
 - un rischio fino al 30–40% di vari tipi di problemi dello sviluppo neurologico che possono determinare problemi di apprendimento importanti
- Il valproato non deve essere utilizzato durante la gravidanza (salvo in rare situazioni dove le pazienti epilettiche sono resistenti o intolleranti ad altri trattamenti) e devono essere rispettati i criteri del programma di prevenzione della gravidanza.
- La necessità di rivalutare regolarmente il trattamento con valproato (almeno una volta all'anno) e la necessità di continuarlo da parte di uno specialista.
- La necessità di ottenere un risultato negativo del test di gravidanza (test di gravidanza sul plasma) all'inizio del trattamento nonché a intervalli regolari (se la paziente è in età fertile).
- La necessità di utilizzare almeno un metodo contraccettivo efficace per tutta la durata del trattamento con valproato (se la paziente è in età fertile).
- La necessità di fissare un appuntamento con lo specialista non appena la paziente ha in programma una gravidanza, al fine di assicurarsi di discutere il passaggio ad altri trattamenti possibili prima del concepimento e prima di interrompere la contraccezione.
- La necessità di contattare immediatamente il medico curante per verificare con urgenza il trattamento in caso di gravidanza sospetta o accidentale.
- Ho consegnato alla paziente o al suo rappresentante legale una copia dell'opuscolo per le pazienti.
- In caso di gravidanza, confermo che la paziente incinta:
 - ha ricevuto la dose efficace di valproato più bassa possibile, allo scopo di ridurre al minimo gli eventuali effetti nocivi per il nascituro
 - è informata della possibilità di consulenza e assistenza per la gravidanza e di sorveglianza adeguata del suo bambino in caso di gravidanza.

Nome dello specialista

Firma e timbro

Data



PARTE B.

Da completare e firmare da parte della paziente o del suo rappresentante

Ho discusso i punti seguenti con il mio specialista e ho compreso gli elementi seguenti:

- Perché ho bisogno di valproato piuttosto che di un altro farmaco.
- Devo consultare regolarmente uno specialista (almeno una volta all'anno) e verificare se il trattamento con valproato continua a essere l'opzione migliore per me.
- I rischi per i bambini la cui madre ha assunto valproato durante gravidanza sono i seguenti:
 - un rischio pari a circa il 10% di malformazioni congenite e
 - un rischio fino al 30–40% di vari tipi di problemi dello sviluppo neurologico che possono determinare difficoltà di apprendimento importanti
- Il motivo per il quale devo ottenere un risultato negativo del test di gravidanza (test di gravidanza sul plasma) all'inizio del trattamento e, se necessario, successivamente (se sono in età fertile).
- Devo utilizzare almeno un metodo contraccettivo efficace, ininterrottamente, per tutta la durata del trattamento con valproato (se sono in età fertile).
- Abbiamo discusso i possibili contraccettivi e la loro efficacia o abbiamo programmato un consulto con un professionista specializzato nella consulenza in materia di contraccezione efficace.
- La necessità di rivalutare regolarmente il trattamento con valproato (almeno una volta all'anno) e la necessità di continuarlo da parte di uno specialista.
- La necessità di consultare il mio specialista non appena ho in programma di avere una gravidanza, in modo da assicurarmi di discutere in tempo utile il passaggio ad altri possibili trattamenti prima del concepimento e prima di interrompere la contraccezione.
- Se penso di essere incinta devo fissare un appuntamento **d'urgenza**.
- Ho ricevuto una copia dell'opuscolo per le pazienti.
- In caso di gravidanza, ho discusso con il mio specialista i punti seguenti e ho capito:
 - che esiste la possibilità di consulenza e assistenza per la gravidanza
 - la necessità di garantire una sorveglianza adeguata del mio bambino se sono incinta

Nome della paziente o del rappresentante legale:

Firma

Data

Modulo annuale di conferma dell'informativa sul rischio

Modulo annuale di consenso alle cure per pazienti di sesso maschile in età fertile trattati con valproato (Depakine[®], Depakine[®] Chrono, Valproate Chrono Sanofi[®], Valproat Chrono Desitin[®], Orfiril[®] long, Orfiril[®], Valproat Sandoz[®], Convulex[®])

Questo documento è divulgato in accordo con Swissmedic da aziende che distribuiscono medicinali a base di valproato.

Legga, compili e firmi questo modulo: all'inizio del trattamento e a ogni consulto annuale dallo specialista.

