

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni
all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) per il report finale del PASS di tipo non interventistico per i medicinali contenenti il principio attivo valproato e interessati dal rapporto finale PASS, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Avendo considerato i risultati del report finale dello studio di sicurezza post-autorizzativo (PASS), imposto ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) di medicinali contenenti valproato nell'Unione europea (UE), nell'ambito della procedura di Referral ai sensi dell'articolo 31 completata nel 2018, unitamente ai dati non clinici, ai dati di letteratura aggiornati, ai contributi degli stakeholders esterni (compresi i rappresentanti delle associazioni dei pazienti e degli operatori sanitari) e agli esperti clinici che hanno partecipato al gruppo di consulenza scientifica (SAG) di neurologia, come concordato durante la riunione plenaria tenutasi l'8-11 gennaio 2024, il PRAC ha deciso che:

I risultati dello studio di coorte retrospettivo, basato sui dati provenienti da database riguardanti la popolazione di Danimarca (DK), Svezia (SE) e Norvegia (NO), condotto per valutare l'esposizione al valproato attraverso il padre e il rischio di disturbi del neurosviluppo (NDD, neurodevelopmental disorders), compresi i disturbi dello spettro autistico (ASD), nonché di malformazioni congenite (CM) nella prole, hanno suggerito un aumento del rischio di NDD, compresi gli ASD, ma nessuna differenza nel rischio di CM nella prole esposta al valproato attraverso il padre rispetto alla prole esposta attraverso il padre alla lamotrigina o al levetiracetam. Una tendenza all'aumento del rischio di NDD (compreso l'ASD), sebbene non significativa nei tre singoli Paesi, sembrava mostrarsi nei dati di NO, SE e DK, e i dati combinati di questi tre Paesi hanno mostrato un aumento marginale del rischio statisticamente significativo. Tuttavia, tenendo conto dei limiti dello studio, che includono potenziali elementi di confondimento per le differenti indicazioni e per le differenze nel tempo di follow-up tra i gruppi esposti, insieme alle informazioni (limitate) provenienti da altre fonti e al contributo di stakeholders esterni e di esperti clinici, il PRAC ha considerato il rischio come potenziale (cioè il nesso causale non è stato stabilito).

Considerando la gravità delle NDD (tra cui l'ASD) e il loro impatto permanente sui bambini e sulle famiglie, il PRAC ha anche concluso che i risultati dello studio, comprese le loro incertezze, devono essere comunicati ai pazienti e agli operatori sanitari (HCP) e ha confermato che i dati attualmente disponibili sono sufficienti a giustificare l'applicazione di misure precauzionali, proporzionate al rischio, anche alla luce del rischio confermato e più elevato per i bambini in seguito all'esposizione in utero al valproato. I contributi ottenuti dagli esperti clinici e dagli stakeholders hanno inoltre supportato la conclusione del PRAC di richiedere ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) di esaminare questi elementi di incertezza relativi a questo rischio potenziale, attraverso (nuove) analisi aggiuntive (comprese le analisi di sottogruppi e la stratificazione), come parte di un nuovo studio PASS di categoria 1 con obiettivi appropriati.

Alla luce di quanto sopra, per quanto riguarda i pazienti di sesso maschile, il PRAC ha raccomandato di **aggiornare le informazioni sul prodotto** dei medicinali contenenti valproato per includere che/con:

- Si raccomanda che il valproato sia iniziato e supervisionato da uno specialista esperto nella gestione dell'epilessia <o> del disturbo bipolare <o dell'emigrania>. Gli specialisti sono generalmente i più informati sulle condizioni di prescrizione e sono nella posizione migliore per (ri)valutare la necessità di iniziare o continuare il trattamento con valproato o la necessità di passare ad altri medicinali, in caso un paziente maschio desideri avere un figlio.

- La necessità di una revisione periodica da parte di uno specialista, per valutare se il valproato è (ancora) il trattamento più adatto e per ricordare al paziente maschio il rischio potenziale di NDD (incluso l'ASD) con il valproato se usato durante il concepimento e discutere se il paziente maschio desidera concepire un bambino. La necessità e la frequenza di tale revisione possono essere decise dal paziente e dall'operatore sanitario, tenendo conto delle necessità del paziente e delle esigenze individuali.
- Informazioni sul rischio potenziale di NDD nella prole nata da padri che fanno uso di valproato nel periodo del concepimento, compresa la raccomandazione per i prescrittori di informare i pazienti sul rischio potenziale, discutere la necessità di prendere in considerazione una contraccezione efficace nei pazienti di sesso maschile che fanno uso di valproato (e nella loro partner femminile), consigliare ai pazienti di sesso maschile di consultare il loro specialista quando stanno pianificando di concepire un bambino e prima di interrompere la contraccezione, e considerare la possibilità di alternative terapeutiche nel caso in cui i pazienti di sesso maschile che fanno uso di valproato stiano pianificando di concepire un bambino. Ai pazienti di sesso maschile deve essere comunicato di non donare lo sperma durante il trattamento con valproato e per almeno 3 mesi dopo l'interruzione del trattamento.
- Sono disponibili materiali educazionali per gli operatori sanitari (HCP) e per i pazienti. Ai pazienti maschi che fanno uso di valproato deve essere fornita una guida per il paziente.

