

Marzo 2024

## Informazioni importanti sulla sicurezza

**DHPC – Valproato (Depakine<sup>®</sup>, Depakine<sup>®</sup> Chrono, Valproate Chrono Sanofi<sup>®</sup>, Valproat Chrono Desitin<sup>®</sup>, Orfiril<sup>®</sup>/-long, Orfiril<sup>®</sup>, Valproate Sandoz<sup>®</sup>, Convulex<sup>®</sup>)**

**Valproato: rischio potenziale per i bambini nati da padri trattati con valproato - Nuove misure relative al rischio potenziale di disturbi del neurosviluppo (DNS) nei bambini nati da padri trattati con valproato rispetto ai bambini nati da padri trattati con lamotrigina o levetiracetam**

Gentile professionista della salute,

questa lettera le viene inviata, in accordo con Swissmedic, per informarla di nuove misure volte ad allertare sul potenziale aumento del rischio di disturbi dello sviluppo neurologico nei bambini nati da padri trattati con valproato nei tre mesi precedenti e/o al momento del concepimento, rispetto ai bambini nati da padri trattati con lamotrigina o levetiracetam.

### **Riepilogo**

- **I risultati di uno studio osservazionale retrospettivo (EUPAS34201) condotto utilizzando registri (database) in 3 Paesi del Nord Europa (Danimarca, Svezia e Norvegia) indicano un aumento del rischio di disturbi del neurosviluppo (DNS) nei bambini (di età compresa tra 0 e 11 anni) nati da padri trattati con valproato nei tre mesi precedenti e/o al momento del concepimento rispetto ai bambini nati da padri trattati con lamotrigina o levetiracetam.**

**I risultati sono i seguenti:**

- **il rischio cumulativo aggiustato dei DNS era compreso tra il 4,0% e il 5,6% nel gruppo di bambini nati da padri trattati con valproato e tra il 2,3% e il 3,2% nel gruppo composito di bambini nati da padri trattati con lamotrigina o levetiracetam in monoterapia;**
- **il rapporto di rischio (hazard ratio - HR) aggiustato aggregato per tutti i DNS, ottenuto dalla meta-analisi del set di dati era di 1,50 (IC al 95%: 1,09-2,07).**
- **A causa dei limiti dello studio, non è possibile determinare quale dei sottotipi dei DNS studiati (disturbo dello spettro autistico, deficienza mentale, disturbi della comunicazione, disturbi da deficit di attenzione/iperattività, disturbi del movimento) contribuisca ad aumentare il rischio complessivo di DNS.**
- **Non ci sono dati sul rischio potenziale nei bambini concepiti da padri che hanno interrotto l'assunzione di valproato più di tre mesi prima del concepimento (il periodo che consente una nuova spermatogenesi completa senza esposizione al valproato).**