Ciò consente di garantire che, dopo il colloquio con lo specialista, i pazienti di sesso maschile e/o il loro rappresentante legale siano a conoscenza del potenziale rischio e delle precauzioni da adottare per l'uso di valproato.

Il modulo annuale di conferma dell'informativa sul rischio è composto da due parti:

- Parte A: da compilare e firmare a cura dello specialista
- Parte B: da compilare e firmare a cura del paziente (e/o del suo rappresentante legale)



**Parte A:
da compilare e firmare a cura dello specialista**

Nome e cognome del paziente
e/o del suo rappresentante legale: _____

Ho passato in rassegna con il paziente sopra indicato (e/o il suo rappresentante legale) le informazioni riportate di seguito.

Il potenziale rischio di disturbi del neurosviluppo nei bambini concepiti da uomini trattati con valproato negli ultimi tre mesi prima e/o al momento del concepimento.	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> • Uno studio osservazionale retrospettivo, condotto in tre Paesi dell'Europa settentrionale sulla base di quanto riportato nelle cartelle cliniche elettroniche, ha indicato 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 tre mesi precedenti e/o al momento del concepimento rispetto a quelli trattati con lamotrigina o levetiracetam. • Il rischio cumulativo di NDD, corretto per i principali fattori di disturbo e di rischio paterni e materni, variava, a seconda del Paese, dal 4,0% al 5,6% nel gruppo di bambini concepiti da padri trattati con valproato rispetto al 2,3% e al 3,2% nel gruppo combinato di bambini concepiti 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 NDD. • Le limitazioni dello studio non hanno consentito di stabilire quali sottotipi di NDD (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 NDD. • Il rischio per i bambini concepiti più di 3 mesi dopo l'interruzione del trattamento con valproato (intervallo di tempo necessario a consentire una nuova spermatogenesi senza esposizione al valproato) non è noto. 	<input type="checkbox"/>
Il trattamento deve essere rivisto periodicamente (almeno una volta all'anno) da uno specialista, in modo tale da consentire l'eventuale valutazione di opzioni terapeutiche alternative.	<input type="checkbox"/>
La necessità di utilizzare un metodo contraccettivo affidabile per il paziente e la partner durante il trattamento con valproato e per 3 mesi dopo l'interruzione del trattamento.	<input type="checkbox"/>
Controindicazione alla donazione di sperma per tutta la durata del trattamento con valproato e per 3 mesi dopo l'interruzione del trattamento.	<input type="checkbox"/>
La necessità di consultare un medico non appena il paziente avrà intenzione di procreare e prima di interrompere l'utilizzo di metodi contraccettivi, per valutare opzioni di trattamento alternative.	<input type="checkbox"/>
La necessità che il paziente e la sua partner contattino immediatamente i rispettivi medici per un consulto in caso di gravidanza, qualora il paziente fosse in cura con valproato nei 3 mesi precedenti e/o al momento del concepimento o nei 3 mesi successivi all'interruzione del trattamento.	<input type="checkbox"/>
In nessun caso il paziente deve interrompere l'assunzione di valproato senza che tale interruzione sia stata prescritta da un medico, perché l'interruzione del trattamento potrebbe peggiorare l'epilessia o il disturbo bipolare.	<input type="checkbox"/>
Ho consegnato al paziente e/o al suo rappresentante legale una copia del foglietto illustrativo su valproato per i pazienti di sesso maschile in età fertile (Ottobre 2023, versione 1.1).	<input type="checkbox"/>

Nome dello specialista

Firma e timbro

Data

Questo modulo deve essere consegnato da uno specialista ai pazienti di sesso maschile in età fertile che assumono valproato per il trattamento dell'epilessia o dei disturbi bipolari (e/o al loro rappresentante legale).
Le parti A e B devono essere compilate correttamente: tutte le caselle devono essere spuntate e il modulo deve essere firmato dallo specialista e dal paziente (e/o dal rappresentante legale): questo assicura che siano compresi il rischio e le precauzioni per l'uso di valproato.
Una copia di questo modulo compilato e firmato sarà conservata dallo specialista nella cartella del paziente.
Si consiglia al medico prescrittore di includere una versione elettronica nella cartella clinica del paziente. Una copia di questo modulo compilato e firmato sarà consegnata al paziente (e/o al suo rappresentante legale).