Il PRAC ha inoltre raccomandato le seguenti **misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**:

- Aggiornare la guida esistente per gli operatori sanitari con una sezione dedicata ai pazienti di sesso maschile, per informare gli operatori sanitari sul rischio potenziale di NDD (incluso ASD) in seguito all'esposizione paterna al valproato e sui consigli da fornire ai pazienti di sesso maschile e alle loro partner femminili. Il comitato ha approvato una "versione principale della guida per gli operatori sanitari" aggiornata in inglese, con una sezione dedicata all'uso del valproato nei pazienti di sesso maschile, a complemento della versione attuale, incentrata sul programma di prevenzione della gravidanza per le ragazze e le donne in età fertile.
- Aggiornare la carta per il paziente del valproato con informazioni sul rischio potenziale di NDD dopo l'esposizione paterna al valproato. Questa carta, attaccata alla confezione esterna, assicura la distribuzione di informazioni a tutti i pazienti ogni volta che il valproato viene dispensato. Inoltre, facilita i farmacisti nel ricordare ai pazienti i rischi associati al medicinale, senza dover distribuire loro stessi il materiale.
- Una nuova guida dedicata ai pazienti di sesso maschile per informare e facilitare la discussione sui rischi. Poiché nella carta per il paziente esistente è stato possibile includere solo informazioni limitate, il PRAC ha ritenuto fondamentale che i pazienti siano ben informati sul rischio potenziale per la prole quando il valproato viene utilizzato in prossimità del concepimento e che siano consigliati su come minimizzare tale rischio. La guida per il paziente deve spiegare le evidenze disponibili, le incertezze sul rischio e le considerazioni dettagliate sull'uso del valproato nei pazienti di sesso maschile. Poiché i messaggi chiave da trattare nel materiale educazionale per il paziente (EM) per i maschi differiscono da quelli trattati nel materiale per le femmine, il PRAC ha ritenuto necessaria una guida separata per i pazienti maschi.

Il PRAC ha raccomandato la distribuzione di una **DHPC** per informare gli operatori sanitari sul rischio potenziale del valproato nei pazienti di sesso maschile, sulla necessità di informare gli attuali utilizzatori di valproato di sesso maschile sul rischio potenziale e sulla necessità di considerare una revisione del trattamento in questi pazienti di sesso maschile, nonché sulle raccomandazioni proposte e sugli aggiornamenti alle informazioni sul prodotto.

Tutti i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) devono presentare un RMP aggiornato, entro 3 mesi dal completamento della procedura EMEA/H/N/PSR/J/0043, per dimostrare che il PASS sul paziente padre è stato completato, i risultati di questo studio e tutti i RMM di routine e aggiuntivi concordati dal PRAC nella procedura attuale si riflettono di conseguenza. Anche il nuovo studio PASS di categoria 1, come raccomandato in precedenza, deve essere incluso nel documento.

Ulteriori azioni per i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH):

- I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) sono fortemente incoraggiati a pubblicare i risultati di questo studio PASS in una rivista scientifica: la condivisione dei risultati dello studio sarebbe utile e rilevante per la ricerca futura.
- Per quanto riguarda le analisi aggiuntive, è necessario fornire un protocollo di studio da sottoporre a revisione e approvazione del PRAC entro 6 mesi dalla finalizzazione della procedura attuale. Le analisi aggiuntive devono essere eseguite nell'ambito di un nuovo studio PASS di categoria 1, rispondendo alle domande elencate nel report di valutazione (AR) del PRAC.

Ulteriori azioni per le autorità nazionali competenti (NCA):

Per migliorare la consapevolezza nella pratica clinica, l'NCA potrebbe prendere in considerazione strumenti aggiuntivi (comprese le riviste pertinenti) e iniziative personalizzate a livello nazionale per favorire la diffusione di informazioni sul rischio potenziale di NDD nei figli di padri trattati con valproato e sui consigli per gli operatori sanitari e i pazienti.

Il CMDh concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche relative ai risultati dello studio per il/i medicinale/i contenente/i il principio attivo valproato e oggetto del report finale dello studio PASS, il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del/i medicinale/i sopra citato/i sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh giunge alla posizione secondo cui l'autorizzazione all'immissione in commercio dei prodotti interessati dal presente report finale dello studio PASS deve essere modificata.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale del/i medicinale/i autorizzato/i a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
(testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Si raccomandano le seguenti modifiche alle informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti il principio attivo valproato, nei paragrafi 4.2, 4.4 e 4.6 del RCP e nelle sezioni 2 e 3 del Foglio Illustrativo (nuovo testo sottolineato e in grassetto, testo cancellato ~~barrato~~):

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

[...]

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

[...]

Bambine e donne in età fertile

Il trattamento con <nome del prodotto> deve essere iniziato e supervisionato da uno specialista esperto nella gestione dell'epilessia <o> del disturbo bipolare o dell'emigrania. Il valproato non deve essere utilizzato nelle bambine e nelle donne in età fertile, eccetto il caso in cui gli altri trattamenti siano inefficaci o non tollerati.

Valproato viene prescritto e dispensato in base al Programma di prevenzione delle gravidanze con valproato (paragrafi 4.3 e 4.4).

Il beneficio e il rischio devono essere riconsiderati attentamente in occasione delle regolari revisioni del trattamento.

Il valproato deve essere prescritto preferibilmente in monoterapia e alla dose minima efficace, se possibile nella formulazione a rilascio prolungato. La dose giornaliera deve essere suddivisa in almeno due dosi singole (vedere paragrafo 4.6).

