

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DEPAKIN CHRONO 300 mg compresse a rilascio prolungato  
DEPAKIN CHRONO 500 mg compresse a rilascio prolungato

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

*DEPAKIN CHRONO 300 mg compresse a rilascio prolungato*

Una compressa contiene:

sodio valproato	199,8	mg
acido valproico	87,0	mg

corrispondenti a 300 mg di sodio valproato.

Eccipienti con effetti noti: contiene sodio 28,31 mg (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

*DEPAKIN CHRONO 500 mg compresse a rilascio prolungato*

Una compressa contiene:

sodio valproato	333	mg
acido valproico	145	mg

corrispondenti a 500 mg di sodio valproato.

Eccipienti con effetti noti: contiene sodio 47,21 mg (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse a rilascio prolungato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Nel trattamento dell'epilessia generalizzata, in particolare in attacchi di tipo:

- assenza,

- mioclonico,
- tonico-clonico,
- atonico,
- misto,

e nell'epilessia parziale:

- semplice o complessa,
- secondariamente generalizzata,

Nel trattamento di sindromi specifiche (West, Lennox-Gastaut).

Nel trattamento degli episodi di mania correlati al disturbo bipolare quando il litio è controindicato o non tollerato. La continuazione della terapia dopo l'episodio di mania può essere presa in considerazione nei pazienti che hanno risposto al valproato per la mania acuta.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

#### *Trattamento dell'epilessia*

Prima di iniziare la terapia con DEPAKIN CHRONO tenere presente che:

- In pazienti non trattati con altri farmaci antiepilettici, la posologia va preferibilmente aumentata per stadi successivi di 2-3 giorni, per raggiungere quella ottimale nel giro di una settimana circa.
- In pazienti già in trattamento con farmaci antiepilettici, la sostituzione con valproato deve essere graduale, raggiungendo la posologia ottimale in circa due settimane. I trattamenti concomitanti saranno progressivamente ridotti fino a essere interrotti.
- L'aggiunta di un altro agente antiepilettico, ove sia necessario, va fatta gradualmente (vedere paragrafo 4.5).

La posologia giornaliera deve essere stabilita in base all'età ed al peso corporeo; tuttavia deve anche essere presa in considerazione la sensibilità individuale al valproato.

La posologia ottimale deve essere determinata essenzialmente in base alla risposta clinica; la determinazione dei livelli plasmatici di acido valproico può essere presa in considerazione a complemento del monitoraggio clinico, quando non si arrivi ad ottenere un adeguato controllo degli attacchi o quando vi sia il sospetto di effetti indesiderati. Le concentrazioni sieriche generalmente ritenute terapeutiche sono comprese tra 40 e 100 mg/l (300-700 µmol/litro) di acido valproico.

Solitamente la posologia giornaliera iniziale è di 10-15 mg/Kg, quindi le dosi vanno progressivamente aumentate fino a raggiungere la posologia ottimale che generalmente va dai 20 ai 30 mg/Kg. Tuttavia, quando non si ottiene un adeguato controllo degli attacchi con questa posologia, le dosi possono essere aumentate ancora; i pazienti devono essere tenuti sotto stretto controllo quando sono trattati con dosi giornaliere maggiori di 50 mg/Kg (vedere paragrafo 4.4) in particolare:

- Nei bambini, la posologia usuale è di circa 30 mg/Kg/die
- Negli adulti, la posologia usuale va dai 20 ai 30 mg/Kg/die
- Negli anziani, sebbene i parametri farmacocinetici del valproato siano modificati, tali

modifiche sono di significato clinico limitato e la posologia deve essere determinata in funzione della risposta clinica (controllo delle crisi epilettiche).

#### Episodi di mania correlati al disturbo bipolare

##### *Adulti:*

La dose giornaliera deve essere stabilita e controllata individualmente dal medico.

La dose giornaliera iniziale raccomandata è di 750 mg. Inoltre, negli studi clinici una dose iniziale di 20 mg di valproato/kg di peso corporeo ha mostrato anch'essa un profilo di sicurezza accettabile. Le formulazioni a rilascio prolungato possono essere somministrate una o due volte al giorno. La dose deve essere aumentata il più rapidamente possibile in modo da raggiungere la dose terapeutica più bassa con cui si ottiene l'effetto clinico desiderato. La dose giornaliera deve essere adattata alla risposta clinica per stabilire la dose minima efficace per il singolo paziente.

La dose giornaliera media solitamente varia fra 1000 e 2000 mg di valproato. I pazienti che ricevono una dose giornaliera superiore a 45 mg/kg di peso corporeo devono essere attentamente monitorati.

La continuazione del trattamento negli episodi di mania correlati al disturbo bipolare deve essere stabilita su base individuale, alla dose minima efficace.

##### *Popolazione pediatrica e adolescenti*

L'efficacia di Depakin Chrono nel trattamento degli episodi di mania correlati al disturbo bipolare non sono state valutate nei pazienti di età inferiore ai 18 anni. Per quanto riguarda le informazioni di sicurezza nei bambini vedere il paragrafo 4.8.

##### *Bambine e donne in età fertile*

Il trattamento con valproato deve essere iniziato e supervisionato da uno specialista esperto nella gestione dell'epilessia o del disturbo bipolare. 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 Depakin Chrono venga avviato e supervisionato da uno specialista esperto nel trattamento dell'epilessia o del disturbo bipolare (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

#### *Pazienti con insufficienza renale/ipoproteinemia*

Può essere necessario ridurre la dose nei pazienti con insufficienza renale o aumentare la dose nei pazienti in emodialisi. Valproato è dializzabile (vedere paragrafo 4.9). La dose deve essere modificata in base al monitoraggio clinico del paziente. Nei pazienti con ipoproteinemia si deve considerare l'aumento dell'acido valproico in forma libera e, se necessario, la dose deve essere ridotta (vedere paragrafo 4.4).

#### Modo di somministrazione

L'uso della formulazione a rilascio prolungato - DEPAKIN CHRONO - permette di ridurre le somministrazioni del farmaco a 1-2 volte al giorno. Inoltre la possibilità di frazionare le compresse consente una maggiore flessibilità posologica.

DEPAKIN CHRONO può essere utilizzato anche nei bambini, quando sono in grado di assumere la forma in compresse, che peraltro possono essere frazionate.

Comunque, tra le forme farmaceutiche orali, quelle più appropriate per la somministrazione nei bambini sotto gli 11 anni sono la soluzione orale e il granulato.

### **4.3 Controindicazioni**

Depakin chrono è controindicato nelle seguenti situazioni:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Epatite acuta.
- Epatite cronica.
- Anamnesi personale o familiare di grave epatopatia, soprattutto indotta da farmaci.
- Porfiria epatica.
- Disordini di coagulazione
- Valproato è controindicato nei pazienti in cui si osservano disturbi mitocondriali causati da mutazioni del gene nucleare codificante l'enzima mitocondriale polimerasi  $\gamma$  (POLG), per esempio la sindrome di Alpers-Huttenlocher, oltre che nei bambini di età inferiore ai due anni con sospetto disturbo associato a POLG (cfr. il paragrafo 4.4).
- Pazienti con disturbi noti del ciclo dell'urea (vedere paragrafo 4.4).
- Pazienti con deficit primitivo sistemico di carnitina non corretto (vedere paragrafo 4.4 "Pazienti a rischio di ipocarnitinemia").

#### Trattamento dell'epilessia

- in gravidanza, eccetto il caso in cui non vi siano trattamenti alternativi adeguati (vedere paragrafi 4.4 e 4.6);
- in donne in età fertile, eccetto in presenza dei requisiti previsti dal programma di prevenzione delle gravidanze (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

#### Trattamento del disturbo bipolare

- in gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6);

- in donne in età fertile, eccetto in presenza dei requisiti previsti dal programma di prevenzione delle gravidanze (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

##### Avvertenze speciali

##### **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).

Depakin chrono 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

- 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;
- 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, se una donna pianifica una gravidanza, deve consultare uno specialista esperto nella gestione del disturbo bipolare 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 prenatale 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 o del disturbo bipolare 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.

Nei bambini di età inferiore o uguale a tre anni, gli antiepilettici contenenti acido valproico rappresentano solo in casi eccezionali la terapia di prima scelta

#### Ideazione e comportamento suicidari

Casi di ideazione e comportamento suicidari sono stati segnalati nei pazienti in trattamento con farmaci antiepilettici nelle loro diverse indicazioni. Una meta-analisi di studi clinici randomizzati verso placebo ha, inoltre, evidenziato un modesto aumento del rischio di ideazione e comportamento suicidari.

Il meccanismo di tale rischio non è noto e i dati disponibili non escludono la possibilità di un aumentato rischio con valproato.

Pertanto, i pazienti devono essere monitorati per eventuali segni di ideazione e comportamento suicidari ed in tal caso deve essere preso in considerazione un appropriato trattamento. I pazienti (e chi li assiste) devono essere avvisati di informare subito il medico qualora emergano segni di ideazione o comportamento suicidari.

Non si consiglia l'assunzione di alcol durante il trattamento con valproato.

Poiché il valproato è escreto principalmente per via renale, in parte come corpi chetonici, il test dell'escrezione dei corpi chetonici può dare risultati falsi positivi nei pazienti diabetici.

#### **GRAVE DANNO EPATICO**

- Condizioni di insorgenza

È stato eccezionalmente segnalato un grave danno epatico che talvolta si è rivelato fatale. I pazienti più a rischio soprattutto in casi di terapia anticonvulsiva multipla sono i neonati

ed i bambini sotto i 3 anni con gravi forme di epilessia, in particolare quelli con danno cerebrale, ritardo psichico e (o) con disturbi metabolici congeniti, inclusi disturbi mitocondriali come carenza di carnitina, disturbi del ciclo dell'urea, mutazioni di POLG (vedere paragrafi 4.3 e 4.4) o malattia degenerativa.

Nel caso il Medico ritenesse indispensabile somministrare il farmaco a bambini al di sotto dei tre anni di età per il trattamento di un tipo di epilessia responsiva al valproato, nonostante il rischio di epatopatia, l'utilizzo di Depakin deve avvenire in monoterapia per ridurre tale rischio.

Dopo il compimento dei 3 anni l'incidenza si riduce significativamente e diminuisce progressivamente con l'età.

Nella maggior parte dei casi il danno epatico si è verificato durante i primi 6 mesi di terapia.

- Sintomatologia

I sintomi clinici sono essenziali per una diagnosi precoce. In particolare, soprattutto nei pazienti a rischio (vedere condizioni di insorgenza), devono essere prese in considerazione due tipi di manifestazioni che possono precedere l'ittero:

- ricomparsa degli attacchi epilettici
- sintomi non specifici, generalmente a rapida insorgenza, quali astenia, anoressia, letargia, sonnolenza, a volte associati a vomito ripetuto e dolore addominale.