La versione più recente delle informazioni per il medico è disponibile sul sito www.swissmedicinfo.ch. I materiali educativi sono disponibili sia sul sito di Swissmedic www.swissmedic.ch (rubrica DHPC/HPC) sia sul sito delle aziende.

**Modulo annuale di conferma dell'informativa sul rischio per pazienti di sesso maschile in età fertile trattati con valproato
(Depakine®, Depakine® Chrono, Valproate Chrono Sanofi®, Valproat Chrono Desitin®, Orfiril® long, Orfiril®, Valproat Sandoz®, Convulex®)**

Legga, compili e firmi questo modulo: all'inizio del trattamento e ad ogni visita annuale dallo specialista.

Ciò consente di garantire che, dopo il colloquio con lo specialista, lei e/o il suo rappresentante legale siate a conoscenza del potenziale rischio e delle precauzioni da adottare per l'uso di valproato.



**Parte B:
da compilare e firmare a cura del paziente (e/o del suo rappresentante legale)**

Sono stato informato dal mio specialista e sono consapevole di quanto segue.

Devo consultare regolarmente (almeno una volta all'anno) uno specialista e verificare se il trattamento con valproato sia l'opzione migliore per me.	<input type="checkbox"/>
Il trattamento con valproato è associato a un possibile rischio in gravidanza: <ul style="list-style-type: none"> • uno studio suggerisce che, se assumo valproato nei 3 mesi precedenti e/o al momento del concepimento, il mio bambino potrebbe avere un rischio maggiore di disturbi del neurosviluppo rispetto ai bambini concepiti da padri trattati con lamotrigina o levetiracetam, altri farmaci che possono essere utilizzati per trattare la mia malattia; • in questo studio, circa 5 bambini su 100 hanno manifestato tali disturbi quando concepiti da padri trattati con valproato e circa 3 bambini su 100 nati da padri trattati con altri farmaci; • non sono disponibili dati sul rischio per i bambini concepiti oltre 3 mesi dopo l'interruzione del trattamento con valproato (tempo necessario per una nuova produzione di sperma). 	<input type="checkbox"/>
Io e la mia partner dobbiamo utilizzare un metodo contraccettivo affidabile durante il trattamento con valproato e per tre mesi dopo l'interruzione del trattamento.	<input type="checkbox"/>
Se ho intenzione di avere un bambino, devo consultare il mio medico prima di interrompere l'uso del metodo di contraccezione per valutare opzioni di trattamento alternative prima del concepimento.	<input type="checkbox"/>
Non posso donare sperma per tutta la durata del trattamento con valproato e per 3 mesi dopo l'interruzione del trattamento.	<input type="checkbox"/>
Io e la mia partner dobbiamo contattare immediatamente i nostri medici per un consulto, in caso di gravidanza, se io ho assunto valproato nei 3 mesi precedenti e/o al momento del concepimento o nei 3 mesi successivi all'interruzione del trattamento.	<input type="checkbox"/>
In nessun caso posso interrompere il trattamento con valproato senza aver ricevuto istruzioni in tal senso dal medico, perché l'interruzione del trattamento potrebbe peggiorare i miei sintomi.	<input type="checkbox"/>
Ho ricevuto una copia del foglietto illustrativo per pazienti di sesso maschile in età fertile (Ottobre 2023, versione 1.1).	<input type="checkbox"/>

Nome del paziente e/o del rappresentante legale

Firma

Data

Questo modulo deve essere consegnato da uno specialista ai pazienti di sesso maschile in età fertile che assumono valproato per il trattamento dell'epilessia o dei disturbi bipolari (e/o al loro rappresentante legale).

Le parti A e B devono essere compilate correttamente: tutte le caselle devono essere spuntate e il modulo deve essere firmato dallo specialista e dal paziente (e/o rappresentante legale) a garanzia che siano stati compresi il rischio e le precauzioni per l'uso di valproato.

Una copia di questo modulo compilato e firmato dallo specialista e dal paziente (e/o rappresentante legale) sarà conservata dallo specialista nella cartella del paziente. Una copia sarà consegnata al paziente.

Si consiglia allo specialista di includere una versione elettronica nella cartella clinica del paziente.

Opuscolo per le pazienti

Trattamento con valproato

(Depakine[®], Depakine Chrono[®], Valproate Chrono Sanofi[®], Orfiril[®], Valproat Chrono Desitin[®], Valproat Sandoz[®], Convulex[®])

Contracezione e gravidanza: cosa si deve sapere



Questo documento è distribuito dalle aziende che commercializzano medicinali a base di valproato, in conformità alle disposizioni di Swissmedic.