Uomini

Si raccomanda che il trattamento con <nome del prodotto> venga avviato e supervisionato da uno specialista esperto nel trattamento dell'epilessia <o> del disturbo bipolare <o dell'emigrania> (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

Pazienti con insufficienza renale

[...]

Modo di somministrazione

[...]

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Programma di prevenzione delle gravidanze

Il valproato ha un elevato potenziale teratogeno e i bambini esposti *in utero* al valproato presentano un alto rischio di malformazioni congenite e di disturbi del neurosviluppo (vedere paragrafo 4.6).

<Nome del prodotto> è controindicato nelle seguenti situazioni:

Trattamento dell'epilessia

- in gravidanza, eccetto il caso in cui non vi siano trattamenti alternativi adeguati (vedere paragrafi 4.3 e 4.6);
- in donne in età fertile, eccetto in presenza dei requisiti previsti dal Programma di prevenzione delle gravidanze (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Trattamento del disturbo bipolare <e profilassi degli attacchi di emicrania>

- in gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.6);
- in donne in età fertile, eccetto in presenza dei requisiti previsti dal programma di prevenzione delle gravidanze (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Condizioni del Programma di prevenzione delle gravidanze:

Il medico prescrittore deve accertarsi che

- vengano valutate in ciascun caso le circostanze individuali, coinvolgendo la paziente nel colloquio, per garantire che partecipi attivamente, per discutere le opzioni terapeutiche e assicurarsi che comprenda i rischi e le misure necessarie per minimizzare i rischi;
- la potenziale fertilità sia valutata in tutte le pazienti di sesso femminile;
- la paziente abbia compreso e preso atto dei rischi relativi alle malformazioni congenite e ai disturbi del neurosviluppo inclusa la portata di tali rischi per i bambini esposti *in utero* al valproato;
- la paziente comprenda la necessità di sottoporsi ad un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento e durante il trattamento, se necessario;
- la paziente riceva una consulenza sulla contraccezione e sia in grado di rispettare la necessità di utilizzare metodi contraccettivi efficaci, senza interruzione, per tutta la durata del trattamento con valproato (per ulteriori dettagli, consultare il sottoparagrafo sulla contraccezione in questo riquadro sulle precauzioni);
- la paziente comprenda la necessità di una rivalutazione periodica del trattamento (almeno una volta l'anno) da parte di uno specialista esperto nella gestione dell'epilessia o dei disturbi bipolari <o dell'emicrania>;
- la paziente comprenda la necessità di consultare il proprio medico non appena stia programmando una gravidanza, in modo da garantire un colloquio per tempo e passare ad opzioni terapeutiche alternative prima del concepimento e prima di interrompere la contraccezione;
- la paziente comprenda la necessità di consultare urgentemente il proprio medico in caso di gravidanza;
- la paziente abbia ricevuto la guida per la paziente;
- la paziente abbia ammesso di comprendere i rischi e le necessarie precauzioni associate all'utilizzo del valproato (Modulo Annuale di Accettazione del Rischio).

Queste condizioni valgono anche per le donne non sessualmente attive al momento, salvo il caso in cui il medico prescrittore individui ragioni convincenti che escludano il rischio di gravidanza.

Bambine

- I medici prescrittori devono accertarsi che i genitori/coloro i quali si prendono cura delle bambine comprendano la necessità di contattare lo specialista non appena la bambina che utilizza valproato abbia il menarca.
- Il medico prescrittore deve accertarsi che i genitori/coloro i quali si prendono cura delle bambine che abbiano avuto il menarca ricevano informazioni esaustive sui rischi di malformazioni congenite e di disturbi del neurosviluppo, inclusa la portata di tali rischi, per i bambini esposti *in utero* al valproato.
- Nelle pazienti che abbiano avuto il menarca, lo specialista prescrittore deve rivalutare ogni anno la necessità della terapia con valproato e considerare opzioni terapeutiche alternative. Se il valproato è l'unico trattamento adeguato, è necessario discutere della necessità di una contraccezione efficace e di tutte le altre condizioni previste dal programma di prevenzione delle gravidanze. Lo specialista deve compiere ogni sforzo per garantire il passaggio ad un trattamento alternativo prima che la bambina raggiunga l'età adulta.

Test di gravidanza

Prima di iniziare il trattamento con valproato si deve escludere una gravidanza. Il trattamento con valproato non deve essere iniziato in donne in età fertile senza un test di gravidanza con esito negativo (test di gravidanza plasmatico), confermato da un operatore sanitario, in modo da escludere un utilizzo non intenzionale in gravidanza.

Contracezione

Le donne in età fertile cui è stato prescritto il valproato devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci, senza interruzione, per l'intera durata del trattamento con valproato. Queste pazienti devono ricevere informazioni esaustive sulla prevenzione della gravidanza, nonché una consulenza sulla contraccezione qualora non stiano utilizzando metodi contraccettivi efficaci. Si deve utilizzare almeno un metodo contraccettivo efficace (preferibilmente un tipo indipendente dalla paziente, come un dispositivo intrauterino o un impianto), oppure due metodi contraccettivi complementari, incluso un metodo barriera. Nella scelta del metodo contraccettivo devono essere valutate in ciascun caso le circostanze individuali, coinvolgendo la paziente nella discussione, per assicurare la sua partecipazione e aderenza ai metodi scelti. Anche in caso di amenorrea deve attenersi a tutte le indicazioni relative ad una contraccezione efficace.