- **Nonostante i limiti dello studio, a titolo precauzionale il medico prescrittore all'inizio del trattamento e a ogni rivalutazione (almeno una volta all'anno) deve:**
  - **informare i pazienti di sesso maschile (e/o del suo rappresentante legale)**
    - **del rischio potenziale di DNS nel loro bambino,**
    - **della necessità per loro e per le loro partner di utilizzare una contraccezione efficace per tutta la durata del trattamento con valproato e per i 3 mesi successivi all'interruzione di terapia,**
    - **della controindicazione alla donazione di sperma per tutta la durata del trattamento con valproato e per i 3 mesi successivi all'interruzione di terapia,**
    - **della necessità di consultare un medico non appena si pensa di concepire un bambino, prima di interrompere la contraccezione, per discutere le opzioni terapeutiche alternative prima del concepimento,**
    - **di consultare tempestivamente il loro medico, insieme alla loro partner, in caso di gravidanza instaurata durante il trattamento del padre con valproato o nei 3 mesi successivi all'interruzione di terapia, per una valutazione e una consulenza,**
    - **della necessità di rivalutare regolarmente (almeno una volta all'anno) il proprio trattamento da parte di uno specialista esperto nella gestione dell'epilessia o dei disturbi bipolari, al fine di discutere la possibilità di opzioni terapeutiche alternative.**
  - **fornire ai pazienti di sesso maschile (e/o al suo rappresentante legale) il nuovo «Opuscolo per i pazienti di sesso maschile in età fertile»,**
  - **compilare e far firmare al paziente (e/o al suo rappresentante legale) un nuovo «Modulo annuale di consenso alle cure per pazienti di sesso maschile in età fertile».**
- **Inoltre, i farmacisti (o i medici se dispensano il farmaco) devono assicurarsi che:**
  - **la scheda paziente sia fornita ogni volta che valproato viene dispensata e che il paziente (e/o il suo rappresentante legale) ne comprendano il contenuto,**
  - **i messaggi di sicurezza, compresa la necessità di un metodo contraccettivo affidabile, siano rafforzati,**
  - **il paziente (e/o il suo rappresentante legale) sia informato di non interrompere valproato e contattare immediatamente il suo medico specialista in caso di pianificazione della gravidanza.**
- **L'informazione professionale, il foglietto illustrativo destinato ai pazienti e il materiale informativo sui medicinali contenenti valproato sono stati modificati di conseguenza, per prendere conoscenza dei rischi e comprendere le misure precauzionali.**

### ***Informazioni contestuali***

Il valproato e le sostanze correlate sono registrate per il trattamento dell'epilessia e/o del disturbo bipolare.

Nel 2018, l'EMA ha chiesto alle aziende farmaceutiche che commercializzano medicinali contenenti

valproato o sostanze correlate di condurre uno studio con l'obiettivo primario di valutare i rischi per lo sviluppo neurologico nei bambini i cui padri erano stati trattati con valproato o uno dei suoi derivati, prima del concepimento o nei tre mesi precedenti.

Lo studio retrospettivo osservazionale è stato condotto utilizzando registri (database) in 3 Paesi del Nord Europa (Danimarca, Svezia e Norvegia). Una coorte di bambini con esposizione paterna al valproato è stata confrontata con una coorte di bambini con esposizione paterna alla lamotrigina o al levetiracetam. L'endpoint primario erano i DNS (endpoint composito comprendente il disturbo dello spettro autistico, la deficienza mentale, i disturbi della comunicazione, il disturbo da deficit di attenzione/iperattività e i disturbi del movimento) nei bambini fino ai 12 anni.

- Il rischio cumulativo aggiustato dei DNS era compreso tra il 4,0% e il 5,6% nel gruppo di bambini nati da padri trattati con valproato e tra il 2,3% e il 3,2% nel gruppo composito di bambini nati da padri trattati con lamotrigina o levetiracetam in monoterapia. Il rapporto di rischio (hazard ratio - HR) aggiustato aggregato per tutti i DNS, ottenuto dalla meta-analisi del set di dati era di 1,50 (IC al 95%: 1,09-2,07).
- A causa dei limiti dello studio, non è possibile determinare quale dei sottotipi dei DNS studiati (disturbo dello spettro autistico, deficienza mentale, disturbi della comunicazione, disturbi da deficit di attenzione/iperattività, disturbi del movimento) contribuisca ad aumentare il rischio complessivo di DNS.
- Non ci sono dati sul rischio potenziale nei bambini concepiti da padri che hanno interrotto l'assunzione di valproato più di tre mesi prima del concepimento (in particolare, per consentire una nuova spermatogenesi completa senza esposizione al valproato).