Questo opuscolo per le pazienti riguarda le ragazze e le donne che assumono un farmaco contenente valproato o al loro rappresentante.

Descrive le misure di riduzione dei rischi nell'ambito del programma per la prevenzione della gravidanza per il valproato. Questo programma è volto a ridurre il rischio di un'esposizione al valporato durante la gravidanza.

Questo opuscolo contiene informazioni essenziali sul rischio dell'utilizzo del valproato durante la gravidanza.

Il foglio illustrativo contenuto nella confezione del farmaco è anch'esso consultabile sul sito www.swissmedicinfo.ch.

Il materiale educativo è disponibile sul sito di Swissmedic www.swissmedic.ch (sezione DHPC/HPC) nonché sul sito delle case farmaceutiche.

Questo opuscolo è destinato alle ragazze e alle donne in età fertile che assumono farmaci contenenti valproato* o al loro rappresentante.

Contiene informazioni essenziali sui rischi legati all'utilizzo del valproato durante la gravidanza.

- È importante leggerlo se il medico ha raccomandato il valproato come il trattamento più adatto a lei.
- Il tipo di rischi legati all'utilizzo del valproato durante la gravidanza sono gli stessi per tutte le ragazze e le donne che lo assumono.

Legga questo opuscolo nonché il foglio illustrativo contenuto all'interno della confezione del farmaco.

- È importante leggere il foglio illustrativo anche se assume valproato già da qualche tempo.
- Contiene infatti le informazioni più recenti sul farmaco.

Potrebbe trovare utile discutere questo opuscolo con il suo partner, i suoi amici e la sua famiglia.

- In caso di domande, si rivolga al suo medico o al suo farmacista.

Conservi questo opuscolo. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.

* Nell'opuscolo, valproato indica il principio attivo contenuto nelle seguenti specialità: Depakine®, Depakine Chrono®, Valproate Chrono Sanofi®, Orfiril®, Valproat Chrono Desitin®, Valproat Sandoz®, Convulex®

INDICE

1. Informazioni essenziali da ricordare	4
2. Contraccezione per le ragazze e le donne in età fertile	5
3. Quali sono i rischi legati all'utilizzo del valproato durante la gravidanza?	6
4. Malformazioni congenite	7
5. Problemi dello sviluppo e dell'apprendimento	8
6. Che cosa significa per me?	9
◇ Sto iniziando un trattamento con valproato	10
◇ Assumo valproato e non ho in programma una gravidanza	12
◇ Assumo valproato e ho in programma una gravidanza	13
◇ Assumo valproato e sono incinta	14

1. INFORMAZIONI ESSENZIALI DA RICORDARE

- ✓ Il valproato è un farmaco efficace per trattare l'epilessia e i disturbi bipolari.
- ✓ Il valproato deve essere assunto da ragazze e donne solo in caso di insuccesso di altri trattamenti. Assunto durante la gravidanza, il valproato può avere infatti gravi conseguenze sul nascituro. Qualunque sia la sua malattia, non interrompa mai l'assunzione di valproato, salvo nel caso in cui il medico non le abbia indicato espressamente di farlo.
- ✓ È necessario usare sempre una contraccezione efficace durante l'assunzione del valproato.
 - Usi almeno un metodo contraccettivo ininterrottamente durante tutto il corso di trattamento con valproato.
 - Non interrompa la contraccezione durante il trattamento.
 - Il medico raccomanderà un metodo contraccettivo efficace per lei, in modo da evitare una gravidanza inaspettata.
- ✓ Se pensa di essere incinta, fissi un appuntamento d'urgenza con lo specialista.
- ✓ Consulti rapidamente il suo specialista se desidera avere un figlio e non interrompa l'uso di un metodo contraccettivo prima di averlo consultato.
- ✓ Non interrompa mai il trattamento con valproato, salvo in caso il medico lo richieda espressamente, perché la sua malattia potrebbe peggiorare.
- ✓ Non dimentichi di consultare regolarmente il suo specialista, almeno una volta all'anno.
- ✓ Durante questa visita lo specialista, lei stessa e/o il suo rappresentante discuterete e firmerete un modulo di consenso alle cure al fine di garantire che lei sia pienamente consapevole dei rischi legati all'utilizzo del valproato durante la gravidanza e che li comprende.
- ✓ Dovrà presentare il modulo annuale di consenso alle cure firmato al farmacista accompagnato dalla prescrizione a ogni dispensazione del farmaco.