I pazienti (o i loro genitori, se si tratta di bambini) devono essere avvertiti di informare immediatamente il proprio medico qualora si verifichi uno qualsiasi dei segni soprariportati. Oltre ai controlli clinici dovrà essere intrapreso il controllo ematochimico immediato della funzionalità epatica.

- Rilevazione

La funzionalità epatica deve essere controllata prima di iniziare la terapia e periodicamente durante i primi 6 mesi di terapia, specialmente nei pazienti a rischio. In caso di modifiche nei medicinali concomitanti (aumento della dose o aggiunte) che sono noti per avere un impatto sul fegato, si deve ricominciare il monitoraggio della funzionalità epatica in modo appropriato (vedere anche paragrafo 4.5 sul rischio di danno epatico con salicilati, altri anticonvulsivanti incluso il cannabidiolo). Tra le analisi abituali, le più pertinenti sono quelle che riflettono la sintesi proteica, soprattutto il tempo di protrombina. La conferma di una percentuale di attività protrombinica particolarmente bassa, soprattutto se associata ad altri rilievi biologici anormali (significativa diminuzione del fibrinogeno e dei fattori della coagulazione; aumento dei livelli di bilirubina e aumento delle transaminasi, SGOT, SGPT, gamma-GT, lipasi, alfa-amilasi, glicemia) richiede l'interruzione della terapia con valproato. Come precauzione e in caso essi siano assunti contemporaneamente, devono essere interrotti anche i salicilati, poiché metabolizzati per la stessa via.

Quattro settimane dopo l'inizio del trattamento, devono essere controllati i test di laboratorio dei parametri della coagulazione quali INR e PTT, SGOT, SGPT, bilirubina e amilasi.

Nei bambini che non presentano sintomi clinici anomali, la conta ematica, compresi trombociti, SGOT e SGPT deve essere controllata ad ogni visita.

## PANCREATITI

Sono state segnalate molto raramente pancreatiti gravi che possono avere esito fatale. I bambini più piccoli sono particolarmente a rischio. Il rischio diminuisce con l'aumentare dell'età. Attacchi epilettici gravi, disturbi neurologici o politerapia anticonvulsivante possono essere fattori di rischio. La presenza di insufficienza epatica concomitante alla pancreatite aumenta il rischio di esito fatale. I pazienti che manifestano dolori addominali acuti devono essere immediatamente visitati da un medico. In caso di pancreatite, il valproato va sospeso.

## PAZIENTI CON PATOLOGIA MITOCONDRIALE NOTA O SOSPETTA

Valproato può scatenare o peggiorare i segni clinici di concomitanti malattie mitocondriali causate da mutazioni del DNA mitocondriale oltre che del gene nucleare codificante POLG. In particolare, nei pazienti con sindromi neurometaboliche ereditarie causate da mutazioni del gene per l'enzima mitocondriale polimerasi  $\gamma$  (POLG), per esempio la sindrome di Alpers-Huttenlocher, sono state segnalate con maggior frequenza insufficienza epatica acuta e decessi per epatopatie indotti da valproato.

Si devono sospettare disturbi associati al gene POLG in pazienti con una storia familiare o sintomi suggestivi di un disturbo di questo genere, compresi a titolo meramente esemplificativo encefalopatia inspiegata, epilessia refrattaria (focale, mioclonica), stato epilettico alla presentazione, ritardi dello sviluppo, regressione psicomotoria, neuropatia assonale sensitivo-motoria, miopatia, atassia cerebellare, oftalmoplegia o emicrania complicata con aura occipitale. Il test della mutazione POLG va effettuato in conformità con la pratica clinica attuale per la valutazione diagnostica di tali disturbi (cfr. il paragrafo 4.3).

### Disturbi del ciclo dell'urea e rischio di iperammoniemia

Qualora si sospetti un ciclo dell'urea alterato, prima del trattamento si deve valutare l'iperammoniemia poiché con valproato è possibile un peggioramento (vedere paragrafi 4.3, 4.4 "Pazienti a rischio di ipocarnitinemia" e "Grave danno epatico" e 4.8).

Quindi se compaiono sintomi quali apatia, sonnolenza, vomito, ipotensione ed aumento della frequenza delle crisi convulsive, devono essere determinati i livelli sierici di ammoniaca e di acido valproico; se necessario la dose del medicinale deve essere ridotta. Se si sospetta una interruzione enzimatica del ciclo dell'urea, si deve determinare il livello sierico di ammoniaca prima di iniziare la terapia con medicinali contenenti acido valproico.

### Pazienti a rischio di ipocarnitinemia

La somministrazione di valproato può innescare la comparsa o il peggioramento di ipocarnitinemia che può provocare iperammoniemia (che può portare a encefalopatia iperammoniemica). Sono stati osservati altri sintomi come tossicità epatica, ipoglicemia ipochetotica, miopatia inclusa cardiomiopatia, rbdomiolisi, sindrome di Fanconi, principalmente in pazienti con fattori di rischio per ipocarnitinemia o ipocarnitinemia preesistente. I pazienti ad aumentato rischio di ipocarnitinemia sintomatica quando trattati con valproato includono pazienti con disordini metabolici, inclusi disturbi mitocondriali correlati alla carnitina (vedere anche paragrafo 4.4 "Pazienti con malattia mitocondriale nota o sospetta" e "Disturbi del ciclo dell'urea e rischio di iperammoniemia"), compromissione dell'assunzione nutrizionale di carnitina, pazienti di età inferiore ai 10 anni, uso concomitante di medicinali coniugati con pivalato o di altri antiepilettici.

I pazienti devono essere avvertiti di segnalare immediatamente qualsiasi segno di iperammoniemia come atassia, coscienza alterata, vomito. Si deve prendere in considerazione un supplemento di carnitina quando si osservano sintomi di ipocarnitinemia.

I pazienti con deficit primitivo sistemico di carnitina e corretti per ipocarnitinemia possono essere trattati con valproato solo se in questi pazienti i benefici del trattamento con valproato superano i rischi e non vi è alcuna alternativa terapeutica. In questi pazienti si deve implementare il monitoraggio della carnitina.

I pazienti con un deficit sottostante di carnitina palmitoiltransferasi (CPT) di tipo II devono essere avvertiti del maggior rischio di rabdomiolisi quando assumono valproato. In questi pazienti si deve prendere in considerazione un supplemento di carnitina. Vedere anche i paragrafi 4.5, 4.8 e 4.9.

### PEGGIORAMENTO DELLE CONVULSIONI

Come con altri farmaci antiepilettici assumendo valproato alcuni pazienti, invece di un miglioramento, possono avere un peggioramento, reversibile, nella frequenza e nella gravità delle convulsioni (compreso lo stato epilettico) o manifestare l'insorgenza di nuovi tipi di convulsioni (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere avvertiti che, in caso di aggravamento delle convulsioni, devono consultare immediatamente il proprio medico.

### Reazioni avverse cutanee gravi ed angioedema

In associazione al trattamento con valproato sono state segnalate reazioni avverse cutanee gravi (SCAR), quali sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN) e reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), eritema multiforme e angioedema.

I pazienti devono essere informati sui segni e sintomi di manifestazioni cutanee gravi e monitorati attentamente. Nel caso in cui si osservino segni di SCAR o angioedema, è necessaria una valutazione tempestiva e il trattamento deve essere interrotto se viene confermata la diagnosi di SCAR o angioedema.

### Precauzioni d'impiego

- Prima dell'inizio della terapia devono essere eseguiti test di funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.3), che periodicamente devono essere ripetuti durante i primi 6 mesi, soprattutto nei pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4).

Come per la maggior parte dei farmaci antiepilettici si possono notare aumenti degli enzimi epatici, particolarmente all'inizio della terapia; essi sono transitori e isolati, non accompagnati da segni clinici. In questi pazienti si raccomandano indagini di laboratorio più approfondite (compreso il tempo di protrombina), si può inoltre prendere in considerazione un aggiustamento della posologia e, se necessario, si devono ripetere le analisi.

- Nei bambini di età inferiore ai 3 anni la somministrazione di Depakin deve avvenire in monoterapia anche se il suo beneficio potenziale deve essere valutato prima dell'inizio del trattamento, in confronto al rischio di danno epatico o di pancreatite in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4 Grave danno epatico ed anche il paragrafo 4.5).

L'uso concomitante di salicilati deve essere evitato nei bambini al di sotto dei 3 anni di età per il rischio di epatotossicità (vedere anche paragrafo 4.5).

- Si raccomanda di eseguire le analisi del sangue (emocromo completo con conta delle piastrine, tempo di sanguinamento e prove di coagulazione) prima dell'inizio della terapia o prima di un intervento chirurgico, e nel caso di ematomi o sanguinamenti spontanei (vedere paragrafo 4.8).
- Nei pazienti con insufficienza renale o ipoproteinemia è necessario diminuire la posologia. Poiché il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche può dare risultati non attendibili, la posologia deve essere adeguata in base ad un monitoraggio clinico (vedere paragrafo 5.2).
- Sebbene siano state solo eccezionalmente riscontrate malattie immunitarie durante l'uso di valproato, è bene considerare il potenziale beneficio del valproato rispetto al potenziale rischio in pazienti con lupus erythematosus sistemico.
- Poiché sono stati segnalati dei casi eccezionali di pancreatite, pazienti con dolore addominale acuto devono venire immediatamente sottoposti a esame medico. In caso di pancreatite si deve interrompere la terapia con valproato.
- Prima dell'inizio della terapia i pazienti devono essere avvertiti del rischio di aumento del peso e devono essere adottate le opportune misure per minimizzare tale rischio (vedere paragrafo 4.8).
- Non si consiglia l'uso concomitante di acido valproico/sodio valproato e medicinali contenenti carbapenemi (vedere 4.5).

#### *Ematologia*

È opportuno monitorare la conta delle cellule ematiche, inclusi la conta delle piastrine, il tempo di sanguinamento e i test di coagulazione prima di iniziare la terapia, prima di un intervento chirurgico o odontoiatrico ed in caso di ematomi spontanei o emorragie (vedere paragrafo 4.8).

In caso di assunzione concomitante di antagonisti della vitamina K, si raccomanda uno stretto monitoraggio dei valori INR.

#### *Danni al midollo osseo*

I pazienti con precedente danno midollare osseo devono essere rigorosamente tenuti sotto controllo.

