

Agosto 2023

## Informazioni importanti sulla sicurezza

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

**Valproato: rischio potenziale per i figli di padri trattati con valproato - Nuove informazioni sul rischio potenziale di disturbi dello sviluppo neurologico nei bambini nati da padri trattati con valproato rispetto a quelli nati da padri trattati con lamotrigina o levetiracetam**

Gentile operatore sanitario,

lo scopo di questa lettera, inviata in accordo con Swissmedic, è quello di informarla sulle nuove avvertenze e misure precauzionali atte a richiamare la sua attenzione sul rischio potenziale aumentato di disturbi dello sviluppo neurologico (DSN) nei bambini nati da padri trattati con valproato nei tre mesi precedenti e/o al momento del concepimento stesso rispetto a bambini nati da padri trattati con lamotrigina o levetiracetam.

### **Riepilogo**

- **Dati provenienti da due paesi di uno studio osservazionale retrospettivo su cartelle cliniche elettroniche condotto in tre paesi del Nord Europa potrebbero indicare una possibile tendenza ad un aumento del rischio di disturbi dello sviluppo neurologico (DSN) nei bambini (di età compresa tra 0 e 11 anni) nati da uomini trattati con valproato nei tre mesi precedenti il concepimento e/o al momento del concepimento stesso rispetto a quelli trattati con lamotrigina o levetiracetam. I dati del terzo paese sono in fase di valutazione.**
- **Sono necessarie ulteriori indagini su questo potenziale rischio.**
- **Come misura precauzionale, il medico prescrittore deve informare i pazienti di sesso maschile di questo rischio potenziale aumentato di DSN e discutere insieme a loro le possibili opzioni terapeutiche alternative. Anche la necessità di una contraccezione efficace durante il trattamento e fino a tre mesi dopo il trattamento deve essere discussa con pazienti, in età riproduttiva, di sesso maschile.**
- **Le rubriche «Avvertenze e misure precauzionali» e «Gravidanza, allattamento» contenute nell'informazione professionale e nella rubrica corrispondente contenuta nell'informazione destinata ai pazienti saranno modificate di conseguenza.**
- **Inserimento di un nuovo «Boxed Warning» per uomini procreativi nell'informazione professionale e nell'informazione destinata ai pazienti.**

## ***Informazioni contestuali***

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

La Commissione Europea (CE) in data 31 maggio 2018 ha approvato le seguenti raccomandazioni del Comitato per la valutazione dei rischi in materia di farmacovigilanza dell'EMA (PRAC, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee):

- Aggiungere i «rischi per il nascituro in seguito ad esposizione [di terza generazione] paterna» ai rischi potenziali importanti nell'ambito del piano di farmacovigilanza del Piano di gestione dei rischi
- Condurre uno studio epigenetico preclinico per esaminare il potenziale impatto del valproato sull'epigenoma delle cellule germinali maschili [e femminili]
- Condurre sei studi sulla sicurezza post-omologazione (PASS), tra cui uno studio PASS per valutare l'associazione tra l'esposizione del padre al valproato e il rischio di disturbi dello sviluppo neurologico (DSN), compresi i disturbi dello spettro autistico (DSA) e i difetti congeniti della prole (titolo dello studio «Studio sulla sicurezza post-autorizzazione per valutare l'esposizione paterna al valproato e il rischio di disturbi dello sviluppo neurologico, compresi i disturbi dello spettro autistico e i difetti congeniti nella prole - studio retrospettivo basato sulla popolazione generale») («PASS Esposizione del padre»). Questo studio è stato condotto da un consorzio di titolari dell'omologazione - tra cui Sanofi - come condizione imposta per le autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali contenenti valproato.

I risultati di due paesi di questo studio PASS, ovvero studio osservazionale retrospettivo su cartelle cliniche elettroniche condotto in tre paesi del Nord Europa, indicano una possibile tendenza ad un rischio aumentato di DSN nei bambini nati da uomini trattati con valproato nei tre mesi precedenti il concepimento e/o al momento del concepimento stesso rispetto a quelli trattati con lamotrigina o levetiracetam. I dati del terzo paese sono in fase di valutazione. Sono necessarie ulteriori indagini su questo potenziale rischio.

## ***Misure e istruzioni/raccomandazioni per gli operatori sanitari***

Come misura precauzionale, le informazioni sul prodotto sono state riviste per riflettere i risultati di due paesi di questo studio e il rischio potenziale per i figli di padri trattati con valproato nei tre mesi precedenti il concepimento e/o al momento del concepimento stesso. Inoltre, la possibilità di opzioni terapeutiche alternative et la necessità di una contraccezione efficace durante il trattamento et fino a tre mesi dopo il trattamento dovrebbe essere discussa con i pazienti, in età riproduttiva, di sesso maschile. Il rischio per i bambini concepiti da padri che interrompono il valproato almeno tre mesi prima del concepimento (per consentire una nuova spermatogenesi completa senza esposizione al valproato) non è noto.

In un'ulteriore revisione delle informazioni sul prodotto, che includerà i dati del terzo paese e i risultati della meta-analisi dei tre paesi, i materiali didattici potranno essere rivisti o creati per educare gli operatori sanitari e i pazienti sulle avvertenze e sulle raccomandazioni, al fine di fornire loro delle linee guida sull'uso del valproato nei maschi fertili.

## ***Notifica degli effetti indesiderati***

Per le segnalazioni degli effetti indesiderati dei medicinali (EI), Swissmedic consiglia di utilizzare il portale di segnalazione ELViS (Electronic Vigilance System) appositamente sviluppato. Tutte le informazioni necessarie sono disponibili su [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).

Questo medicamento è soggetto a un monitoraggio supplementare.

### **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,<br>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             |
| Valproat 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**

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