2. CONTRACCEZIONE PER LE RAGAZZE E LE DONNE IN ETÀ FERTILE

Perché devo usare un metodo contraccettivo?

Deve sempre utilizzare almeno un metodo contraccettivo efficace durante l'assunzione del valproato:

- Usi almeno un metodo contraccettivo ininterrottamente durante tutto il corso del trattamento con valproato.
- Non interrompa la contraccezione durante il trattamento.

Il medico raccomanderà un metodo contraccettivo efficace per lei, in modo da evitare una gravidanza inaspettata.

Che tipo di contraccezione devo utilizzare?

Deve utilizzare:

- almeno un metodo contraccettivo efficace (preferibilmente un dispositivo intrauterino o un impianto contraccettivo)
- oppure due metodi efficaci che funzionano diversamente (per esempio una pillola ormonale e un preservativo).

Discuta con il suo medico il metodo contraccettivo per lei più conveniente. La invitiamo a consultare il suo medico o un ginecologo/ostetrico per ottenere informazioni complete.



3. QUALI SONO I RISCHI LEGATI ALL'UTILIZZO DEL VALPROATO DURANTE LA GRAVIDANZA?

Rischi per il nascituro

Se assume del valproato durante la gravidanza, il valproato potrebbe avere gravi effetti sul nascituro.

- I rischi sono più elevati con valproato rispetto ad altri farmaci contro l'epilessia o il disturbo bipolare.
- Esistono rischi anche con le dosi minime di valproato; più alta è la dose, più alto è il rischio.



In che modo può essere danneggiato il mio bambino?

L'assunzione di valproato durante la gravidanza può nuocere al nascituro in due modi:

- Malformazioni congenite del bambino.
- Problemi dello sviluppo e dell'apprendimento durante la crescita del bambino.

4. MALFORMAZIONI CONGENITE

L'assunzione di valproato durante la gravidanza può causare gravi malformazioni.

Nelle donne della popolazione generale

- 2-3 neonati su 100 possono presentare una malformazione.

Nelle donne che assumono valproato durante la gravidanza:

- circa 10 neonati su 100 possono presentare una malformazione.



Quali tipi di malformazioni possono insorgere?

- Spina bifida: ovvero le ossa della colonna vertebrale non si sviluppano correttamente.
- Malformazioni del viso e del cranio: in particolare labbro leporino e palatoschisi. Si tratta di uno spazio anomalo a livello del labbro superiore e/o delle ossa del viso.
- Malformazioni degli arti, del cuore, dei reni, delle vie urinarie e degli organi genitali.
- Problemi di udito o sordità.

5. PROBLEMI DELLO SVILUPPO E DELL'APPRENDIMENTO

L'assunzione di valproato durante la gravidanza potrebbe influenzare lo sviluppo del bambino durante la crescita.

Nelle donne che assumono valproato durante la gravidanza:

- fino a 30-40 bambini su 100 possono presentare problemi dello sviluppo.

Gli effetti a lungo termine sono sconosciuti.

Si possono osservare i seguenti effetti sullo sviluppo:

- Ritardo nell'imparare a camminare e a parlare.
- IQ inferiore a quello di altri bambini della stessa età.
- Difficoltà di linguaggio.
- Problemi di memoria.

I bambini di madri che hanno assunto valproato durante la gravidanza sono maggiormente suscettibili a sviluppare autismo o disturbi dello spettro autistico.

I bambini di madri che hanno assunto valproato durante la gravidanza hanno un rischio aumentato di sviluppare il disturbo da deficit dell'attenzione e/o iperattività.



6. CHE COSA SIGNIFICA PER ME?

La invitiamo a selezionare e leggere la situazione che la riguarda tra quelle descritte di seguito:

- Sto iniziando un trattamento con valproato.
- Assumo valproato e non ho in programma una gravidanza.
- Assumo valproato e ho in programma una gravidanza.
- Assumo valproato e sono incinta.