#### **Depakin contiene sodio**

- Depakin Chrono 300 mg compresse a rilascio prolungato contiene 28,31 mg di **sodio** per compressa equivalente a 1,41% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.
- Depakin Chrono 500 mg compresse a rilascio prolungato contiene 47,21 mg di **sodio** per compressa equivalente a 2,36% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

### Effetti del valproato su altri farmaci

- Neurolettici, anti-MAO, antidepressivi e benzodiazepine  
Il valproato può potenziare l'effetto di altri farmaci psicotropi come i neurolettici, gli anti-MAO, gli antidepressivi e le benzodiazepine; quindi si consiglia di eseguire un monitoraggio clinico e, quando necessario, un aggiustamento della dose.
- Clozapina  
Il trattamento concomitante di valproato e clozapina può aumentare il rischio di neutropenia e miocardite indotta da clozapina. Se è necessario l'uso concomitante di valproato con clozapina, è richiesto un attento monitoraggio per entrambi gli eventi.
- Fenobarbital  
Poiché il valproato aumenta le concentrazioni plasmatiche di fenobarbital (per inibizione del catabolismo epatico) può verificarsi sedazione soprattutto nei bambini. Si raccomanda quindi un monitoraggio clinico per i primi 15 giorni del trattamento combinato, con immediata riduzione delle dosi di fenobarbital in caso di sedazione, e controllo eventuale dei livelli plasmatici di fenobarbital.
- Primidone  
Il valproato aumenta i livelli plasmatici di primidone con potenziamento dei suoi effetti indesiderati (sedazione); questa interazione cessa con il trattamento a lungo termine. Si raccomanda il monitoraggio clinico specialmente all'inizio della terapia combinata con un aggiustamento della dose del primidone quando necessario.
- Fenitoina  
Inizialmente il valproato diminuisce la concentrazione plasmatica totale della fenitoina aumentandone però la frazione libera, con possibili sintomi di sovradosaggio (l'acido valproico sposta la fenitoina dai suoi siti di legame proteico e rallenta il suo catabolismo epatico).  
Si raccomanda pertanto il monitoraggio clinico; in caso di dosaggio plasmatico della fenitoina si deve tenere in considerazione soprattutto la frazione libera.  
Successivamente, in seguito a trattamento cronico, le concentrazioni di fenitoina tornano ai valori iniziali pre-valproato.
- Carbamazepina  
È stata segnalata tossicità a livello clinico in caso di somministrazione contemporanea di valproato e carbamazepina poiché il valproato può potenziare la tossicità della carbamazepina. È quindi raccomandato un monitoraggio clinico soprattutto all'inizio del trattamento con l'associazione dei due farmaci, con un aggiustamento della posologia, se necessario.
- Lamotrigina  
Depakin riduce il metabolismo della lamotrigina e ne aumenta l'emivita media di quasi 2 volte. Questa interazione può portare ad un aumento della tossicità della lamotrigina, in particolare gravi eruzioni cutanee. Quindi si raccomanda un monitoraggio clinico e, quando necessario, è opportuno diminuire la dose di lamotrigina.
- Etosuccimide  
Il valproato può causare aumento delle concentrazioni plasmatiche della etosuccimide.
- Zidovudina  
Il valproato può aumentare la concentrazione plasmatica di zidovudina con il conseguente

aumento di rischi di tossicità di quest'ultima.

- Felbamato  
L'acido valproico può diminuire la clearance media del felbamato fino al 16%.
- Olanzapina  
L'acido valproico può diminuire la concentrazione plasmatica dell'olanzapina.
- Rufinamide  
L'acido valproico può indurre un aumento del livello plasmatico della rufinamide. Questo aumento è correlato alla concentrazione dell'acido valproico. Prestare attenzione in particolare nei bambini, poiché in questa popolazione l'effetto è maggiore.
- Propofol  
L'acido valproico può indurre un aumento del livello ematico del propofol. Si deve prendere in considerazione una riduzione della dose del propofol quando somministrato in concomitanza a valproato.
- Nimodipina  
Nei pazienti trattati contemporaneamente con sodio valproato e nimodipina, l'esposizione a nimodipina può aumentare del 50%. Pertanto in caso di ipotensione la dose di nimodipina deve essere ridotta.

#### Effetti di altri farmaci sul valproato

Gli antiepilettici con effetto di induzione enzimatica (in particolare fenitoina, fenobarbital e carbamazepina) diminuiscono le concentrazioni sieriche di acido valproico. Nel caso di terapia combinata le dosi vanno aggiustate in base ai livelli ematici.

D'altra parte l'associazione di felbamato e valproato diminuisce la clearance dell'acido valproico dal 22% al 50% e di conseguenza aumenta la concentrazione plasmatica di acido valproico. È necessario un monitoraggio dei tassi plasmatici del valproato.

I livelli dei metaboliti dell'acido valproico possono aumentare in caso di utilizzo concomitante con fenitoina o fenobarbital. Quindi segni e sintomi di iperammoniemia devono essere attentamente monitorati nei pazienti trattati con questi due farmaci.

La meflochina aumenta il metabolismo dell'acido valproico ed ha effetto convulsivante; quindi nei casi di terapia combinata possono verificarsi attacchi epilettici.

In caso di uso concomitante di valproato e di sostanze che si legano altamente alle proteine (acido acetilsalicilico), i livelli sierici liberi di acido valproico possono aumentare.

I medicinali contenenti acido valproico non devono essere somministrati in concomitanza con l'acido acetilsalicilico per trattare febbre e dolore, in modo particolare nei neonati e nei bambini.

Un attento monitoraggio del tempo di protrombina deve essere effettuato in caso di uso concomitante di fattori anticoagulanti vitamina K dipendenti.

I livelli sierici di acido valproico possono aumentare (per effetto di un metabolismo epatico ridotto) in caso di uso concomitante di cimetidina o eritromicina e fluoxetina. Ci sono però anche state segnalazioni di casi in cui la concentrazione sierica di acido valproico è stato abbassato a seguito di assunzione concomitante di fluoxetina.

### Medicinali contenenti carbapenemi

In caso di somministrazione concomitante con medicinali contenenti carbapenemi è stata segnalata una diminuzione dei livelli ematici di acido valproico, che si è evidenziata con una riduzione del 60-100% di tali livelli ematici in circa due giorni. Per la rapida insorgenza e per la notevole diminuzione, non si considera fattibile la somministrazione concomitante di medicinali contenenti carbapenemi in pazienti stabilizzati con acido valproico e pertanto deve essere evitata (vedere paragrafo 4.4).

La rifampicina può diminuire i livelli plasmatici di acido valproico portando all'interruzione dell'effetto terapeutico. Quindi può essere necessario, in caso di co-somministrazione con rifampicina, un aggiustamento della dose del valproato.

### Inibitori della proteasi

In caso di co-somministrazione gli inibitori della proteasi, come il lopinavir e il ritonavir, diminuiscono il livello plasmatico del valproato.

### Colestiramina

In caso di co-somministrazione la colestiramina può portare ad una diminuzione del livello plasmatico del valproato.

### Metamizolo

Il metamizolo può ridurre i livelli sierici di valproato quando somministrato in concomitanza, questo può comportare una potenziale diminuzione dell'efficacia clinica del valproato. I medici prescrittori devono monitorare la risposta clinica (controllo delle convulsioni o controllo dell'umore) e prendere in considerazione il monitoraggio dei livelli sierici di valproato, come appropriato.

### Metotressato

Alcuni casi clinici descrivono una diminuzione significativa dei livelli sierici di valproato, con insorgenza di crisi convulsive, dopo somministrazione di metotressato. I medici prescrittori devono monitorare la risposta clinica (controllo della crisi convulsiva o controllo dell'umore) e prendere in considerazione il monitoraggio dei livelli sierici di valproato, come appropriato.

### Altre interazioni

#### Rischio di danno epatico

Si deve evitare l'uso concomitante di salicilati nei bambini di età inferiore a 3 anni per il rischio di tossicità epatica (vedere paragrafo 4.4).

L'uso concomitante di valproato e di terapia anticonvulsivante multipla aumenta il rischio di danno epatico, specialmente nei bambini piccoli (vedere paragrafo 4.4).

L'uso concomitante con cannabidiolo aumenta l'incidenza dell'incremento delle transaminasi. In studi clinici su pazienti di tutte le età che ricevevano in concomitanza cannabidiolo a dosi tra 10 e 25 mg/kg e valproato, nel 19% dei pazienti sono stati riportati aumenti dell'alanina aminotransferasi (ALT) 3 volte superiori al limite superiore della

norma. Si deve effettuare un appropriato monitoraggio della funzionalità epatica quando il valproato è usato in concomitanza con altri anticonvulsivanti con potenziale epatotossicità, incluso il cannabidiolo, e si deve prendere in considerazione la riduzione della dose o l'interruzione del trattamento, in caso di anomalie significative dei parametri epatici (vedere paragrafo 4.4).

#### Medicinali coniugati con pivalato

La somministrazione concomitante di valproato e di medicinali coniugati con pivalato (come cefditoren pivoxil, adefovir dipivoxil, pivmecillinam e pivampicillina) deve essere evitata a causa dell'aumento del rischio di deplezione di carnitina (vedere paragrafo 4.4 "Pazienti a rischio di ipocarnitinemia"). I pazienti nei quali la somministrazione concomitante non può essere evitata devono essere attentamente monitorati per segni e sintomi di ipocarnitinemia.

La somministrazione concomitante di valproato e topiramato o acetazolamide è stata associata all'insorgenza di encefalopatia e/o iperammoniemia. I pazienti trattati con questi due farmaci devono essere monitorati con particolare attenzione per segni e sintomi di encefalopatia iperammoniemica.

#### Prodotti contenenti estrogeni, inclusi contraccettivi ormonali contenenti estrogeni

Gli estrogeni sono induttori delle isoforme UDP-glucuronosiltransferasi (UGT) coinvolte nella glucuronidazione del valproato e possono aumentare la clearance del valproato, che potrebbe portare ad una diminuzione della concentrazione sierica del valproato e potenzialmente della sua efficacia (vedere paragrafo 4.4). Prendere in considerazione il monitoraggio dei livelli sierici del valproato.

Al contrario, il valproato non ha un effetto di induzione enzimatica; di conseguenza non riduce l'efficacia degli estroprogestinici in caso di contraccettione ormonale.

Nei volontari sani il valproato ha spostato il diazepam dai suoi siti di legame con l'albumina plasmatica e ne ha inibito il metabolismo. Nella terapia combinata la concentrazione di diazepam libero può risultare aumentata, mentre la clearance plasmatica e il volume di distribuzione della frazione libera del diazepam possono essere ridotti (rispettivamente del 25% e del 20%). L'emivita, comunque, rimane invariata.

In soggetti sani il trattamento concomitante con valproato e lorazepam ha determinato una riduzione della clearance plasmatica del lorazepam di oltre il 40%.

In seguito ad un trattamento combinato di acido valproico e clonazepam si è verificato uno stato di assenza in pazienti con anamnesi di epilessia con crisi di assenza.

In seguito a trattamento concomitante con acido valproico, sertralina e risperidone, in una paziente affetta da disturbo schizoaffettivo è insorta catatonìa.

#### - Quetiapina

La somministrazione concomitante di valproato e quetiapina può aumentare il rischio di neutropenia/leucopenia.