Prodotti contenenti estrogeni.

L'uso concomitante con prodotti che contengono estrogeni, inclusi contraccettivi ormonali contenenti estrogeni, può potenzialmente ridurre l'efficacia del valproato (vedere paragrafo 4.5). I medici prescrittori devono monitorare la risposta clinica (controllo delle crisi o controllo dell'umore) quando si inizia o si interrompe l'utilizzo di prodotti contenenti estrogeni.

Al contrario, il valproato non riduce l'efficacia dei contraccettivi ormonali.

Revisioni annuali del trattamento da parte di uno specialista

Lo specialista deve rivalutare almeno una volta l'anno se il valproato sia il trattamento più adeguato per la paziente. Lo specialista deve discutere il Modulo Annuale di Accettazione del Rischio, sia all'inizio sia durante ogni rivalutazione annuale, e accertarsi che la paziente ne abbia compreso il contenuto.

Pianificazione di una gravidanza

Per l'indicazione epilessia, se una donna pianifica una gravidanza uno specialista esperto nella gestione dell'epilessia deve valutare nuovamente la terapia con valproato e considerare le opzioni terapeutiche alternative. Si deve compiere ogni sforzo per passare ad un trattamento alternativo adeguato prima del concepimento e prima di interrompere la contraccezione (vedere paragrafo 4.6). Se il passaggio non è possibile, la donna deve ricevere un'ulteriore consulenza sui rischi del valproato per il feto, in modo da garantire una decisione consapevole sulla pianificazione familiare. Per l'indicazione disturbo bipolare <ed emicrania>, se una donna pianifica una gravidanza, deve consultare uno specialista esperto nella gestione del disturbo bipolare <e dell'emicrania> e il trattamento con valproato deve essere interrotto e, se necessario, sostituito con un trattamento alternativo prima del concepimento e prima di interrompere la contraccezione.

In caso di gravidanza

Se una donna che assume valproato rimane incinta, deve essere immediatamente indirizzata ad uno specialista, per rivalutare il trattamento con valproato e prendere in considerazione opzioni alternative. Le pazienti con gravidanza esposta al valproato e i loro compagni devono essere indirizzati ad uno specialista esperto in teratologia {da adattare sulla base del sistema sanitario} per una valutazione e una consulenza in merito alla gravidanza esposta (vedere paragrafo 4.6).

Il farmacista deve assicurarsi che

- insieme a ciascuna dispensazione di valproato venga consegnata la Carta per il Paziente e che la paziente ne comprenda il contenuto;
- le pazienti vengano istruite a non interrompere l'assunzione di valproato e a contattare immediatamente uno specialista in caso di gravidanza pianificata o sospetta.

Materiale educativo

Al fine di assistere gli operatori sanitari e le pazienti nell'evitare l'esposizione al valproato in gravidanza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito il materiale educativo per rimarcare le avvertenze e fornire indicazioni sull'uso del valproato da parte di donne in età fertile, nonché dettagli sul programma di prevenzione delle gravidanze. A tutte le donne in età fertile che utilizzano il valproato devono essere consegnate la guida per la paziente e la Carta per il Paziente.

All'inizio del trattamento e ad ogni revisione annuale del trattamento con valproato da parte dello specialista, deve essere compilato il Modulo Annuale di Accettazione del rischio.

Uso nei pazienti di sesso maschile

Uno studio osservazionale retrospettivo suggerisce un aumento del rischio di disturbi del neurosviluppo (NDD) nei bambini nati da uomini trattati con valproato nei 3 mesi precedenti il concepimento rispetto a quelli nati da uomini trattati con lamotrigina o levetiracetam (vedere paragrafo 4.6).

Come misura precauzionale, il medico prescrittore deve informare i pazienti di sesso maschile di questo potenziale rischio (vedere paragrafo 4.6) e discutere 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. I pazienti di sesso maschile non devono donare sperma durante il trattamento e per almeno 3 mesi dopo la sospensione della terapia

I pazienti di sesso maschile trattati con valproato devono essere rivalutati regolarmente dal proprio medico prescrittore per valutare se il valproato rimane il trattamento più appropriato per il paziente. Per i pazienti di sesso maschile che stanno pianificando di concepire un bambino, si devono considerare e discutere con il paziente le alternative terapeutiche più adeguate. Le circostanze personali devono essere valutate caso per caso. Si raccomanda di chiedere il parere di uno specialista esperto nella gestione <dell'epilessia> <del disturbo bipolare> <o> <dell'emicrania> se appropriato.

Sono disponibili materiali educazionali per gli operatori sanitari e i pazienti di sesso maschile. Ai pazienti di sesso maschile che utilizzano valproato deve essere fornita una guida per il paziente.

[...]

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza e donne in età fertile

[...]

Teratogenicità ed effetti sullo sviluppo da esposizione in utero

Rischio di esposizione in gravidanza legato al valproato

Nelle pazienti di sesso femminile, Sia il valproato in monoterapia che il valproato in politerapia con altri antiepilettici sono frequentemente associati a esiti anomali della gravidanza. I dati disponibili mostrano un aumento del rischio di malformazioni congenite maggiori e disturbi dello sviluppo neurologico sia in monoterapia che in politerapia con valproato rispetto alla popolazione non esposta al valproato.