Sto iniziando un trattamento con valproato

Il medico spiegherà a lei, e, se del caso, al suo rappresentante, perché a suo parere il valproato è il farmaco di cui lei ha bisogno e vi informerà di tutti i rischi connessi:

- Se lei è **troppo giovane per essere in età fertile**:
 - il medico deve prescrivere il trattamento con valproato nel solo e unico caso che non esistano altri trattamenti possibili per lei.
 - È importante che i suoi genitori/titolari dell'autorità genitoriale, siano a conoscenza dei rischi del valproato se utilizzato durante la gravidanza, in modo che sappiate cosa fare quando lei sarà in età fertile.
 - Lei e i suoi genitori/titolari dell'autorità genitoriale dovete contattare lo specialista alla comparsa delle prime mestruazioni durante il trattamento con valproato.
- Se lei è già **in età fertile**:
 - Il medico deve prescrivere il trattamento con valproato solo se non è incinta e se utilizza un metodo contraccettivo efficace.
 - Il medico le chiederà di effettuare un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento con valproato o successivamente se necessario. In questo modo sarà possibile accertare regolarmente che lei non sia incinta.
 - Deve sempre utilizzare almeno un metodo contraccettivo efficace durante l'assunzione del valproato:
 - Usi almeno un metodo contraccettivo (preferibilmente un dispositivo intrauterino o un impianto contraccettivo) o due metodi efficaci che funzionano diversamente (per esempio una pillola ormonale e un preservativo) ininterrottamente durante tutto il corso del trattamento con valproato.
 - Non interrompa la contraccezione durante il trattamento.
 - Il medico raccomanderà un metodo contraccettivo efficace per lei, in modo da evitare una gravidanza inaspettata.
- Dovrà rivalutare regolarmente il trattamento con il suo specialista (almeno una volta all'anno).

- Durante questa visita iniziale, dovrà leggere, completare e firmare assieme al suo specialista, e, se nel caso, anche con il suo rappresentante, un modulo annuale di consenso alle cure che consente di accertare che lei è pienamente consapevole di tutti i rischi legati all'utilizzo del valproato durante la gravidanza e che li comprende. Il modulo contiene inoltre raccomandazioni mirate a evitare l'inizio di una gravidanza durante l'assunzione di valproato.
- Dovrà presentare il modulo annuale di consenso alle cure firmato al farmacista accompagnato dalla prescrizione a ogni dispensazione del farmaco.
- **Se ha in programma una gravidanza**, ne parli con il medico il prima possibile
 - Non interrompa l'assunzione del valproato o l'uso di un metodo contraccettivo efficace prima di aver parlato con il suo medico.
 - Deve discutere con il suo specialista i rischi per la salute del bambino pur controllando la sua malattia.
 - Lei e lo specialista dovete concordare cosa convenga fare con il suo trattamento prima di iniziare una gravidanza.

Assumo valproato e non ho in programma una gravidanza

Deve sempre utilizzare almeno un metodo contraccettivo efficace durante l'assunzione del valproato:

- Usi almeno un metodo contraccettivo (preferibilmente un dispositivo intrauterino o un impianto contraccettivo) o due metodi efficaci che funzionano diversamente (per esempio una pillola ormonale e un preservativo) ininterrottamente durante tutto il corso del trattamento con valproato.
- Non interrompa la contraccezione durante il trattamento.
- Il medico raccomanderà un metodo contraccettivo efficace per lei, in modo da evitare una gravidanza inaspettata.

Se desidera consulenza su un metodo contraccettivo efficace ne discuta con il suo specialista, con il medico generico, il suo ginecologo/ostetrico o un professionista della pianificazione familiare.

Consulti immediatamente il suo specialista se pensa di essere incinta.

Non interrompa mai il trattamento con valproato prima di aver discusso con il suo specialista, anche se ha iniziato una gravidanza, perché potrebbe essere pericoloso per lei e il suo bambino.

Dovrà rivalutare regolarmente il trattamento con il suo specialista (almeno una volta all'anno).

Durante questa visita iniziale, dovrà leggere, completare e firmare assieme al suo specialista, e, se nel caso, anche con il suo rappresentante, un modulo annuale di consenso alle cure che consente di accertare che lei è pienamente consapevole di tutti i rischi legati all'utilizzo del valproato durante la gravidanza e che li comprende. Il modulo contiene inoltre raccomandazioni mirate a evitare l'inizio di una gravidanza durante l'assunzione di valproato

- Dovrà presentare il modulo annuale di consenso alle cure firmato al farmacista accompagnato dalla prescrizione a ogni dispensazione del farmaco.

Assumo valproato e ho in programma una gravidanza

Se sta pianificando una gravidanza, ne discuta prima con il suo specialista ma:



- **Continui ad assumere il valproato.**
- **Continui a utilizzare un metodo contraccettivo efficace finché non ha discusso con lo specialista.**

È importante evitare di iniziare una gravidanza prima di aver discusso con lo specialista.