## 4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

### Gravidanza e donne in età fertile

#### Trattamento dell'epilessia

- Il valproato è controindicato durante la gravidanza, a meno che non vi sia un trattamento alternativo adeguato
- Il valproato è controindicato nelle donne in età fertile, eccetto in presenza dei requisiti previsti dal programma di prevenzione delle gravidanze (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)

#### Trattamento del disturbo bipolare

- Il valproato è controindicato durante la gravidanza
- Il valproato è controindicato nelle donne in età fertile, eccetto in presenza dei requisiti previsti dal programma di prevenzione delle gravidanze (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)

### 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*

Una meta-analisi (che includeva registri e studi di coorte) ha dimostrato che circa l'11% dei figli di donne epilettiche esposte a valproato in monoterapia in gravidanza ha avuto malformazioni congenite maggiori. Questo è maggiore del rischio di malformazioni maggiori nella popolazione generale (circa il 2-3%). Il rischio di malformazioni congenite maggiori nei bambini dopo esposizione in utero alla politerapia con farmaci antiepilettici, valproato incluso, è superiore a quello della politerapia con farmaci antiepilettici che non include il valproato. Questo rischio è dose-dipendente nella monoterapia con valproato, e i dati disponibili suggeriscono che è dose-dipendente nella politerapia con valproato. Tuttavia non può essere stabilita una dose soglia al di sotto della quale non esiste alcun rischio.

I dati disponibili dimostrano un'accresciuta incidenza di malformazioni maggiori e minori. I tipi di malformazioni più comuni includono difetti del tubo neurale, dismorfismo facciale, labiopalatoschisi, craniostenosi, difetti cardiaci, renali e urogenitali, difetti a carico degli arti (inclusa l'aplasia bilaterale del radio) e anomalie multiple a carico dei vari sistemi dell'organismo.

L'esposizione in utero al valproato può anche portare a compromissione dell'udito o a

sordità dovute a malformazioni dell'orecchio e/o del naso (effetto secondario) e/o a tossicità diretta sulla funzionalità uditiva. I casi descrivono sia la sordità unilaterale e bilaterale che la compromissione uditiva.

Non sono stati segnalati gli esiti per tutti i casi. Quando gli esiti sono stati riportati, la maggior parte dei casi non si era risolta.

L'esposizione in utero al valproato può provocare malformazioni oculari (inclusi colobomi e microftalmo) che sono state segnalate insieme ad altre malformazioni congenite. Queste malformazioni oculari possono influenzare la vista.

#### *Disturbi del neurosviluppo da esposizione in utero*

I dati hanno dimostrato che l'esposizione a valproato in utero può avere effetti avversi sullo sviluppo mentale e fisico dei bambini esposti. Il rischio dei disturbi dello sviluppo neurologico (incluso quello dell'autismo) sembra dipendere dalla dose quando il valproato è usato in monoterapia, ma in base ai dati disponibili, non può essere stabilita una dose soglia al di sotto della quale non esiste alcun rischio. Quando il valproato viene somministrato in politerapia con altri farmaci antiepilettici durante la gravidanza, i rischi di disturbi dello sviluppo neurologico nella prole sono anche significativamente aumentati rispetto a quelli nei bambini della popolazione generale o nati da madri epilettiche non trattate. Il preciso periodo di gestazione a rischio per tali effetti non è certo e la possibilità di rischio nell'intero corso della gravidanza non può essere esclusa.

Quando il valproato viene somministrato in monoterapia, gli studi su bambini in età prescolare esposti in utero a valproato dimostrano che fino al 30-40% manifesta ritardi nella fase iniziale dello sviluppo, ad esempio parlare e camminare in ritardo, minori capacità intellettive, scarse capacità di linguaggio (parlare e comprendere) e problemi di memoria.

Il quoziente intellettivo (QI) misurato nei bambini in età scolare (6 anni) con anamnesi di esposizione a valproato in utero era in media inferiore di 7-10 punti rispetto a quello dei bambini esposti ad altri antiepilettici. Sebbene non possa essere escluso il ruolo dei fattori confondenti, vi sono evidenze nei bambini esposti al valproato che il rischio di compromissione intellettiva possa essere indipendente dal QI materno.

Esistono dati limitati sugli esiti a lungo termine.

I dati disponibili provenienti da uno studio basato sulla popolazione dimostrano che i bambini esposti al valproato in utero sono a maggior rischio di sviluppare disturbi dello spettro autistico (3 volte circa) e di autismo infantile (5 volte circa) rispetto alla popolazione non esposta dello studio.

I dati disponibili provenienti da un altro studio basato sulla popolazione dimostrano che i bambini esposti al valproato in utero sono a maggiore rischio di sviluppare il disturbo da deficit di attenzione e iperattività (attention deficit/hyperactivity disorder, ADHD) (circa 1,5 volte) rispetto alla popolazione non esposta dello studio.

#### *Se una donna pianifica una gravidanza*

Per l'indicazione epilessia, se una donna pianifica una gravidanza, uno specialista esperto nella gestione dell'epilessia deve rivalutare la terapia con valproato e prendere in considerazione opzioni terapeutiche alternative. Deve essere messo in atto ogni sforzo per passare ad un trattamento alternativo adeguato prima del concepimento e prima di

interrompere la contraccezione (vedere paragrafo 4.4). 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, se una donna pianifica una gravidanza, si deve consultare uno specialista esperto nella gestione del disturbo bipolare e il trattamento con valproato deve essere interrotto e, se necessario, sostituito con un trattamento alternativo prima del concepimento e prima e di interrompere la contraccezione.

### *Donne in gravidanza*

Il valproato è controindicato in gravidanza come trattamento per il disturbo bipolare. Il valproato è controindicato in gravidanza come trattamento per l'epilessia, eccetto il caso in cui non vi sia un trattamento alternativo adeguato (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Se una donna che assume valproato rimane incinta, deve essere immediatamente indirizzata ad uno specialista, per prendere in considerazione opzioni di trattamento alternative. Durante la gravidanza, attacchi tonico-clonici e stato epilettico con ipossia della madre possono comportare un particolare rischio di decesso per la madre e per il feto.

Qualora in circostanze eccezionali, nonostante i rischi noti del valproato in gravidanza e dopo un'attenta valutazione dei trattamenti alternativi, una donna incinta debba assumere il valproato per l'epilessia, si raccomanda di:

- Utilizzare la dose efficace minima e suddividere la dose giornaliera di valproato in diverse piccole dosi, da assumere nel corso della giornata. L'uso di una formulazione a rilascio prolungato può essere preferibile rispetto ad altre formulazioni, per evitare alti picchi di concentrazioni plasmatiche (vedere paragrafo 4.2). La dose giornaliera deve essere data in diverse piccole dosi durante tutta la giornata nelle donne che potrebbero restare incinte e certamente tra il giorno 20 e 40 dopo il concepimento. Inoltre, le concentrazioni plasmatiche devono essere regolarmente monitorate, considerando la possibilità di fluttuazioni considerevoli che si possono verificare durante la gravidanza anche con una dose costante.

Tutte le pazienti con gravidanza esposta al valproato, e i loro compagni, devono essere indirizzati ad uno specialista prenatale per una valutazione e una consulenza in merito alla gravidanza esposta. Per individuare la possibile presenza di difetti del tubo neurale o di altre malformazioni, si deve effettuare un monitoraggio prenatale specialistico. L'integrazione di folati prima della gravidanza può ridurre il rischio di difetti del tubo neurale, che possono verificarsi in tutte le gravidanze. Tuttavia, i dati disponibili non suggeriscono che prevenga difetti alla nascita o malformazioni dovute all'esposizione al valproato.

### *Bambine, ragazze e donne in età fertile*

Prodotti contenenti estrogeni

I prodotti contenenti estrogeni, inclusi contraccettivi ormonali contenenti estrogeni, possono aumentare la clearance del valproato, comportando una diminuzione della concentrazione

sierica di valproato e potenzialmente della sua efficacia (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)

#### Rischi per il neonato

- Molto raramente, sono stati segnalati casi di sindrome emorragica in neonati le cui madri hanno assunto valproato in gravidanza. Tale sindrome emorragica è correlata a trombocitopenia, ipofibrinogenemia e/o a una riduzione di altri fattori della coagulazione. È stata segnalata anche afibrinogenemia che potrebbe essere fatale. Tuttavia, questa sindrome deve essere distinta dalla diminuzione dei fattori della vitamina K indotta da fenobarbital e induttori enzimatici. Di conseguenza, occorre esaminare nei neonati la conta piastrinica, il livello di fibrinogeno plasmatico, i test di coagulazione e i fattori della coagulazione.
- Sono stati segnalati casi di ipoglicemia in neonati le cui madri hanno assunto valproato nel terzo trimestre di gravidanza.
- Sono stati segnalati casi di ipotiroidismo in neonati le cui madri hanno assunto valproato durante la gravidanza.
- Può insorgere sindrome da astinenza (ad es., in particolare, agitazione, irritabilità, ipereccitabilità, nervosismo, ipercinesia, disturbi della tonicità, tremore, convulsioni e disturbi alimentari) in neonati le cui madri hanno assunto valproato nell'ultimo trimestre di gravidanza.

Il trattamento con acido valproico durante la gravidanza non dovrebbe essere interrotto senza consultare il medico, così come qualsiasi interruzione brusca del trattamento o una riduzione incontrollata della dose. Questo potrebbe portare a crisi epilettiche nella donna incinta, che potrebbero recare pregiudizio alla madre e / o al nascituro.

#### 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 o del disturbo bipolare se appropriato.

#### Allattamento

Il valproato viene escreto nel latte umano con una concentrazione che va dall'1% al 10% dei livelli sierici materni. Nei neonati allattati al seno di donne trattate sono stati osservati disturbi ematologici (vedere paragrafo 4.8).

Occorre decidere se interrompere l'allattamento al seno o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Depakin tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

#### Fertilità

Sono stati segnalati amenorrea, ovaio policistico e livelli aumentati di testosterone nelle donne che utilizzano valproato (vedere paragrafo 4.8). La somministrazione di valproato può inoltre compromettere la fertilità negli uomini (vedere paragrafo 4.8). Le disfunzioni della fertilità sono in alcuni casi reversibili almeno nei 3 mesi dopo l'interruzione del trattamento. Un numero limitato di segnalazioni di casi suggerisce che una forte riduzione della dose può migliorare la funzione della fertilità. Tuttavia, in alcuni altri casi, non era nota la reversibilità dell'infertilità maschile.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

In caso di somministrazione contemporanea con barbiturici o altri farmaci ad attività depressiva del sistema nervoso centrale si possono riscontrare, in alcuni soggetti, manifestazioni di astenia, sonnolenza o confusione, che possono così alterare la risposta alla capacità di guidare un veicolo, utilizzare macchinari o svolgere attività connesse con il rischio di caduta o incidente, la capacità è alterata a prescindere dalla malattia di base.