È stato dimostrato che il valproato attraversa la barriera placentare sia nella specie animale che in quella umana (vedere paragrafo 5.2).

Negli animali sono stati dimostrati effetti teratogeni su topi, ratti e conigli (vedere paragrafo 5.3).

Malformazioni congenite da esposizione in utero

[...]

Disturbi del neurosviluppo da esposizione in utero

[...]

Se una donna pianifica una gravidanza

[...]

Donne in gravidanza

[...]

Rischi per il neonato

[...]

Pazienti di sesso maschile e potenziale rischio di disturbi del neurosviluppo in bambini di padri trattati con valproato nei 3 mesi precedenti il concepimento

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, con un rapporto di rischio (HR, hazard ratio) aggiustato aggregato di 1,50 (IC al 95%: 1,09-2,07). Il rischio cumulativo aggiustato di NDD variava tra 4,0% e 5,6% nel gruppo valproato rispetto a tra 2,3% e 3,2% nel gruppo composito lamotrigina/levetiracetam. Lo studio non era sufficientemente ampio per indagare le correlazioni con specifici sottotipi di NDD e i limiti dello studio includevano elementi potenziali di confondimento per indicazione e per le differenze nel tempo di follow-up tra i gruppi di esposizione. 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. In generale un aumento del rischio di NDD nei bambini nati da padri trattati con il valproato nei 3 mesi precedenti il concepimento è possibile, tuttavia il ruolo causale del valproato non è confermato. Inoltre, 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).

Come misura precauzionale, il medico prescrittore deve informare i pazienti di sesso maschile di questo potenziale rischio e discutere 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 (vedere paragrafo 4.4). I pazienti di sesso maschile non devono donare sperma durante il trattamento e per almeno 3 mesi dopo la sospensione della terapia.

I pazienti di sesso maschile trattati con valproato devono essere rivalutati regolarmente dal proprio medico prescrittore per valutare se il valproato rimane il trattamento più appropriato per il paziente. Per i pazienti maschi che stanno pianificando di concepire un bambino, si devono considerare e discutere con il paziente le alternative terapeutiche più adeguate. Le circostanze personali devono essere valutate caso per caso. Si raccomanda di chiedere il parere di uno specialista esperto nella gestione <dell'epilessia> <del disturbo bipolare> <dell'emicrania> se appropriato.

Allattamento

[...]

Fertilità

[...]

Foglio illustrativo

[...]

2. Cosa deve sapere prima di <prendere> <usare> X

[...]

Gravidanza, allattamento e fertilità

Avviso importante per le donne

Disturbo bipolare <e> <emicrania>

- Se lei è incinta, non deve utilizzare <nome del prodotto> per il disturbo bipolare <e> <l'emicrania>.
- Per il disturbo bipolare<e> <l'emicrania>, se lei è una donna in età fertile non deve prendere <nome del prodotto>, a meno che non stia utilizzando un efficace metodo di controllo delle nascite (contraccettivo) durante l'intero trattamento con <nome del prodotto>. Non smetta di prendere <nome del prodotto> né il suo contraccettivo, a meno che non ne abbia discusso con il suo medico. Il suo medico la consiglierà ulteriormente.

Epilessia

- Se lei è incinta, non deve utilizzare <nome del prodotto> per l'epilessia, a meno che niente altro sia efficace per lei.
- Per l'epilessia, se lei è una donna in età fertile non deve prendere <nome del prodotto>, a meno che non stia utilizzando un efficace metodo di controllo delle nascite (contraccettivo) durante l'intero trattamento con <nome del prodotto>. Non smetta di assumere <nome del prodotto> né il suo contraccettivo, a meno che non ne abbia discusso con il suo medico. Il suo medico la consiglierà ulteriormente.

Rischi dell'assunzione di valproato in gravidanza (a prescindere dalla malattia per la quale viene utilizzato)

- Parli immediatamente con il suo medico se sta programmando di avere un bambino o è incinta.
- Il valproato comporta dei rischi se preso in gravidanza. Il rischio è maggiore per le dosi più elevate, ma tutte le dosi comportano un rischio, compreso l'utilizzo di valproato in associazione ad altri medicinali che trattano l'epilessia.
- Può causare gravi difetti alla nascita e può avere conseguenze sullo sviluppo fisico e mentale e sulla crescita del bambino dopo la nascita.
- I difetti alla nascita più frequentemente segnalati comprendono: *spina bifida* (sviluppo incompleto di alcune ossa della colonna vertebrale); malformazioni del viso e del cranio; malformazioni del cuore, dei reni, del tratto urinario e degli organi sessuali; difetti agli arti e molteplici malformazioni associate che colpiscono diversi organi e parti del corpo. I difetti alla nascita possono portare a disabilità che possono essere gravi.
- In bambini esposti al valproato durante la gravidanza sono stati segnalati problemi di udito o sordità.
- In bambini esposti al valproato durante la gravidanza sono state segnalate malformazioni agli occhi in associazione ad altre malformazioni congenite. Queste malformazioni agli occhi possono influenzare la vista.
- Le donne che prendono valproato in gravidanza, rispetto alle altre donne, hanno un rischio più alto di avere un bambino con difetti alla nascita che richiedono un trattamento medico. Poiché valproato viene usato da molti anni, sappiamo che in donne che prendono valproato circa 11 bambini su 100 hanno difetti alla nascita, rispetto ai 2-3 bambini su 100 nati da donne che non soffrono di epilessia.
- Si stima che fino al 30-40% dei bambini in età prescolare, le cui madri hanno preso valproato in gravidanza, possono manifestare problemi di sviluppo nella prima infanzia. Tali bambini possono iniziare in ritardo a camminare e parlare, risultare intellettualmente svantaggiati rispetto ad altri bambini e presentare difficoltà di linguaggio e di memoria.