- Il medico potrebbe dover cambiare il farmaco molto prima che inizi la gravidanza, in modo da garantire che la sua malattia sia stabile.
- Deve discutere cosa si può fare per ridurre i rischi per la salute del bambino pur controllando la sua malattia.
- Si informi con il suo medico in merito all'assunzione di acido folico. L'integrazione di acido folico è incoraggiata per ridurre il rischio di difetti di chiusura del tubo neurale (spina bifida) e un aborto spontaneo precoce in tutte le gravidanze. Pertanto, la prevenzione delle malformazioni legate al valproato da parte dell'acido folico non è dimostrata al momento.

Dovrà rivalutare regolarmente il trattamento con il suo specialista (almeno una volta all'anno).

Durante questa visita iniziale, dovrà leggere, completare e firmare assieme al suo specialista, e, se nel caso, anche con il suo rappresentante, un modulo annuale di consenso alle cure che consente di accertare che lei è pienamente consapevole di tutti i rischi legati all'utilizzo del valproato durante la gravidanza e che li comprende. Il modulo contiene inoltre raccomandazioni mirate a evitare l'inizio di una gravidanza durante l'assunzione di valproato.

- Dovrà presentare il modulo annuale di consenso alle cure firmato al farmacista accompagnato dalla prescrizione a ogni dispensazione del farmaco.

Assumo valproato e sono incinta

Se pensa di essere incinta:

Non interrompa l'assunzione del valproato; l'epilessia o il disturbo bipolare potrebbero infatti aggravarsi.

Consulti urgentemente il suo specialista. Potrà in questo modo discutere le opzioni possibili nel suo caso. Il medico potrebbe informarla che deve cambiare terapia e le spiegherà come effettuare la transizione da valproato al nuovo trattamento.

I figli di madri che assumono valproato durante la gravidanza presentano un rischio maggiore di:

- malformazioni e
- problemi dello sviluppo e dell'apprendimento

che possono influire seriamente sulla vita del bambino.



In alcuni casi non è sempre possibile cambiare il trattamento. Per maggior informazioni la invitiamo a rivolgersi al suo specialista.

Durante questa visita iniziale, dovrà leggere, completare e firmare assieme al suo specialista, e, se nel caso, anche con il suo rappresentante, un modulo annuale di consenso alle cure che consente di accertare che lei è pienamente consapevole di tutti i rischi legati all'utilizzo del valproato durante la gravidanza e che li comprende. Il modulo contiene inoltre raccomandazioni mirate a evitare l'inizio di una gravidanza durante l'assunzione di valproato.

- Dovrà presentare il modulo annuale di consenso alle cure firmato al farmacista accompagnato dalla prescrizione a ogni dispensazione del farmaco.


Sarà sorvegliata molto da vicino:

- Per assicurarsi che la sua malattia sia controllata.
- Per verificare inoltre come si sviluppa il bambino.

Note

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





OPUSCOLO INFORMATIVO SU VALPROATO PER I PAZIENTI DI SESSO MASCHILE IN ETÀ FERTILE

Legga questo
opuscolo insieme al
foglietto illustrativo del
suo medicamento per avere
maggiori informazioni

**Depakine[®], Depakine[®] Chrono, Valproate Chrono Sanofi[®], Orfiril[®],
Orfiril[®]-long, Valproat Chrono Desitin[®], Valproat Sandoz[®], Convulex[®]**



COSA È NECESSARIO SAPERE

Questo opuscolo contiene informazioni importanti sul potenziale rischio associato al concepimento di un bambino se lei è in trattamento con valproato. In caso di domande, si rivolga al suo medico o al suo farmacista.

**POTRÀ TROVARE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO DEL MEDICAMENTO
ANCHE SUL SITO www.swissmedicinfo.ch.**

CONSERVI QUESTO OPUSCOLO. POTREBBE VOLERLO RILEGGERE DI NUOVO.

1

Quali sono i rischi associati all'assunzione di valproato* durante il concepimento di un bambino?

Uno studio suggerisce che se si assume valproato nei tre mesi precedenti e/o al momento del concepimento, il bambino potrebbe avere un rischio maggiore di disturbi del neurosviluppo (disturbi dello sviluppo mentale e/o fisico) rispetto ai bambini nati da padri trattati con lamotrigina o levetiracetam, altri medicinali che possono essere utilizzati per trattare la sua malattia.