Le stesse manifestazioni si possono osservare dopo assunzione di bevande alcoliche. Di ciò devono essere avvertiti quei soggetti che durante il trattamento potrebbero condurre veicoli o attendere ad operazioni richiedenti integrità del grado di vigilanza.

### **4.8 Effetti indesiderati**

Molto comune:	$\geq 1/10$
Comune:	$\geq 1/100, < 1/10$
Non comune:	$\geq 1/1000, < 1/100$
Raro:	$\geq 1/10000, < 1/1000$
Molto raro:	$< 1/10000$
Non nota:	La frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

- Patologie congenite, familiari e genetiche  
Malformazioni congenite e disturbi dello sviluppo (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.6).
- Patologie epatobiliari  
Comune: può verificarsi disfunzione epatica grave (talvolta fatale), è dose-indipendente. Nei bambini, in particolare in terapia di combinazione con altri antiepilettici, il rischio di danno epatico è notevolmente aumentata (vedere paragrafo 4.4).
- Patologie gastrointestinali  
Molto comune: nausea.  
Comune: vomito, disturbi gengivali (principalmente iperplasia gengivale), stomatite, dolori alla parte superiore dell'addome, diarrea si verificano frequentemente in alcuni pazienti all'inizio del trattamento, ma generalmente scompaiono dopo qualche giorno senza interrompere il trattamento.  
Non comuni: ipersalivazione, pancreatite, talvolta letale (vedere paragrafo 4.4).
- Patologie endocrine  
Non comune: sindrome da Inappropriata Secrezione di ADH (SIADH), iperandrogenismo (irsutismo, virilismo, acne, alopecia maschile e/o aumento degli ormoni androgeni).  
Raro: ipotiroidismo (vedere paragrafo 4.6).
- Disturbi del metabolismo e della nutrizione  
Comune: iponatriemia, aumento di peso dose-dipendente o perdita di peso, aumento dell'appetito e perdita di appetito.  
L'aumento di peso deve essere attentamente monitorato poiché è un fattore di rischio per la sindrome dell'ovaio policistico (vedere paragrafo 4.4).  
In uno studio clinico con 75 bambini, una ridotta attività biotinidasi è stata osservata durante il trattamento con medicinali contenenti acido valproico. Ci sono state anche segnalazioni di carenza di biotina.  
Raro: iperammoniemia, obesità.  
Può presentarsi una moderata iperammoniemia isolata, senza alterazione dei test di funzionalità epatica e ciò non deve essere causa di interruzione del trattamento. Tuttavia in corso di monoterapia o di politerapia (fenobarbitale, carbamazepina, fenitoina, topiramato) si può avere una sindrome acuta di encefalopatia iperammoniemica, con normale funzione epatica ed assenza di citolisi. La sindrome encefalopatica

iperammoniemia indotta dal valproato si manifesta in forma acuta ed è caratterizzata da perdita della coscienza, stupore, debolezza muscolare (ipotensione muscolare), disturbi motori (discinesia choreoid), gravi mutamenti generalizzati nel EEG e segni neurologici focali e generali con incremento della frequenza degli attacchi epilettici. Può comparire dopo alcuni giorni o alcune settimane dall'inizio della terapia e regredisce con la sospensione del valproato. L'encefalopatia non è dose-correlata, e i cambiamenti dell'EEG sono caratterizzati da comparsa di onde lente e incremento delle scariche epilettiche (vedere paragrafi 4.3 e 4.4 "Pazienti con malattia mitocondriale nota o sospetta" e "Disturbi del ciclo dell'urea e rischio di iperammoniemia" e "Pazienti a rischio di ipocarnitinemia").

Non nota: ipocarnitinemia (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

- Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)

Raro: sindrome mielodisplastica.

- Patologie del sistema nervoso

Molto comune: tremore.

Comune: parestesie dose-dipendente, disturbi extrapiramidali (incapacità di stare fermi, rigidità, tremori, movimenti lenti, movimenti involontari, contrazioni muscolari), stupore, tremore posturale, sonnolenza, convulsioni, memoria insufficiente, mal di testa, nistagmo, capogiri (dopo iniezione endovenosa, entro pochi minuti possono presentarsi capogiri che generalmente si risolvono in modo spontaneo entro pochi minuti).

Non comune: spasticità, atassia, in particolare all'inizio del trattamento, coma, encefalopatia, letargia, parkinsonismo reversibile, peggioramento delle convulsioni (vedere paragrafo 4.4).

Raro: demenza reversibile associata ad atrofia cerebrale reversibile, disturbi cognitivi, stati confusionali.

Stato stuporoso e letargia, che qualche volta hanno portato a coma transitorio (encefalopatia); erano casi isolati o associati ad un aumento dell'incidenza di attacchi epilettici durante la terapia e sono regrediti con l'interruzione del trattamento o con la diminuzione della dose. Questi casi sono stati segnalati principalmente durante la terapia combinata (in particolare con fenobarbital o topiramato) o dopo un brusco aumento delle dosi di valproato.

È stata segnalata sedazione

Diplopia

- Disturbi psichiatrici

Comune: stato confusionale, allucinazioni, aggressività\*, agitazione\*, disturbi dell'attenzione\*.

Non comune: irritabilità, iperattività e confusione, in particolare all'inizio del trattamento (occasionalmente aggressività, disturbi comportamentali).

Raro: comportamento anomalo\*, iperattività psicomotoria\*, disturbi nell'apprendimento\*.

\* Questi effetti indesiderati sono stati osservati principalmente nei bambini

- Patologie del sistema emolinfopoietico  
 Comune: anemia, trombocitopenia,  
 Non comune: neutropenia, leucopenia o pancitopenia, ipoplasia dei globuli rossi. Edema periferico, sanguinamento  
 Raro: insufficienza midollare inclusa aplasia midollare pura a carico dei globuli rossi. Agranulocitosi, anemia macrocitica, macrocitosi.
  
- Esami diagnostici  
 Raro: diminuzione dei fattori della coagulazione (almeno uno), carenza del fattore VIII (fattore von Willebrand), test della coagulazione anomali (come prolungamento del tempo di protrombina, prolungamento del tempo di tromboplastina parziale attivato, prolungamento del tempo di trombina, INR prolungato) (vedere anche paragrafi 4.4. e 4.6).  
 Sono stati segnalati casi isolati di riduzione del fibrinogeno.  
 Carenza di biotina/biotinidasi.  
 Non nota: anomalia acquisita di Pelger-Huet\*  
 \*L'anomalia acquisita di Pelger-Huet è stata segnalata in casi con e senza sindrome mielodisplastica.
  
- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo  
 Comune: ipersensibilità, alopecia transitoria e (o) dose-correlata, disturbi alle unghie e al letto ungueale.  
 Non comune: angioedema, eruzione cutanea, alterazioni dei capelli (come struttura anomala dei capelli, cambi nel colore dei capelli, crescita anomala dei capelli).  
 Raro: necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme. Eruzione cutanea da Farmaci con Eosinofilia e Sintomi Sistemici (DRESS), reazioni allergiche.  
 Non nota: iperpigmentazione.
  
- Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella  
 Elevati livelli di testosterone. Sono stati segnalati casi di frequenza dell'ovaio policistico in pazienti che hanno avuto un significativo aumento di peso.  
 Comune: dismenorrea,  
 Non comune: amenorrea,  
 Raro: infertilità maschile (vedere paragrafo 4.6).
  
- Patologie vascolari  
 Comune: emorragia (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)  
 Non comune: vasculiti.
  
- Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione  
 Non comune: ipotermia
  
- Patologie dell'orecchio e del labirinto

Comune: sordità, tinnito.

- Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche  
Non comune: versamento pleurico (eosinofilo).
- Patologie renali e urinarie  
Comune: Incontinenza urinaria  
Non comune: insufficienza renale  
Raro: enuresi, nefrite tubulo interstiziale, sindrome di Fanconi reversibile, il meccanismo di azione non è ancora chiaro.
- Disturbi del sistema immunitario  
Raro: Lupus eritematoso sistemico, rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.4).
- Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo  
Ci sono state segnalazioni di diminuzione della densità minerale ossea, osteopenia, osteoporosi e fratture nei pazienti in terapia a lungo termine con Depakin. Il meccanismo con cui Depakin influenza il metabolismo delle ossa rimane poco chiaro.

Per quanto riguarda gli effetti indesiderati relativi al S.N.C. e il possibile rischio teratogeno, questi potrebbero avere un'incidenza minore rispetto a quelli che si presentano dopo somministrazione di Depakin. Infatti DEPAKIN CHRONO ha un profilo plasmatico più regolare, con minori fluttuazioni delle concentrazioni di acido valproico per riduzione dei livelli dei picchi (C<sub>max</sub>) e con livelli di "cavo" immutati.

#### *Popolazione pediatrica*

Il profilo di sicurezza del valproato nella popolazione pediatrica è paragonabile a quello degli adulti, ma alcuni effetti indesiderati sono più gravi o sono osservati principalmente nella popolazione pediatrica. Esiste un rischio particolare di grave danno al fegato nei neonati e nei bambini piccoli, specialmente di età inferiore ai 3 anni. I bambini piccoli sono particolarmente a rischio anche di pancreatite. Questi rischi diminuiscono con l'aumentare dell'età (vedere paragrafo 4.4). Disturbi psichiatrici come aggressività, agitazione, disturbi dell'attenzione, comportamento anomalo, iperattività psicomotoria e disturbi dell'apprendimento sono principalmente osservati nella popolazione pediatrica.

#### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

### Segni e sintomi

Ai livelli sierici terapeutici (50–100 µg/ml), l'acido valproico ha una tossicità relativamente bassa. Molto raramente, intossicazione acuta da acido valproico a livelli sierici superiori a 100 µg/ml si è verificato negli adulti e nei bambini.

I segni di massivo sovradosaggio acuto generalmente comprendono coma con ipotonia muscolare, iporeflessia, miosi, compromissione della funzione respiratoria, acidosi metabolica, ipotensione, disturbi cardiovascolari, collasso/shock circolatorio e ipernatremia. La presenza di sodio nella formulazione del valproato può portare a ipernatriemia, quando assunto in overdose.

In entrambi, adulti e bambini, alti livelli sierici causano anomali disturbi neurologici, come ad esempio una maggiore tendenza a crisi epilettiche e cambiamenti comportamentali.

In seguito a sovradosaggio massivo si sono verificati dei decessi, tuttavia la prognosi delle intossicazioni è generalmente favorevole.

I sintomi comunque possono essere variabili e attacchi epilettici sono stati segnalati in presenza di livelli plasmatici molto elevati. Sono stati segnalati casi di ipertensione intracranica collegata a edema cerebrale.

### Trattamento

Nessun antidoto specifico è noto.

La gestione clinica del sovradosaggio deve quindi essere limitato a misure di carattere generale volte a eliminazione delle tossine e al supporto delle funzioni vitali.

