

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

19 Giugno 2006

IMPORTANTI INFORMAZIONI DI SICUREZZA

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

GlaxoSmithKline (GSK) in accordo con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) desidera informarLa in merito a nuove importanti informazioni di sicurezza riguardanti lamotrigina (Lamictal).

- Un aumento del rischio di labio-palatoschisi associato all'uso di lamotrigina (Lamictal) durante il periodo iniziale della gravidanza è stato di recente rilevato in un registro di gravidanza.
- Il Riassunto delle caratteristiche del prodotto di lamotrigina (Lamictal) verrà aggiornato con questa nuova informazione.
- Il possibile rischio di labio palatoschisi deve essere valutato in base alla necessità del trattamento. La brusca interruzione della terapia antiepilettica, può portare alla comparsa improvvisa di attacchi convulsivi con gravi conseguenze sia per la madre che per il feto e deve essere evitata.

I dati che emergono dal Registro delle Gravidanze "North American Antiepileptic Drug (NAAED)" suggeriscono una associazione tra lamotrigina (Lamictal) ed un aumento del rischio di labio palatoschisi non-sindromica. In particolare, il Registro delle Gravidanze NAAED ha rilevato una elevata incidenza di casi di palatoschisi isolata, non-sindromica in neonati, esposti in utero a lamotrigina in monoterapia durante il primo trimestre di gravidanza, in confronto alla popolazione di riferimento utilizzata in tale Registro¹. Dati pubblicati di recente, tratti dal Registro, riportano tre casi di palatoschisi isolata, non-sindromica e due casi di labioschisi isolata non-sindromica senza palatoschisi su un totale di 564 neonati esposti a lamotrigina in monoterapia nel primo trimestre di gravidanza, da cui risulta una incidenza di 8,9 per 1000². Questo in confronto con un tasso di prevalenza di 0,37 per 1000 osservato nella popolazione generale del Brigham and Women's Hospital (BWH) Surveillance Program (rischio relativo nei pazienti trattati con lamotrigina rispetto alla popolazione generale del BWH è pari a 24; IC_{95%} = 10,0-57,4). Come riferimento, l'incidenza complessiva di malformazioni maggiori riportate dal registro NAAED è stata di 15/564 (2,7%, 27 per 1000) e non differisce da quella riscontrata nella popolazione di riferimento.

La prevalenza di labio palatoschisi osservata nel registro NAAED è anche più elevata rispetto alla prevalenza naturale di labio palatoschisi non-sindromica riportata in letteratura, che comprende studi effettuati negli Stati Uniti, Australia, Europa. Sebbene studi differenti abbiano ottenuto risultati diversi a seconda dell'area geografica e delle differenti modalità di valutazione dei casi, il range riportato è 0,50-2,16 per 1000³⁻¹⁷.

Nonostante tali risultati non siano stati confermati da altri studi, GlaxoSmithKline (GSK) sta valutando con le autorità regolatorie dei vari Paesi del mondo questi nuovi dati e altre informazioni

rilevanti, inclusi gli esiti di oltre 2.000 gravidanze, presenti in altri registri di gravidanza, per meglio comprendere il significato di tali riscontri. GSK, in accordo con l'AIFA, sta provvedendo ad aggiornare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto ed il Foglio Illustrativo in modo da tenere in considerazione questi nuovi dati.

Al momento, i medici devono avvisare le pazienti di informarli qualora abbiano iniziato una gravidanza o abbiano intenzione di iniziarla in corso di terapia. Il possibile rischio di labio-palatoschisi associato all'uso di lamotrigina (Lamictal) nel primo periodo di gravidanza deve essere valutato in base alla necessità del trattamento. La brusca interruzione della terapia antiepilettica, può portare alla comparsa improvvisa di attacchi convulsivi con gravi conseguenze sia per la madre che per il feto e deve essere evitata. Va considerato che anche altri farmaci antiepilettici sono stati associati a malformazioni congenite.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti i medici 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.

Bibliografia:

1. Nelson K., Holmes L.B. Active Malformations Surveillance Program at Brigham and Women's Hospital in Boston. *New England J Medicine* 320:19-23, 1989.
2. Holmes LB, Wyszynski, DF, Baldwin EJ et al. Increased risk for non-syndromic cleft palate among infants exposed to lamotrigine during pregnancy (abstract). *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology* 2006;76(5)318..
3. Tolarova MM, Cervenka J. Classification and birth prevalence of orofacial clefts. *Am J Med Genetics*. 1998; 75: 126-37.
4. Das S, Runnels R Jr, Smith J et al. Epidemiology of cleft lip and cleft palate in Mississippi. *South Med J*. 1995; 88: 437-42
5. Croen LA, Shaw GM, Wasserman CR et al. Racial and ethnic variations in the prevalence of orofacial clefts in California, 1983-92. *Am J Med Genetics*. 1998; 79: 42-47.
6. Hashmi SS, Waller DK, Langlois P, et al. Prevalence of non-syndromic oral clefts in Texas: 1995-1999. *Am J Med Genetics*. 2005; 134(A): 368-72.
7. DeRoo LA, Gaudino JA, Edmonds LD. Orofacial cleft malformations. Associations with maternal and infant characteristics in Washington state. *Birth Defects Research (A)*. 2003; 67: 637-42.
8. Menegotto BG, Salzano FM. Epidemiology of oral clefts in a large South American sample. *Cleft Palate Craniofacial Journal*. 1991; 28: 373-77.
9. Vallino-Napoli LD, Riley MM, Halliday J. An epidemiologic study of isolated cleft lip, palate or both in Victoria, Australia from 1983-2000. *Cleft Palate Craniofacial Journal*. 2004; 41: 185-94.
10. Christensen K. The 20th century Danish facial cleft population – epidemiological and genetic-epidemiological studies. *Cleft Palate Craniofacial Journal*. 1999; 36: 96-104.
11. Bille C, Skytthe A, Vach W et al. Parent's age and the risk of oral clefts. *Epidemiology*. 2005; 16: 311-16.
12. Kallen B. Maternal drug use and infant cleft lip/palate with special reference to corticoids. *Cleft Palate Craniofacial Journal*. 2003; 40(6): 624-8.
13. Becker M, Svensson H, Kallen B. Birth weight, body length, and cranial circumference in newborns with cleft lip or palate. *Cleft Palate Craniofacial Journal*. 1998; 35: 255-61.
14. Robert E, Kallen B, Harris J. The epidemiology of orofacial clefts. 1. Some general epidemiological characteristics. *J Craniofacial Genetics Developmental Biology*. 1996; 16: 234-41.
15. Stoll C, Alembik Y, Dott B et al. Associated malformations in cases with oral clefts. *Cleft Palate Craniofacial Journal*. 2000; 37: 41-47.
16. Teconi R, Clementi M, Turolla L. Theoretical recurrence risks for cleft lip derived from a population of consecutive newborns. *J Med Genetics*. 1988; 25: 243-46.
17. Harville EW, Wilcox AJ, Lie RT et al. Cleft lip and palate versus lip only: are they distinct defects? *Am J Epidemiol*. 2005; 162: 448-53.