In questo studio, circa 5 bambini su 100 hanno manifestato tali disturbi se sono stati concepiti da padri trattati con valproato, e circa 3 bambini su 100 nati da padri trattati con altri farmaci.

Non sono disponibili dati sul rischio per i bambini concepiti oltre 3 mesi dopo la conclusione del trattamento con valproato (durata della rigenerazione dello sperma).

* Valproato, noto anche come Depakine®, Depakine® Chrono, Valproate Chrono Sanofi®, Orfiril®, Orfiril®/-long, Valproat Chrono Desitin®, Valproat Sandoz®, Convulex®.

PER INFORMAZIONI PIÙ DETTAGLIATE, FARE RIFERIMENTO AL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

2

Cosa significa questo per me?

Il suo medico discuterà con lei (e/o con il suo rappresentante legale) del potenziale rischio associato all'assunzione di valproato al momento del concepimento e delle necessarie precauzioni per la somministrazione di valproato, in particolare:

- la necessità di utilizzare un **metodo contraccettivo affidabile** per lei e la sua compagna durante il trattamento con valproato e fino a tre mesi dopo l'interruzione del trattamento.
- La necessità di consultare un medico non appena lei avrà intenzione di procreare e prima di interrompere l'utilizzo di metodi contraccettivi per discutere delle **opzioni di trattamento alternative**.
- **Non donare sperma** durante il trattamento con valproato e per 3 mesi dopo l'interruzione del trattamento.
- La necessità di **contattare immediatamente i rispettivi medici per una consulenza**, in caso di **gravidanza**, se ha assunto valproato o nei 3 mesi successivi all'interruzione del trattamento.

Dovrà **recarsi regolarmente (almeno una volta all'anno) dallo specialista** per eseguire la valutazione del trattamento con valproato.

Non interrompa in nessun caso l'assunzione di valproato senza aver ricevuto istruzioni in tal senso dal medico. La conclusione del trattamento potrebbe peggiorare i suoi sintomi.

All'inizio del trattamento e in occasione di ogni visita annuale, lei e il suo specialista dovrete leggere e firmare un modulo annuale di conferma dell'informativa sul rischio, per assicurarvi di essere a conoscenza e di aver compreso il rischio e le precauzioni associate alla somministrazione di valproato*.



* Valproato, noto anche come Depakine®, Depakine® Chrono, Valproate Chrono Sanofi®, Orfiril®, Orfiril®/long, Valproat Chrono Desitin®, Valproat Sandoz®, Convulex®.

PER INFORMAZIONI PIÙ DETTAGLIATE, FARE RIFERIMENTO AL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

SCHEDA PAZIENTE PER VALPROATO

Cosa dovete sapere e fare

Tutte le ragazze e le donne che assumono valproato e che potrebbero rimanere incinte:

- L'uso di valproato da parte della madre durante la gravidanza può causare gravi danni al nascituro.
- Utilizzare sempre un metodo contraccettivo affidabile per tutta la durata del trattamento con valproato.
- Se sospetta di essere incinta: Fissa un appuntamento immediato con il tuo medico.
- Si ricordi di consultare lo specialista almeno una volta all'anno.

Pazienti di sesso maschile che assumono valproato:

- Esiste il rischio potenziale di disturbi motori e/o dello sviluppo mentale nei bambini i cui padri hanno usato valproato nei 3 mesi precedenti e/o al momento del concepimento.
- Discuta con il Suo medico di questo potenziale rischio e della necessità di un metodo contraccettivo efficace.

SCHEDA PAZIENTE PER VALPROATO

Cosa dovete sapere e fare

- Il valproato è un farmaco efficace per il trattamento dell'epilessia e dei disturbi bipolari.

Questo vale per tutte le ragazze e le donne che potrebbero rimanere incinte e per i pazienti di sesso maschile che assumono valproato:

- Leggere attentamente il foglietto illustrativo prima dell'uso.
- Interrompa l'assunzione di valproato solo dopo aver consultato il Suo medico, altrimenti la Sua condizione potrebbe peggiorare.
- Se ha intenzione di avere un figlio, non deve interrompere l'uso di valproato o la contraccezione prima di averne parlato con il Suo medico.
- Chieda al Suo medico di fornirLe l'opuscolo per il paziente.

Conservare questa scheda con cura.