Le misure da intraprendere a livello ospedaliero devono essere sintomatiche: lavanda gastrica, che può essere utile fino a 10-12 ore dopo l'ingestione; monitoraggio cardiaco e respiratorio. Il naloxone è stato utilizzato con successo in pochi casi isolati. In caso di massivo sovradosaggio, sono state utilizzate con successo l'emodialisi e l'emoperfusione.

In caso di sovradosaggio di valproato con conseguente iperammoniemia, la carnitina può essere somministrata per via endovenosa per tentare di normalizzare i livelli di ammoniemia.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

*Categoria farmacoterapeutica: Antiepilettici derivati degli acidi grassi Codice ATC: N03AG01*

Antiepilettico a largo spettro. Il valproato esercita il suo effetto soprattutto sul sistema nervoso centrale. Studi farmacologici sugli animali hanno dimostrato che ha proprietà anticonvulsivanti in vari modelli di epilessia sperimentale (attacchi generalizzati e parziali). Anche nell'uomo ha dimostrato un'attività antiepilettica in vari tipi di epilessia. Il suo principale meccanismo d'azione sembra collegato ad un rafforzamento della via gabaergica.

Si è evidenziato che il valproato di sodio è in grado di stimolare la replicazione del virus HIV in alcuni studi effettuati in vitro; tuttavia questo effetto è modesto, incostante, non correlato con la dose e non segnalato nei pazienti.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### *Assorbimento*

La biodisponibilità del sodio valproato è prossima al 100% dopo somministrazione orale o e.v.

### *Distribuzione*

Il volume di distribuzione si limita soprattutto al sangue e al liquido extracellulare di rapido scambio. La concentrazione di acido valproico nel liquido cerebrospinale è vicina alla concentrazione plasmatica libera.

### *Passaggio transplacentare (vedere paragrafo 4.6).*

Il valproato attraversa la barriera placentare sia nella specie animale che in quella umana:

- nella specie animale il valproato attraversa la placenta in misura simile a quella dell'uomo.
- nell'uomo diverse pubblicazioni hanno valutato la concentrazione di valproato nel cordone ombelicale dei neonati al momento del parto. La concentrazione sierica di valproato nel cordone ombelicale, che rappresenta quella dei feti, era simile o leggermente superiore a quella delle madri.

Somministrato durante l'allattamento il valproato viene escreto nel latte materno a concentrazioni molto basse (tra l'1 e il 10% della concentrazione sierica totale).

Lo steady-state della concentrazione plasmatica si raggiunge rapidamente (3-4 giorni) dopo somministrazione orale; con la forma e.v. lo steady-state della concentrazione plasmatica si può raggiungere in pochi minuti e mantenere con un'infusione e.v.

*Biotrasformazione/Eliminazione* Il legame proteico è molto elevato, è dose dipendente e saturabile. La molecola di valproato può essere dializzata, ma viene escreta soltanto la forma libera (circa il 10%).

Diversamente dalla maggior parte degli altri antiepilettici il sodio valproato non accelera la propria degradazione, né quella di altri agenti quali gli estroprogestinici. Ciò è dovuto all'assenza dell'effetto enzima-induttore che coinvolge il citocromo P 450.

L'emivita è di circa 8 - 20 ore. Nei bambini è generalmente più breve.

Il sodio valproato è soprattutto escreto nelle urine in seguito a metabolizzazione per glucurono-coniugazione e beta-ossidazione.

La via di biotrasformazione principale del valproato è la glucuronidazione (circa il 40%), principalmente attraverso UGT1A6, UGT1A9 e UGT2B7.

### *Pazienti pediatrici*

Sopra ai 10 anni, i bambini e gli adolescenti hanno clearance del valproato simili a quelle riportate negli adulti. Nei pazienti pediatrici di età inferiore ai 10 anni, la clearance sistemica del valproato varia con l'età. Nei neonati e nei bambini fino a 2 mesi di età, la clearance del valproato è ridotta rispetto a quella degli adulti ed è minima subito dopo la nascita. In una revisione della letteratura scientifica, l'emivita del valproato nei bambini di età inferiore a due mesi ha mostrato una considerevole variabilità che va da 1 a 67 ore. Nei bambini di età compresa tra 2 e 10 anni, la clearance del valproato è del 50% superiore rispetto a quella degli adulti.

### *Caratteristiche di DEPAKIN CHRONO*

Rispetto alla forma gastroresistente (DEPAKIN) la forma CHRONO, presenta, a dosi equivalenti:

- scomparsa del tempo di latenza di assorbimento dopo la somministrazione;
- assorbimento prolungato;
- biodisponibilità identica;
- concentrazioni plasmatiche totali e libere massime (C<sub>max</sub>) meno elevate con diminuzione della C<sub>max</sub> del 25% circa, ma con un plateau relativamente stabile da 4 a 14 ore dopo somministrazione: tale livellamento dei picchi consente di ottenere concentrazioni di acido valproico più regolari ed una distribuzione nictemerale più omogenea: dopo somministrazione due volte al giorno di una stessa dose, il range delle fluttuazioni plasmatiche si riduce della metà.
- correlazione più lineare tra le dosi e le concentrazioni plasmatiche (totali e libere).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Il valproato non era né mutageno nei batteri, né nel saggio del linfoma del topo in vitro e non ha indotto la riparazione del DNA nelle colture primarie di epatociti di ratto. Tuttavia, in vivo a dosi teratogene, sono stati ottenuti risultati contraddittori a seconda della via di somministrazione. Dopo somministrazione orale, la via prevalente nell'uomo, il valproato non ha indotto aberrazioni cromosomiche nel midollo osseo di ratto o effetti letali dominanti nei topi. L'iniezione intraperitoneale di valproato ha aumentato le rotture del filamento di DNA e il danno cromosomico nei roditori. Inoltre in studi pubblicati sono stati segnalati aumenti degli scambi dei cromatidi fratelli in pazienti epilettici esposti a valproato rispetto a soggetti sani non trattati. Tuttavia sono stati ottenuti risultati contrastanti confrontando i dati dei pazienti epilettici trattati con valproato con quelli dei pazienti epilettici non trattati. Non è nota la rilevanza clinica di questi risultati sul DNA/cromosoma.

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di cancerogenicità.

#### *Tossicità riproduttiva*

Valproato ha indotto effetti teratogeni (malformazioni di molteplici sistemi di organi) in topi, ratti e conigli.

Dopo esposizione in utero sono state segnalate anomalie comportamentali nella prole di prima generazione di topi e ratti. Alcuni cambiamenti comportamentali sono stati osservati anche nella seconda generazione e meno pronunciati nella terza generazione di topi in seguito all'esposizione acuta in utero della prima generazione a dosi teratogene di valproato. Non sono noti i meccanismi sottostanti e la rilevanza clinica di questi risultati.

Studi su animali dimostrano che l'esposizione al valproato in utero provoca alterazioni morfologiche e funzionali del sistema uditivo nei ratti e nei topi.

#### *Tossicità acuta*

La DL<sub>50</sub> per via orale nel topo è di 1700 mg/kg, nel ratto di 1530 mg/kg e nella cavia di 824 mg/kg, mentre per via intraperitoneale nel coniglio la DL<sub>50</sub> è di 1200 mg/kg.

### *Tossicità cronica*

Nel topo alla dose di 50 mg/kg per via orale non sono stati rilevati fenomeni tossici dopo trattamento per 325 giorni consecutivi.

In studi di tossicità a dosi ripetute, sono state riportate degenerazione/atrofia testicolare o anomalie della spermatogenesi e diminuzione del peso dei testicoli in ratti e cani adulti dopo somministrazione orale a dosi rispettivamente di 400 mg/kg/die e 150 mg/kg/die, con NOAELs per i risultati testicolari pari a 270 mg/kg/giorno nei ratti adulti e 90 mg/kg/giorno nei cani adulti.

I confronti dei margini di sicurezza basati sull'AUC estrapolata nei ratti e nei cani indicano che potrebbe non esserci alcun margine di sicurezza.

Nei giovani ratti è stata osservata una diminuzione del peso dei testicoli solo a dosi superiori alla dose massima tollerata (da 240 mg/kg/die per via intraperitoneale o endovenosa) e senza alterazioni istopatologiche associate. A dosi tollerate (fino a 90 mg/kg/die) non sono stati osservati effetti sugli organi riproduttivi maschili. Sulla base di questi dati, i giovani animali non sono stati considerati più suscettibili agli effetti testicolari rispetto agli adulti. Non è nota la rilevanza degli effetti testicolari nella popolazione pediatrica.

In uno studio sulla fertilità nei ratti, il valproato a dosi fino a 350 mg/kg/die non ha alterato la capacità riproduttiva maschile. Tuttavia, l'infertilità maschile è stata identificata come un effetto indesiderato nell'uomo (vedere paragrafi 4.6 e 4.8).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*DEPAKIN CHRONO 300 mg compresse a rilascio prolungato*

etilcellulosa, ipromellosa, silice colloidale idrata, saccarina sodica, poliacrilato dispersione 30%, macrogol 6000, talco, titanio diossido.

*DEPAKIN CHRONO 500 mg compresse a rilascio prolungato*

etilcellulosa, ipromellosa, silice colloidale anidra, silice colloidale idrata, saccarina sodica, poliacrilato dispersione 30%, macrogol 6000, talco, titanio diossido.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Scatola di cartone contenente: blister da 30 compresse divisibili a rilascio prolungato da 300 mg.

Scatola di cartone contenente: blister da 30 compresse divisibili a rilascio prolungato da 500 mg.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato dei rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sanofi S.r.l. – Viale L. Bodio, 37/B - Milano

#### **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

300 mg compresse a rilascio prolungato 30 compresse divisibili AIC n. 022483109

500 mg compresse a rilascio prolungato 30 compresse divisibili AIC n. 022483111

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 3 luglio 1997

Data del rinnovo più recente: 1 giugno 2010

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DEPAKIN 200 mg compresse gastroresistenti  
DEPAKIN 500 mg compresse gastroresistenti  
DEPAKIN 200 mg/ml soluzione orale

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

*DEPAKIN 200 mg compresse gastroresistenti*

Una compressa gastroresistente contiene 200 mg di sodio valproato.

*DEPAKIN 500 mg compresse gastroresistenti*

Una compressa gastroresistente contiene 500 mg di sodio valproato.

*DEPAKIN 200 mg/ml soluzione orale*

100 ml di soluzione contengono 20 g di sodio valproato.

Eccipienti con effetti noti:

DEPAKIN 200 mg compresse gastroresistenti contiene 27,68 mg di sodio (vedere paragrafo 4.4).

DEPAKIN 500 mg compresse gastroresistenti contiene 69,19 mg di sodio (vedere paragrafo 4.4).