- I disturbi dello spettro autistico sono più spesso diagnosticati in bambini esposti al valproato durante la gravidanza e ci sono alcune prove che indicano che i bambini esposti al valproato durante la gravidanza hanno un rischio maggiore di sviluppare il disturbo da deficit d'attenzione e iperattività (ADHD).
- Prima di prescriverle questo medicinale, il suo medico le spiegherà cosa potrebbe accadere al suo bambino se rimane incinta mentre prende valproato. Se in un momento successivo decide di voler avere un bambino, non deve smettere di prendere il medicinale, né il metodo contraccettivo, prima di averne discusso con il suo medico.
- Alcune pillole anticoncezionali (pillole anticoncezionali contenenti estrogeni) possono diminuire i livelli di valproato nel sangue. Si assicuri di parlare con il suo medico del metodo di contraccezione (controllo delle nascite) più adatto per lei.
- Se lei è il genitore o colui che si prende cura di una bambina trattata con valproato, deve contattare il medico non appena la bambina che assume valproato ha il primo ciclo mestruale.
- Consulti il medico riguardo l'assunzione di acido folico mentre cerca di rimanere incinta. L'acido folico può ridurre il rischio generale di *spina bifida* e aborto, possibili in tutte le gravidanze. Tuttavia, è improbabile che riduca il rischio di difetti alla nascita associati all'utilizzo di valproato.

Scelga e legga le situazioni valide per lei tra quelle descritte di seguito:

- STO INIZIANDO IL TRATTAMENTO CON <NOME DEL PRODOTTO>
- STO PRENDENDO <NOME DEL PRODOTTO> E NON HO IN PROGRAMMA DI AVERE UN BAMBINO
- STO PRENDENDO <NOME DEL PRODOTTO> E HO IN PROGRAMMA DI AVERE UN BAMBINO
- SONO INCINTA E STO PRENDENDO <NOME DEL PRODOTTO>

STO INIZIANDO IL TRATTAMENTO CON <NOME DEL PRODOTTO>

Se <nome del prodotto> le viene prescritto per la prima volta, il suo medico le spiegherà i rischi per il feto in caso di gravidanza. Se lei è in età fertile, deve assicurarsi di utilizzare un metodo contraccettivo efficace, senza interruzioni, per l'intera durata del trattamento con <nome del prodotto>. Parli con il suo medico o si rivolga ad un consultorio familiare se ha bisogno di consigli sulla contraccezione.

Messaggi chiave:

- prima di iniziare il trattamento con <nome del prodotto> si deve escludere una gravidanza attraverso un test di gravidanza confermato dal suo medico;
- durante l'intero trattamento con <nome del prodotto>, deve utilizzare un efficace metodo di controllo delle nascite (contraccettivo);
- deve discutere insieme al suo medico riguardo gli adeguati metodi di controllo delle nascite (contraccettivi). Il medico le spiegherà come prevenire una gravidanza e la può indirizzare ad uno specialista per consigli sul controllo delle nascite;
- deve prendere regolarmente appuntamento (almeno una volta l'anno) con uno specialista esperto nella gestione del disturbo bipolare o dell'epilessia <o> <emicrania>. In occasione di questa visita, il suo medico si assicurerà che lei sia perfettamente consapevole ed abbia compreso tutti i rischi e i consigli relativi all'utilizzo di valproato in gravidanza;
- informi il suo medico se desidera avere un bambino;
- informi immediatamente il suo medico se è incinta o se ritiene di poterlo essere.

STO PRENDENDO <NOME DEL PRODOTTO> E NON HO IN PROGRAMMA DI AVERE UN BAMBINO.

Se sta continuando il trattamento con <nome del prodotto> ma non ha in programma di avere un bambino, si assicuri di utilizzare un efficace metodo contraccettivo, senza interruzioni, per l'intera

durata del trattamento con <nome del prodotto>. Parli con il suo medico o con un consultorio familiare se ha bisogno di consigli sulla contraccezione.

Messaggi chiave:

- deve utilizzare un efficace metodo di controllo delle nascite (contraccettivo) durante l'intero trattamento con <nome del prodotto>;
- deve discutere insieme al suo medico della contraccezione (controllo delle nascite). Il medico le spiegherà come prevenire una gravidanza e può indirizzarla ad uno specialista per consigli sul controllo delle nascite;
- deve regolarmente prendere appuntamento (almeno una volta l'anno) con uno specialista esperto nella gestione del disturbo bipolare o dell'epilessia <o> <emicrania>. Durante questa visita, il suo medico si assicurerà che lei sia perfettamente consapevole e abbia compreso tutti i rischi e i consigli relativi all'utilizzo di valproato in gravidanza;
- informi il suo medico se desidera avere un bambino;
- informi immediatamente il suo medico se è incinta o pensa di poterlo essere.

