



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

25 Gennaio 2024
EMA/30546/2024

Misure precauzionali per gestire il rischio potenziale di disturbi del neurosviluppo in bambini nati da uomini trattati con medicinali contenenti valproato

Il 24 gennaio 2024, il CMDh¹ ha approvato le misure precauzionali raccomandate dal comitato di sicurezza dell'EMA (PRAC) relative al trattamento dei pazienti di sesso maschile con medicinali contenenti valproato. Queste misure hanno lo scopo di affrontare il potenziale incremento del rischio di disturbi del neurosviluppo in bambini nati da uomini trattati con valproato nei 3 mesi precedenti al concepimento. I medicinali contenenti valproato sono utilizzati per trattare l'epilessia, il disturbo bipolare e in alcuni Stati Membri dell'Unione Europea, per l'emicrania.

Si raccomanda che il trattamento con valproato nei pazienti di sesso maschile venga iniziato e supervisionato da uno specialista nella gestione dell'epilessia, del disturbo bipolare o dell'emicrania.

I medici devono informare i pazienti di sesso maschile che stanno assumendo valproato del possibile rischio e discutere la necessità di considerare una contraccezione efficace, sia per il paziente che per la sua partner donna. Il trattamento con valproato dei pazienti maschi deve essere rivisto regolarmente per valutare se rimane il trattamento più adatto, in particolare quando il paziente sta pianificando di concepire un bambino.

Nel raggiungere le proprie conclusioni, il PRAC ha revisionato i dati provenienti da uno [studio osservazionale retrospettivo](#) condotto dalle Aziende Farmaceutiche che commercializzano il valproato come obbligo a seguito di una [precedente revisione](#) dell'uso del valproato durante la gravidanza. Il Comitato ha inoltre considerato dati provenienti da altre fonti, compresi studi non clinici (di laboratorio) e letteratura scientifica e ha consultato pazienti ed esperti clinici.

¹ The CMDh is a medicines regulatory body representing the European Union (EU) Member States, as well as Iceland, Liechtenstein and Norway.



Lo studio osservazionale retrospettivo ha utilizzato dati provenienti da diversi registri in Danimarca, Norvegia e Svezia e si è concentrato sugli esiti alla nascita di bambini nati da uomini che assumevano valproato o che assumevano lamotrigina o levetiracetam (altri medicinali per trattare condizioni simili a quelle trattate con valproato) intorno al momento del concepimento.

I risultati dello studio suggeriscono che potrebbe esserci un aumento del rischio di disturbi del neurosviluppo nei bambini nati da uomini che assumevano valproato nei 3 mesi precedenti il concepimento. I disturbi del neurosviluppo sono problemi dello sviluppo che iniziano nella prima infanzia, come i disturbi dello spettro autistico, la disabilità intellettiva, i disturbi della comunicazione, i disturbi da deficit di attenzione/iperattività e i disturbi del movimento.

I dati hanno mostrato che circa 5 bambini su 100 avevano un disturbo del neurosviluppo quando nati da padri trattati con valproato rispetto a circa 3 su 100 quando nati da padri trattati con lamotrigina o levetiracetam. Lo studio non ha indagato il rischio nei bambini nati da uomini che avevano smesso di usare valproato più di 3 mesi prima del concepimento.

Il possibile rischio nei bambini nati da uomini trattati con valproato nei 3 mesi precedenti il concepimento è inferiore al rischio precedentemente confermato nei bambini nati da donne trattate con valproato durante la gravidanza. Si stima che fino a 30-40 bambini in età prescolare su 100, le cui madri hanno assunto valproato durante la gravidanza, possano avere problemi con lo sviluppo della prima infanzia, come essere lenti nel camminare e nel parlare, essere intellettualmente meno abili degli altri bambini e avere difficoltà con il linguaggio e memoria.