DEPAKIN 200 mg/ml soluzione orale contiene 27,67 mg di sodio (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse gastroresistenti, soluzione orale.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Nel trattamento dell'epilessia generalizzata, in particolare in attacchi di tipo:

- assenza,
- mioclonico,

- tonico-clonico,
- atonico,
- misto,

e nell'epilessia parziale:

- semplice o complessa,
- secondariamente generalizzata.

Nel trattamento di sindromi specifiche (West, Lennox-Gastaut)

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

Prima di iniziare la terapia con DEPAKIN tenere presente che:

- In pazienti non trattati con altri farmaci antiepilettici, la posologia va preferibilmente aumentata per stadi successivi di 2-3 giorni, per raggiungere quella ottimale nel giro di una settimana circa.
- In pazienti già in trattamento con farmaci antiepilettici, la sostituzione con valproato deve essere graduale, raggiungendo la posologia ottimale in circa due settimane. I trattamenti concomitanti saranno progressivamente ridotti fino a essere interrotti.
- L'aggiunta di un altro agente antiepilettico, ove sia necessario, va fatta gradualmente (vedere paragrafo 4.5).

La posologia giornaliera deve essere stabilita in base all'età ed al peso corporeo; tuttavia deve anche essere presa in considerazione la sensibilità individuale al valproato.

La posologia ottimale deve essere determinata essenzialmente in base alla risposta clinica; la determinazione dei livelli plasmatici di acido valproico può essere presa in considerazione a complemento del monitoraggio clinico, quando non si arrivi ad ottenere un adeguato controllo degli attacchi o quando vi sia il sospetto di effetti indesiderati. Le concentrazioni sieriche generalmente ritenute terapeutiche sono comprese tra 40 e 100 mg/l (300-700 µmol/litro) di acido valproico.

Solitamente la posologia giornaliera iniziale è di 10-15 mg/Kg, quindi le dosi vanno progressivamente aumentate fino a raggiungere la posologia ottimale che generalmente va dai 20 ai 30 mg/Kg. Tuttavia, quando non si ottiene un adeguato controllo degli attacchi con questa posologia, le dosi possono essere aumentate ancora; i pazienti devono essere tenuti sotto stretto controllo quando sono trattati con dosi giornaliere maggiori di 50 mg/Kg (vedere paragrafo 4.4) in particolare:

- Nei bambini, la posologia usuale è di circa 30 mg/Kg/die
- Negli adulti, la posologia usuale va dai 20 ai 30 mg/Kg/die
- Negli anziani, sebbene i parametri farmacocinetici del valproato siano modificati, tali modifiche sono di significato clinico limitato e la posologia deve essere determinata in funzione della risposta clinica (controllo delle crisi epilettiche).

DEPAKIN deve essere somministrato preferibilmente durante i pasti: la soluzione deve essere assunta con acqua non gassata.

#### *Popolazione pediatrica*

Tra le forme farmaceutiche orali, quelle più appropriate per la somministrazione nei bambini sotto gli 11 anni sono la soluzione orale e il granulato.

#### *Bambine e donne in età fertile*

Il trattamento con valproato deve essere iniziato e supervisionato da uno specialista esperto nella gestione dell'epilessia. 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 Depakin venga avviato e supervisionato da uno specialista esperto nel trattamento dell'epilessia (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

#### *Pazienti con insufficienza renale/ipoproteinemia*

Può essere necessario ridurre la dose nei pazienti con insufficienza renale o aumentare il dosaggio nei pazienti in emodialisi. Valproato è dializzabile (vedere paragrafo 4.9). La dose deve essere modificata in base al monitoraggio clinico del paziente. Nei pazienti con ipoproteinemia si deve considerare l'aumento dell'acido valproico in forma libera e, se necessario, la dose deve essere ridotta. (vedere paragrafo 4.4).

### **4.3 Controindicazioni**

Depakin è controindicato nelle seguenti situazioni:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Epatite acuta.
- Epatite cronica.
- Anamnesi personale o familiare di grave epatopatia, soprattutto indotta da farmaci.
- Porfiria epatica.
- Disordini di coagulazione
- Valproato è controindicato nei pazienti in cui si osservano disturbi mitocondriali causati da mutazioni del gene nucleare codificante l'enzima mitocondriale polimerasi  $\gamma$  (POLG), per esempio la sindrome di Alpers-Huttenlocher, oltre che nei bambini di età inferiore ai due anni con sospetto disturbo associato a POLG (cfr. il paragrafo 4.4).
- Pazienti con disturbi noti del ciclo dell'urea (vedere paragrafo 4.4).
- Pazienti con deficit primitivo sistemico di carnitina non corretto (vedere paragrafo 4.4)

“Pazienti a rischio di ipocarnitinemia”).

- in gravidanza, eccetto il caso in cui non vi siano trattamenti alternativi adeguati (vedere paragrafi 4.4 e 4.6);
- in donne in età fertile, eccetto in presenza dei requisiti previsti dal programma di prevenzione delle gravidanze (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

##### Avvertenze speciali

##### **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).

Depakin è controindicato nelle seguenti situazioni:

- 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).

##### 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 neuro sviluppo 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;
- 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) 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

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.

#### 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 prenatale 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 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.

Nei bambini di età inferiore o uguale a tre anni, gli antiepilettici contenenti acido valproico rappresentano solo in casi eccezionali la terapia di prima scelta

#### Ideazione e comportamento suicidari

Casi di ideazione e comportamento suicidari sono stati segnalati nei pazienti in trattamento con farmaci antiepilettici nelle loro diverse indicazioni. Una meta-analisi di studi clinici randomizzati verso placebo ha, inoltre, evidenziato la presenza di un modesto incremento del rischio di ideazione e comportamento suicidario.

Il meccanismo di tale rischio non è stato stabilito e i dati disponibili non escludono la possibilità di un incremento di rischio con Depakin.

Pertanto, i pazienti dovrebbero essere monitorati per eventuali segni di ideazione e comportamento suicidari ed in tal caso dovrebbe essere preso in considerazione un appropriato trattamento. I pazienti (e chi ne ha cura) dovrebbero essere istruiti ad avvertire il proprio medico curante qualora emergano segni di ideazione o comportamento suicidari.

Non si consiglia l'assunzione di alcol durante il trattamento con valproato.

Poiché il valproato è escreto principalmente per via renale, in parte come corpi chetonici, il test dell'escrezione dei corpi chetonici può dare risultati falsi positivi nei pazienti diabetici.

#### **GRAVE DANNO EPATICO**

##### - Condizioni di insorgenza

È stato eccezionalmente segnalato un grave danno epatico che talvolta si è rivelato fatale. I pazienti più a rischio soprattutto in casi di terapia anticonvulsiva multipla sono i neonati ed i bambini sotto i 3 anni con gravi forme di epilessia, in particolare quelli con danno cerebrale, ritardo psichico e (o) con disturbi metabolici congeniti, inclusi disturbi mitocondriali come carenza di carnitina, disturbi del ciclo dell'urea, mutazioni di POLG (vedere paragrafi 4.3 e 4.4) o malattia degenerativa.

Nel caso il Medico ritenesse indispensabile somministrare il farmaco a bambini al di sotto dei tre anni di età per il trattamento di un tipo di epilessia responsiva al valproato, nonostante il rischio di epatopatia, l'utilizzo di Depakin deve avvenire in monoterapia per ridurre tale rischio.

Dopo il compimento dei 3 anni l'incidenza si riduce significativamente e diminuisce progressivamente con l'età.

Nella maggior parte dei casi il danno epatico si è verificato durante i primi 6 mesi di terapia.

##### - Sintomatologia

I sintomi clinici sono essenziali per una diagnosi precoce. In particolare, soprattutto nei

pazienti a rischio (vedere condizioni di insorgenza), devono essere prese in considerazione due tipi di manifestazioni che possono precedere l'ittero:

- ricomparsa degli attacchi epilettici
- sintomi non specifici, generalmente a rapida insorgenza, quali astenia, anoressia, letargia, sonnolenza, a volte associati a vomito ripetuto e dolore addominale.

I pazienti (o i loro genitori, se si tratta di bambini) devono essere avvertiti di informare immediatamente il proprio medico qualora si verifici uno qualsiasi dei segni sopra riportati. Oltre ai controlli clinici dovrà essere intrapreso il controllo ematochimico immediato della funzionalità epatica.

- Rilevazione

La funzionalità epatica deve essere controllata prima di iniziare la terapia e periodicamente durante i primi 6 mesi di terapia, specialmente nei pazienti a rischio. In caso di modifiche nei medicinali concomitanti (aumento della dose o aggiunte) che sono noti per avere un impatto sul fegato, si deve ricominciare il monitoraggio della funzionalità epatica in modo appropriato (vedere anche il paragrafo 4.5 sul rischio di danno epatico con salicilati, altri anticonvulsivanti incluso il cannabidiolo). Tra le analisi abituali, le più pertinenti sono quelle che riflettono la sintesi proteica, soprattutto il tempo di protrombina. La conferma di una percentuale di attività protrombinica particolarmente bassa, soprattutto se associata ad altri rilievi biologici anormali (significativa diminuzione del fibrinogeno e dei fattori della coagulazione; aumento dei livelli di bilirubina e aumento delle transaminasi SGOT, SGPT, gamma-GT, lipasi, alfa-amilasi, glicemia) richiede l'interruzione della terapia con valproato. Come precauzione e in caso essi siano assunti contemporaneamente, devono essere interrotti anche i salicilati, poiché metabolizzati per la stessa via.

Quattro settimane dopo l'inizio del trattamento, devono essere controllati i test di laboratorio dei parametri della coagulazione quali INR e PTT, SGOT, SGPT, bilirubina e amilasi.

Nei bambini che non presentano sintomi clinici anomali, la conta ematica, compresi trombociti, SGOT e SGPT deve essere controllata ad ogni visita.

## PANCREATITI

Sono state segnalate molto raramente pancreatiti gravi che possono avere esito fatale. I bambini più piccoli sono particolarmente a rischio. Il rischio diminuisce con l'aumentare dell'età. Attacchi epilettici gravi, disturbi neurologici o politerapia anticonvulsivante possono essere fattori di rischio. La presenza di insufficienza epatica concomitante alla pancreatite aumenta il rischio di esito fatale. I pazienti che manifestano dolori addominali acuti devono essere immediatamente visitati da un medico. In caso di pancreatite, il valproato va sospeso.

## PAZIENTI CON PATOLOGIA MITOCONDRIALE NOTA O SOSPETTA

Valproato può scatenare o peggiorare i segni clinici di concomitanti malattie mitocondriali causate da mutazioni del DNA mitocondriale oltre che del gene nucleare codificante POLG. In particolare, nei pazienti con sindromi neurometaboliche ereditarie causate da mutazioni del gene per l'enzima mitocondriale polimerasi  $\gamma$  (POLG), per esempio la sindrome di

Alpers-Huttenlocher, sono state segnalate con maggior frequenza insufficienza epatica acuta e decessi per epatopatie indotti da valproato.