### ***Misure e istruzioni/raccomandazioni per i professionisti della salute***

Nonostante i limiti dello studio, a titolo precauzionale il medico prescrittore deve informare i pazienti di sesso maschile (e/o del suo rappresentante legale) all'inizio del trattamento e a ogni rivalutazione annuale:

- di tale rischio potenziale,
- della necessità di utilizzare una contraccezione efficace, compresa la partner, per tutta la durata del trattamento con valproato e per i 3 mesi successivi all'interruzione di terapia,
- della controindicazione alla donazione di sperma per tutta la durata del trattamento con valproato e per i 3 mesi successivi all'interruzione di terapia,
- della necessità di consultare il proprio medico non appena si pensa di concepire un bambino, prima di interrompere la contraccezione, per discutere le opzioni terapeutiche alternative,
- di consultare tempestivamente il proprio medico, insieme alla partner, in caso di gravidanza instaurata durante il trattamento con valproato o nei 3 mesi prima o durante il concepimento, per ottenere una consulenza.

Il medico prescrittore deve inoltre, all'inizio del trattamento e ad ogni rivalutazione annuale:

- fornire ai pazienti di sesso maschile (e/o del suo rappresentante legale) il nuovo «Opuscolo per i pazienti di sesso maschile in età fertile»,
- compilare e far firmare ai pazienti di sesso maschile (e/o del suo rappresentante legale) un nuovo «Modulo annuale di consenso alle cure per pazienti di sesso maschile in età fertile».

Inoltre, i farmacisti (o i medici se dispensano il medicamento) devono assicurarsi che:

- la scheda paziente sia fornita ogni volta che valproato viene dispensata e che il paziente (e/o il suo rappresentante legale) ne comprendano il contenuto,
- i messaggi di sicurezza, compresa la necessità di un metodo contraccettivo affidabile, siano

- rafforzati,
- il paziente (e/o il suo rappresentante legale) sia informato di non interrompere valproato e contattare immediatamente il suo medico specialista in caso di pianificazione della gravidanza.
- Si raccomanda di utilizzare il materiale didattico per informare i pazienti di sesso maschile di questo rischio potenziale e per fornire raccomandazioni sull'uso del valproato nei pazienti di sesso maschile in età fertile. Questo materiale didattico per i pazienti di sesso maschile contiene i seguenti documenti:
    - Opuscolo informativo sul valproato per pazienti di sesso maschile in età fertile
    - Guida per i professionisti della salute ampliata per includere informazioni sui pazienti di sesso maschile
    - Modulo annuale di consenso alle cure per i pazienti di sesso maschile in età fertile
    - Scheda paziente ampliata per integrare le informazioni sui pazienti di sesso maschile

### **Notifica degli effetti indesiderati**

Per segnalare qualsiasi effetto indesiderato di un medicamento (EI), Swissmedic consiglia alle persone interessate di utilizzare il sistema elettronico ELViS, ovvero lo strumento di segnalazione degli effetti indesiderati. Tutte le informazioni necessarie sono disponibili sul sito [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).

### **Interlocutori**

| <i>Medicamento</i>  | <i>Tit. dell'omologazione</i>       | <i>N. tel.</i>      | <i>E-mail</i>               |
|---|-------------------------------------|---------------------|-----------------------------|
| Depakine®<br>Depakine® Chrono<br>Valproate Chrono Sanofi® | sanofi-aventis (suisse) sa, Vernier | +41 (0)58 440 21 00 | medinfo.de@sanofi.com       |
| Valproat Chrono Desitin®<br>Orfiril®<br>Orfiril® long     | Desitin Pharma GmbH, Liestal        | +41 (0)61 926 60 10 | info@desitin.ch             |
| Valproate Sandoz®   | Sandoz Pharmaceuticals AG, Risch    | +41 (0)41 763 74 11 | info.switzerland@sandoz.com |
| Convulex®   | axapharm ag, Baar                   | +41 (0)41 766 83 88 | zulassung@axapharm.ch       |

### **Allegati**

Il nuovo materiale didattico è disponibile presso i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti valproato e sul sito web di Swissmedic [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch) (rubrica DHPC/HCP).

Le informazioni professionali e le informazioni destinate ai pazienti sono disponibili sul sito di [swissmedicin.ch](http://swissmedicin.ch).