I dati dello studio sui pazienti di sesso maschile presentavano limitazioni, comprese differenze tra i gruppi nelle condizioni per le quali venivano utilizzati i medicinali e nei tempi di follow-up. Il PRAC non ha pertanto potuto stabilire se l'aumento dell'incidenza di questi disturbi suggerita dallo studio fosse dovuto all'uso di valproato. Inoltre, lo studio non era sufficientemente ampio per identificare quali tipi di disturbi dello sviluppo neurologico i bambini potrebbero essere a maggior rischio di sviluppare. Ciononostante, il Comitato ha ritenuto opportuno adottare misure precauzionali per informare i pazienti e gli operatori sanitari.

Il potenziale rischio di disturbi del neurosviluppo e le misure precauzionali si rifletteranno negli aggiornamenti delle informazioni sul prodotto e nel materiale educativo per i medicinali a base di valproato.

In seguito all'adozione delle raccomandazioni del PRAC da parte del CMDh, queste misure saranno ora attuate in tutti gli Stati membri in cui sono autorizzati farmaci contenenti valproato.

Informazioni per i pazienti di sesso maschile

- Nuove informazioni suggeriscono che possa esserci un rischio aumentato di disturbi del neurosviluppo (problemi dello sviluppo che iniziano nella prima infanzia) nei bambini nati da padri trattati con valproato nei 3 mesi precedenti al concepimento rispetto a quelli nati da padri che utilizzavano lamotrigina o levetiracetam.
- Poiché lo studio presenta limitazioni, non è possibile confermare che questo aumento del rischio sia causato dal valproato.

- Si raccomanda che il tuo trattamento con valproato sia iniziato e supervisionato da uno specialista con esperienza nella gestione del tuo tipo di patologia.
- Il tuo medico rivedrà regolarmente il tuo trattamento con valproato per verificare se il valproato sia ancora il trattamento più adatto per te e per discutere la possibilità di altre terapie per trattare la tua posologia, in base alla tua situazione.
- Come misura precauzionale, il tuo medico discuterà con te:
 - il rischio potenziale per i bambini nati da padri che assumono valproato;
 - la necessità di considerare una contraccezione efficace (controllo della nascita) per te e per la tua partner durante il trattamento e per 3 mesi dopo aver sospeso il trattamento;
 - la necessità di consultare lo specialista se stai pianificando di concepire un figlio e prima di interrompere la contraccezione;
 - perchè non devi donare sperma mentre assumi valproato e per i 3 mesi successivi alla sospensione di valproato.
- Se la tua partner rimane incinta e tu stavi assumendo valproato nei 3 mesi precedenti al concepimento, parla con il tuo medico se tu o il tuo partner avete domande.
- Non interrompere il trattamento senza consultare il medico. Se interrompi il trattamento i tuoi sintomi potrebbero peggiorare.
- Il medico ti darà da leggere una guida per il paziente. Insieme al medicinale riceverai anche una scheda paziente che ti ricorderà i potenziali rischi derivanti dall'uso del valproato.

Informazioni per gli operatori sanitari

- Si raccomanda che il trattamento con valproato nei pazienti di sesso maschile sia iniziato e supervisionato da uno specialista nella gestione dell'epilessia, del disturbo bipolare o dell'emicrania.
- Gli operatori sanitari devono:
 - informare i pazienti di sesso maschile attualmente in trattamento con valproato del potenziale rischio di disturbi del neurosviluppo e valutare se il valproato rimane il trattamento più appropriato;
 - discutere con i pazienti di sesso maschile della necessità di prendere in considerazione una contraccezione efficace, anche per la propria partner, durante l'utilizzo di valproato e per almeno 3 mesi dopo l'interruzione del trattamento;
 - informare i pazienti di sesso maschile sulla necessità di revisioni periodiche da parte del proprio medico per valutare se il valproato rimane il trattamento più appropriato per il paziente e discutere con il paziente alternative terapeutiche adeguate. Questo è particolarmente importante se il paziente maschio sta pianificando di concepire un bambino e in questo caso, prima di interrompere la contraccezione;
 - consigliare ai pazienti di sesso maschile di non donare sperma durante il trattamento e per almeno 3 mesi dopo la sospensione del trattamento;
 - fornire ai pazienti di sesso maschile la nuova guida per i pazienti di sesso maschile e avvisarli della presenza della scheda paziente allegata o inclusa nella confezione del medicinale.