STO PRENDENDO <NOME DEL PRODOTTO> E HO IN PROGRAMMA DI AVERE UN BAMBINO

Se sta programmando di avere un bambino, prenda prima appuntamento con il suo medico.

Non smetta di prendere <nome del prodotto> né il suo contraccettivo, a meno che non ne abbia discusso con il suo medico. Il suo medico la consiglierà ulteriormente.

I bambini nati da madri trattate con valproato presentano un elevato rischio di difetti alla nascita e problemi dello sviluppo che possono risultare gravemente invalidanti. Il medico la indirizzerà ad uno specialista esperto nella gestione del disturbo bipolare <emicrania> o dell'epilessia, in modo da valutare subito opzioni terapeutiche alternative. Lo specialista può intraprendere varie misure per agevolare il più possibile il decorso della gravidanza e ridurre al minimo i rischi per lei e per il bambino.

Lo specialista può decidere di modificare la dose di <nome del prodotto> o di passare ad un altro medicinale, oppure di interrompere il trattamento con <nome del prodotto> molto prima della gravidanza, in modo da accertarsi che la malattia sia stabile.

Chieda al suo medico riguardo l'assunzione di acido folico quando pianifica di avere un bambino. L'acido folico può ridurre il rischio generale di *spina bifida* e aborto, possibili in tutte le gravidanze. Tuttavia, è improbabile che riduca il rischio di difetti alla nascita associati all'utilizzo di valproato.

Messaggi chiave:

- non smetta di prendere <nome del prodotto> a meno che non glielo abbia detto il suo medico;
- non smetta di utilizzare i metodi di controllo delle nascite (contraccettivi) prima di averne discusso con il suo medico e aver concordato insieme un piano per assicurare il controllo della sua malattia e ridurre i rischi per il bambino;
- prima prenda appuntamento con il suo medico. In occasione di questa visita, il medico si assicurerà che lei sia perfettamente consapevole e abbia compreso tutti i rischi e i consigli correlati all'utilizzo di valproato in gravidanza;
- il suo medico cercherà di cambiarle il medicinale o di interrompere il trattamento con <nome del prodotto> molto tempo prima della gravidanza;
- richieda un appuntamento urgente al suo medico se è incinta o pensa di poter essere incinta.

SONO INCINTA E STO PRENDENDO <NOME DEL PRODOTTO>

Non smetta di prendere <nome del prodotto> a meno che non lo abbia stabilito il suo medico, perché la sua malattia potrebbe peggiorare. Richieda un appuntamento urgente al suo medico se è incinta o ritiene di poter essere incinta. Il suo medico la consiglierà ulteriormente.

I bambini nati da madri trattate con valproato presentano un elevato rischio di difetti alla nascita e problemi dello sviluppo che possono risultare gravemente invalidanti.

Lei sarà indirizzata ad uno specialista esperto nella gestione del disturbo bipolare o dell'epilessia, in modo da valutare opzioni terapeutiche alternative.

In circostanze eccezionali, se <nome del prodotto> è l'unica opzione di trattamento disponibile in gravidanza, lei verrà sottoposta ad un attento monitoraggio sia per la gestione della sua malattia di base, sia per tenere sotto controllo lo sviluppo del feto. Lei e il suo compagno potreste ricevere consulenza e supporto relativi all'esposizione al valproato in gravidanza.

Chieda consiglio al suo medico riguardo l'assunzione di acido folico. L'acido folico può ridurre il rischio generale di *spina bifida* e aborto, possibili in tutte le gravidanze. Tuttavia, è improbabile che riduca il rischio di difetti alla nascita associati all'utilizzo di valproato.

Messaggi chiave:

- richieda un appuntamento urgente al suo medico se è incinta o ritiene di poter essere incinta;
- non smetta di assumere <nome del prodotto> a meno che non glielo abbia detto il suo medico;
- si assicuri di essere indirizzata ad uno specialista esperto nel trattamento dell'epilessia o del disturbo bipolare <o> <emicrania>, per valutare la necessità di opzioni di trattamento alternative;
- deve ricevere una consulenza dettagliata in merito ai rischi di <nome del prodotto> in gravidanza, compresa la teratogenicità (difetti alla nascita) e i disturbi dello sviluppo fisico e mentale nei bambini;
- si assicuri di essere indirizzata ad uno specialista in monitoraggio prenatale, per identificare possibili casi di malformazione.

[La seguente frase deve essere adattata ai requisiti nazionali]

Si assicuri di leggere la guida per la paziente che riceverà dal suo medico. Il suo medico discuterà il Modulo Annuale di Accettazione del Rischio e le chiederà di firmarlo e conservarlo. Le verrà inoltre consegnata dal farmacista la Carta per il Paziente per ricordarle i rischi del valproato in gravidanza.

<Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio <al medico> <o><al farmacista> prima di <prendere> <usare> questo medicinale.>

Avviso importante per i pazienti di sesso maschile

Rischio potenziale associato all'assunzione di valproato nei 3 mesi precedenti il concepimento
Uno studio suggerisce un possibile rischio di disturbi del movimento e dello sviluppo mentale (problemi che interessano lo sviluppo nella prima infanzia) nei bambini nati da padri trattati con valproato nei 3 mesi precedenti il concepimento. In questo studio, circa 5 bambini su 100 presentavano tali disturbi quando nati da padri trattati con valproato, rispetto a circa 3 bambini su 100 nati da padri trattati con lamotrigina o levetiracetam (altri medicinali che possono essere utilizzati per trattare la sua malattia). Il rischio per i bambini nati da padri che hanno interrotto il trattamento con valproato da 3 mesi (il tempo necessario per formare nuovi spermatozoi) o più a lungo prima del concepimento non è noto. Lo studio presenta limitazioni e pertanto non è del tutto chiaro se l'aumento del rischio di disturbi del movimento e dello sviluppo mentale suggerito da questo studio sia causato da valproato. Lo studio non era sufficientemente ampio per poter mostrare quale particolare tipo di disturbo del movimento e dello sviluppo mentale i bambini possono essere a rischio di sviluppare.

Come misura precauzionale, il suo medico discuterà con lei:

- **Il rischio potenziale per i bambini nati da padri che assumono valproato**

- La necessità di considerare una contraccezione efficace (controllo delle nascite) per lei e per la sua partner durante il trattamento e per 3 mesi dopo aver sospeso la terapia
- La necessità di consultare lo specialista se sta pianificando di concepire un figlio e prima di interrompere la contraccezione (controllo delle nascite)
- La possibilità di altri trattamenti che possono essere utilizzati per trattare la sua malattia, a seconda della sua situazione individuale

Non doni sperma mentre assume valproato e per i 3 mesi successivi alla sospensione di valproato.

Parli con il suo medico se sta pensando di avere un bambino.

Se la sua compagna rimane incinta mentre lei ha assunto valproato nei 3 mesi precedenti il concepimento e ha domande, contatti il suo medico. Non interrompa il trattamento senza averne parlato con il suo medico. Se interrompesse il trattamento, i suoi sintomi possono peggiorare.

Deve pianificare appuntamenti regolari con il suo medico prescrittore. Durante questa visita, il suo medico discuterà con lei le precauzioni associate all'uso di valproato e la possibilità di altri trattamenti che possono essere utilizzati per trattare la sua malattia, a seconda della sua situazione individuale.

Si assicuri di leggere la guida per il paziente che riceverà dal suo medico. Le verrà inoltre consegnata dal farmacista la Carta per il Paziente per ricordarle i potenziali rischi del valproato.

3. Come prendere <nome del prodotto>

[...]

Bambine e donne in età fertile

Il trattamento con <nome del prodotto> deve essere iniziato e supervisionato da un medico specializzato nel trattamento <dell'epilessia> <o> <dei disturbi bipolari> <o> <dell'emicrania>.

Pazienti di sesso maschile

Si raccomanda che il trattamento con <nome del prodotto> sia iniziato e supervisionato da uno specialista con esperienza nella gestione dell'epilessia <o> disturbo bipolare <o emicrania> - vedere paragrafo 2 Avviso importante per i pazienti di sesso maschile

<Allegato III>

Condizioni per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Condizioni per l'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali contenenti valproato e sostanze correlate

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) devono completare le seguenti condizioni entro i termini stabiliti:

<p>I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali con sostanze correlate al valproato devono condurre un nuovo studio di sicurezza post-autorizzazione non interventistico per fornire i risultati delle analisi aggiuntive richieste nell'ambito della valutazione dei risultati dello studio EUPAS34201, al fine di indagare ulteriormente l'associazione tra l'esposizione paterna al valproato e il rischio di anomalie congenite e disturbi del neurosviluppo (compreso l'autismo) nella prole.</p> <p>Protocollo da presentare al PRAC ai sensi dell'articolo 107n (1) della Direttiva 2001/83/CE:</p> <p>La relazione finale dello studio deve essere presentata al PRAC:</p>	<p>Entro 6 mesi dal parere del CMDh/decisione della commissione.</p> <p>Entro 1 anno dall'approvazione del protocollo di studio.</p>
<p>I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) di medicinali contenenti sostanze correlate al valproato devono sviluppare e presentare materiali educazionali in base agli elementi fondamentali concordati. Questi materiali devono garantire che i prescrittori siano informati e che i pazienti comprendano il rischio potenziale associato all'esposizione paterna al valproato.</p> <p>Questi materiali devono essere presentati alle autorità nazionali competenti:</p>	<p>Entro 3 mesi dal parere del CMDh/decisione della commissione.</p>
<p>Tutti i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) devono aggiornare il proprio RMP e presentarlo alle autorità nazionali competenti attraverso una procedura appropriata.</p> <p>Il RMP deve riflettere:</p> <ul style="list-style-type: none"> - I disturbi del neurosviluppo nei bambini nati da padri trattati con valproato prima del concepimento come importante rischio potenziale - Che lo studio PASS sul paziente padre di categoria 1 sia completato - Il nuovo studio di categoria 1 con lo scopo di approfondire l'associazione tra l'esposizione paterna al valproato e il rischio di anomalie congenite e disturbi del neurosviluppo (incluso l'autismo) nella prole. - Le misure aggiuntive di minimizzazione del rischio legate all'uso del valproato nei pazienti di sesso maschile: <ul style="list-style-type: none"> o Guida per i pazienti di sesso maschile o Versione aggiornata della guida per gli operatori sanitari o Versione aggiornata della carta per il paziente 	<p>Entro 3 mesi dal parere del CMDh/decisione della commissione.</p>

Allegato IV

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	Riunione del CMDh di Gennaio 2024
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	11/03/2024
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	09/05/2024