NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA
CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

19 Febbraio 2024

Specialità medicinali contenenti valproato: nuove misure riguardanti il potenziale rischio di disturbi del neurosviluppo nei bambini nati da uomini trattati con valproato nei 3 mesi precedenti il concepimento

Gentile Dott.ssa/Egregio Dottore

la presente lettera viene inviata da Sanofi Srl, EG S.p.A., Sandoz SpA, Teva Srl ed è stata concordata con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) per informarvi di quanto segue:

Riepilogo

- **Uno studio osservazionale retrospettivo condotto in 3 paesi del Nord Europa suggerisce un aumento del rischio di disturbi del neurosviluppo (NDD, neuro developmental disorders) nei bambini (da 0 a 11 anni) 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. A causa dei limiti dello studio, questo rischio risulta essere possibile, ma non confermato.**

Nuove misure per l'uso del valproato nei pazienti di sesso maschile

- **Si raccomanda che nei pazienti di sesso maschile il trattamento con valproato venga avviato e supervisionato da uno specialista esperto nel trattamento dell'epilessia o del disturbo bipolare.**
- **I prescrittori devono informare i pazienti di sesso maschile del rischio potenziale e discutere con loro la necessità di prendere in considerazione una contraccezione efficace, anche per la partner femminile, nel periodo d'uso di valproato e per i 3 mesi successivi all'interruzione del trattamento;**
- **Il trattamento con valproato nei pazienti di sesso maschile deve essere regolarmente rivalutato dai prescrittori per verificare se il valproato si conferma essere il medicinale più adatto per il paziente.**
- **Nel caso di pazienti di sesso maschile che intendono concepire un bambino, si devono considerare e discutere con il paziente le opzioni terapeutiche alternative più adeguate. Per ciascun paziente vanno considerate le circostanze personali. Si raccomanda, se appropriato, di chiedere il parere di uno specialista esperto nella gestione dell'epilessia e del disturbo bipolare.**
- **Ai pazienti di sesso maschile deve essere comunicato di non donare lo sperma durante il trattamento e per almeno 3 mesi dopo l'interruzione del trattamento.**
- **Ai pazienti di sesso maschile andrà fornita una guida per il paziente.**

Informazioni di contesto relative al problema di sicurezza

Il Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA ha valutato i dati di uno studio (EUPAS34201) condotto dalle aziende farmaceutiche titolari di prodotti contenenti valproato in

quanto imposto da una precedente revisione a livello europeo dell'uso di valproato durante la gravidanza. L' obiettivo primario era quello di studiare il rischio di NDD nella prole esposta a valproato in monoterapia attraverso il padre, rispetto a lamotrigina o levetiracetam in monoterapia, considerando un periodo di 3 mesi prima del concepimento. Questo studio osservazionale retrospettivo è stato condotto utilizzando dati provenienti da più database di registri in Danimarca, Svezia e Norvegia. L'outcome primario di interesse erano gli NDD (endpoint composito che comprendeva disturbi dello spettro autistico, disabilità intellettiva, disturbi della comunicazione, disturbi da deficit di attenzione/iperattività, disturbi del movimento) nella prole fino a 11 anni di età. Il tempo medio di follow-up dei bambini nel gruppo valproato variava tra 5,0 e 9,2 anni rispetto a 4,8 e 6,6 anni per i bambini nel gruppo lamotrigina/levetiracetam.

- La meta-analisi dei dati provenienti dai 3 paesi ha prodotto un rapporto di rischio (HR, hazard ratio) aggiustato aggregato di 1,50 (IC al 95%: 1,09-2,07) per NDD nei bambini di padri trattati con valproato in monoterapia assunto nei 3 mesi precedenti il concepimento rispetto al gruppo composito lamotrigina/levetiracetam in monoterapia.
- Il rischio cumulativo aggiustato di NDD variava tra 4,0% e 5,6% nel gruppo valproato in monoterapia rispetto a tra 2,3% e 3,2% nel gruppo composito lamotrigina/levetiracetam in monoterapia.

Lo studio non era sufficientemente ampio per indagare le–correlazioni con specifici sottotipi di NDD. A causa dei limiti dello studio, tra cui il potenziale di elementi di confondimento per indicazione e per le differenze nel tempo di follow-up tra i gruppi di esposizione, il rischio di NDD nei figli di padri che hanno utilizzato valproato nei 3 mesi precedenti il concepimento è considerato un rischio potenziale e il nesso causale con valproato non è confermato.

Lo studio non ha valutato il rischio di NDD nei bambini nati da uomini che avevano interrotto il trattamento con valproato per più di 3 mesi prima del concepimento (cioè consentendo una nuova spermatogenesi senza esposizione al valproato).

Il rischio potenziale di NDD osservato dopo l'esposizione paterna nei 3 mesi precedenti il concepimento è di entità inferiore rispetto al rischio noto di NDD dopo l'esposizione materna durante la gravidanza. Quando il valproato viene somministrato in monoterapia alle donne, studi condotti su bambini in età prescolare esposti in utero al valproato mostrano che fino al 30-40% presenta ritardi nel loro sviluppo precoce, come ritardo nel parlare e camminare, capacità intellettive inferiori, scarse abilità linguistiche (nel parlare e nel comprendere) e problemi di memoria.

Sulla base dei dati disponibili, sono state adottate nuove misure per l'uso del valproato negli uomini, come specificato nel "riepilogo" di cui sopra. Le informazioni sul prodotto di tutti i medicinali contenenti valproato verranno aggiornate per informare gli operatori sanitari e i pazienti del potenziale rischio di NDD nei figli di uomini trattati con valproato e per fornire indicazioni sull'uso del valproato negli uomini. Inoltre, sarà reso disponibile materiale educazionale per gli operatori sanitari e i pazienti di sesso maschile. Questi includeranno:

- Una guida aggiornata per gli operatori sanitari con una sezione dedicata all'uso del valproato nei pazienti di sesso maschile;
- Una nuova guida per i pazienti di sesso maschile, che deve essere fornita ai pazienti di sesso maschile che utilizzano valproato;
- Un aggiornamento della scheda paziente esistente che incorporerà le informazioni per i pazienti di sesso maschile, inclusa o allegata alla confezione esterna, in modo che venga fornita in farmacia al paziente ogni volta che il medicinale viene dispensato.

Invito alla segnalazione

I medici e gli altri operatori sanitari sono tenuti a segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa associata all'uso di medicinali. I medici e gli altri operatori sanitari, a norma di legge, devono trasmettere, entro 2 giorni o entro 36 ore in caso di medicinali di origine biologica, al Responsabile di Farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza o, qualora operanti in strutture sanitarie private, tramite la direzione sanitaria, al responsabile di farmacovigilanza della ASL competente per territorio, le segnalazioni di sospette reazioni avverse, utilizzando le apposite schede (cartacea o elettronica) reperibili al seguente link: https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego. Le segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso. La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.