- Queste misure precauzionali si basano su una revisione del PRAC dei dati di uno studio osservazionale retrospettivo ([EUPAS34201](#)). I risultati suggeriscono un aumento del rischio di disturbi del neurosviluppo nei bambini nati da uomini trattati con valproato nei 3 mesi precedenti il concepimento rispetto al rischio in quelli nati da uomini trattati con lamotrigina o levetiracetam.
- La meta-analisi dei dati provenienti da 3 paesi nordici ha prodotto un hazard ratio (HR) aggregato e aggiustato di 1,50 (IC 95%: 1,09-2,07) per disturbi del neurosviluppo nei figli di padri trattati con valproato nei 3 mesi precedenti il concepimento rispetto a lamotrigina o levetiracetam. Il rischio cumulativo aggiustato di disturbi del neurosviluppo è stato stimato intorno al 5% nel gruppo valproato rispetto a circa il 3% nel gruppo lamotrigina e levetiracetam. Non è stata osservata alcuna differenza nel rischio di malformazioni congenite tra i due gruppi.
- Lo studio non ha valutato il rischio di disturbi dello sviluppo neurologico nei bambini nati da padri che avevano smesso di usare valproato più di 3 mesi prima del concepimento.
- Restano in vigore le [precedenti raccomandazioni](#) per evitare l'esposizione ai medicinali a base di valproato nelle donne durante la gravidanza a causa del rischio di malformazioni congenite e disturbi dello sviluppo neurologico.

Una comunicazione diretta agli operatori sanitari (DHPC) sarà inviata a tempo debito agli operatori sanitari che prescrivono, dispensano o somministrano il medicinale. La DHPC sarà pubblicata anche su una pagina dedicata sul sito dell'EMA.

Ulteriori informazioni sul medicinale

I medicinali a base di valproato sono usati per trattare l'epilessia e il disturbo bipolare. In alcuni Stati membri dell'UE sono autorizzati anche per prevenire l'emicrania.

Il principio attivo di questi medicinali può essere riportato come acido valproico, magnesio valproato, sodio valproato, valproato semisodico o valpromide.

I medicinali contenenti valproato sono stati autorizzati con procedure nazionali in tutti gli Stati Membri dell'Unione Europea e in Norvegia e Islanda. Sono commercializzati con vari nomi commerciali, fra cui: Absenor, Convival Chrono, Convulex, Delepsine, Depakin, Depakine, Depakote, Depamide, Deprakine, Diplexil, Epilim, Episenta, Epival Cr, Ergenyl, Hexaquin, Kentlim, Micropakine L.P., Orfiril, Valpal, Valpro e Valprolek.

Ulteriori informazioni sulla procedura

La revisione del valproato è stata avviata il 13 marzo 2023 in seguito alla presentazione da parte dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei risultati di uno studio sulla sicurezza post-autorizzazione ([EUPAS34201](#)) in conformità all'articolo 107p della Direttiva 2001/83/CE. Questo studio rappresentava un obbligo derivante da una [precedente revisione](#) dell'uso del valproato durante la gravidanza.

La revisione è stata effettuata dal Comitato per la Valutazione del Rischio in Farmacovigilanza (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC), il comitato responsabile della valutazione delle questioni di sicurezza dei medicinali per uso umano, che ha formulato una serie di raccomandazioni. Le raccomandazioni del PRAC sono state inviate al Gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (CMDh)), che ha adottato una posizione. Il CMDh è un organismo che rappresenta gli Stati membri dell'UE, nonché Islanda, Liechtenstein e Norvegia. È responsabile di garantire standard di sicurezza armonizzati per i medicinali autorizzati tramite procedure nazionali in tutta l'UE.

Poiché la posizione del CMDh è stata adottata per consenso, le misure saranno attuate direttamente dagli Stati membri in cui questi farmaci sono autorizzati.