Si devono sospettare disturbi associati al gene POLG in pazienti con una storia familiare o sintomi suggestivi di un disturbo di questo genere, compresi a titolo meramente esemplificativo encefalopatia inspiegata, epilessia refrattaria (focale, mioclonica), stato epilettico alla presentazione, ritardi dello sviluppo, regressione psicomotoria, neuropatia assonale sensitivo-motoria, miopatia, atassia cerebellare, oftalmoplegia o emicrania complicata con aura occipitale. Il test della mutazione POLG va effettuato in conformità con la pratica clinica attuale per la valutazione diagnostica di tali disturbi (cfr. il paragrafo 4.3).

#### Disturbi del ciclo dell'urea e rischio di iperammoniemia

Qualora si sospetti un ciclo dell'urea alterato, prima del trattamento si deve valutare l'iperammoniemia poiché con valproato è possibile un peggioramento (vedere paragrafi 4.3, 4.4 "Pazienti a rischio di ipocarnitinemia" e "Grave danno epatico" e 4.8).

Quindi se compaiono sintomi quali apatia, sonnolenza, vomito, ipotensione ed aumento della frequenza delle crisi convulsive, devono essere determinati i livelli sierici di ammoniaca e di acido valproico; se necessario la dose del medicinale deve essere ridotta. Se si sospetta una interruzione enzimatica del ciclo dell'urea, si deve determinare il livello sierico di ammoniaca prima di iniziare la terapia con medicinali contenenti acido valproico.

#### Pazienti a rischio di ipocarnitinemia

La somministrazione di valproato può innescare la comparsa o il peggioramento di ipocarnitinemia che può provocare iperammoniemia (che può portare a encefalopatia iperammoniemica). Sono stati osservati altri sintomi come tossicità epatica, ipoglicemia ipochetotica, miopatia inclusa cardiomiopatia, rabdomiolisi, sindrome di Fanconi, principalmente in pazienti con fattori di rischio per ipocarnitinemia o ipocarnitinemia preesistente. I pazienti ad aumentato rischio di ipocarnitinemia sintomatica quando trattati con valproato includono pazienti con disordini metabolici, inclusi disturbi mitocondriali correlati alla carnitina (vedere anche paragrafo 4.4 "Pazienti con malattia mitocondriale nota o sospetta" e "Disturbi del ciclo dell'urea e rischio di iperammoniemia"), compromissione dell'assunzione nutrizionale di carnitina, pazienti di età inferiore ai 10 anni, uso concomitante di medicinali coniugati con valproato o di altri antiepilettici.

I pazienti devono essere avvertiti di segnalare immediatamente qualsiasi segno di iperammoniemia come atassia, coscienza alterata, vomito. Si deve prendere in considerazione un supplemento di carnitina quando si osservano sintomi di ipocarnitinemia.

I pazienti con deficit primitivo sistemico di carnitina e corretti per ipocarnitinemia possono essere trattati con valproato solo se in questi pazienti i benefici del trattamento con valproato superano i rischi e non vi è alcuna alternativa terapeutica. In questi pazienti si deve implementare il monitoraggio della carnitina.

I pazienti con un deficit sottostante di carnitina palmitoiltransferasi (CPT) di tipo II devono essere avvertiti del maggiore rischio di rabdomiolisi quando assumono valproato. In questi pazienti si deve prendere in considerazione un supplemento di carnitina. Vedere anche i paragrafi 4.5, 4.8 e 4.9.

## PEGGIORAMENTO DELLE CONVULSIONI

Come con altri farmaci antiepilettici assumendo valproato alcuni pazienti, invece di un miglioramento, possono avere un peggioramento, reversibile, nella frequenza e nella gravità delle convulsioni (compreso lo stato epilettico) o manifestare l'insorgenza di nuovi tipi di convulsioni (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere avvertiti che, in caso di aggravamento delle convulsioni, devono consultare immediatamente il proprio medico.

#### Reazioni avverse cutanee gravi ed angioedema

In associazione al trattamento con valproato sono state segnalate reazioni avverse cutanee gravi (SCAR), quali sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN) e reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), eritema multiforme e angioedema.

I pazienti devono essere informati sui segni e sintomi di manifestazioni cutanee gravi e monitorati attentamente. Nel caso in cui si osservino segni di SCAR o angioedema, è necessaria una valutazione tempestiva e il trattamento deve essere interrotto se viene confermata la diagnosi di SCAR o angioedema.

#### Precauzioni d'impiego

- Prima dell'inizio della terapia devono essere eseguiti test di funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.3), che periodicamente devono essere ripetuti durante i primi 6 mesi, soprattutto nei pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4).

Come per la maggior parte dei farmaci antiepilettici si possono notare aumenti degli enzimi epatici, particolarmente all'inizio della terapia; essi sono transitori e isolati, non accompagnati da segni clinici. In questi pazienti si raccomandano indagini di laboratorio più approfondite (compreso il tempo di protrombina), si può inoltre prendere in considerazione un aggiustamento della posologia e, se necessario, si devono ripetere le analisi.

- Nei bambini di età inferiore ai 3 anni la somministrazione di Depakin deve avvenire in monoterapia anche se il suo beneficio potenziale deve essere valutato prima dell'inizio del trattamento, in confronto al rischio di danno epatico o di pancreatite in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4 Grave danno epatico ed anche il paragrafo 4.5).

L'uso concomitante di salicilati deve essere evitato nei bambini al di sotto dei 3 anni di età per il rischio di epatotossicità (vedere anche paragrafo 4.5).

- Si raccomanda di eseguire le analisi del sangue (emocromo completo con conta delle piastrine, tempo di sanguinamento e prove di coagulazione) prima dell'inizio della terapia o prima di un intervento chirurgico, e nel caso di ematomi o sanguinamenti spontanei (vedere paragrafo 4.8).
- Nei pazienti con insufficienza renale o ipoproteinemia è necessario diminuire la posologia. Poiché il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche può dare risultati non attendibili, la posologia deve essere adeguata in base ad un monitoraggio clinico (vedere paragrafo 5.2).
- Sebbene siano state solo eccezionalmente riscontrate malattie immunitarie durante l'uso di valproato, è bene considerare il potenziale beneficio del valproato rispetto al potenziale rischio in pazienti con lupus erythematosus sistemico.

- Poiché sono stati segnalati dei casi eccezionali di pancreatite, pazienti con dolore addominale acuto devono venire immediatamente sottoposti a esame medico. In caso di pancreatite si deve interrompere la terapia con valproato.
- Prima dell'inizio della terapia i pazienti devono essere avvertiti del rischio di aumento del peso e devono essere adottate le opportune misure per minimizzare tale rischio (vedere paragrafo 4.8).
- Non si consiglia l'uso concomitante di acido valproico/sodio valproato e medicinali contenenti carbapenemi (vedere paragrafo 4.5).
- **Ematologia**  
È opportuno monitorare la conta delle cellule ematiche, inclusa la conta delle piastrine, il tempo di sanguinamento e i test di coagulazione prima di iniziare la terapia, prima di un intervento chirurgico o odontoiatrico ed in caso di ematomi spontanei o emorragie (vedere paragrafo 4.8)  
In caso di assunzione concomitante di antagonisti della vitamina K, si raccomanda uno stretto monitoraggio dei valori INR.
- **Danni al midollo osseo**  
I pazienti con precedente danno midollare osseo devono essere rigorosamente tenuti sotto controllo.

#### **Depakin contiene sodio**

- DEPAKIN 200 mg compresse gastroresistenti contiene 27,68 mg di **sodio** per compressa equivalente a 1,38% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.
- DEPAKIN 500 mg compresse gastroresistenti contiene 69,19 mg di **sodio** per compressa equivalente a 3,46% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.
- DEPAKIN 200 mg/ml soluzione orale contiene 27,67 mg di **sodio** per ml di soluzione equivalente a 1,38% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

#### **DEPAKIN soluzione: da assumere con acqua non gassata.**

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Effetti del valproato su altri farmaci:

- **Neurolettici, anti-MAO e antidepressivi e benzodiazepine.**  
Il valproato può potenziare l'effetto di altri farmaci psicotropi come i neurolettici, gli anti-MAO, gli antidepressivi e le benzodiazepine; quindi si consiglia di eseguire un monitoraggio clinico e, quando necessario, un aggiustamento della dose.
- **Clozapina**  
Il trattamento concomitante di valproato e clozapina può aumentare il rischio di neutropenia e miocardite indotta da clozapina. Se è necessario l'uso concomitante di valproato con clozapina, è richiesto un attento monitoraggio per entrambi gli eventi.

- Fenobarbital  
Poiché il valproato aumenta le concentrazioni plasmatiche di fenobarbital (per inibizione del catabolismo epatico) può verificarsi sedazione soprattutto nei bambini. Si raccomanda quindi un monitoraggio clinico per i primi 15 giorni del trattamento combinato, con immediata riduzione delle dosi di fenobarbital in caso di sedazione, e controllo eventuale dei livelli plasmatici di fenobarbital.
- Primidone  
Il valproato aumenta i livelli plasmatici di primidone con potenziamento dei suoi effetti indesiderati (sedazione); questa interazione cessa con il trattamento a lungo termine. Si raccomanda il monitoraggio clinico specialmente all'inizio della terapia combinata con un aggiustamento del dosaggio del primidone quando necessario.
- Fenitoina  
Inizialmente il valproato diminuisce la concentrazione plasmatica totale della fenitoina aumentandone però la frazione libera, con possibili sintomi di sovradosaggio (l'acido valproico sposta la fenitoina dai suoi siti di legame proteico e rallenta il suo catabolismo epatico).  
Si raccomanda pertanto il monitoraggio clinico; in caso di dosaggio plasmatico della fenitoina si deve tenere in considerazione soprattutto la frazione libera.  
Successivamente, in seguito a trattamento cronico, le concentrazioni di fenitoina tornano ai valori iniziali pre-valproato.
- Carbamazepina  
È stata segnalata tossicità a livello clinico in caso di somministrazione contemporanea di valproato e carbamazepina poiché il valproato può potenziare la tossicità della carbamazepina. È quindi raccomandato un monitoraggio clinico soprattutto all'inizio del trattamento con l'associazione dei due farmaci, con un aggiustamento della posologia, se necessario.
- Lamotrigina  
Depakin riduce il metabolismo della lamotrigina e ne aumenta l'emivita media di quasi 2 volte. Questa interazione può portare ad un aumento della tossicità della lamotrigina, in particolare gravi eruzioni cutanee. Quindi si raccomanda un monitoraggio clinico e, quando necessario, è opportuno diminuire la dose di lamotrigina.
- Etosuccimide  
Il valproato può causare aumento delle concentrazioni plasmatiche della etosuccimide.
- Zidovudina  
Il valproato può aumentare la concentrazione plasmatica di zidovudina con il conseguente aumento di rischi di tossicità di quest'ultima.
- Felbamato  
L'acido valproico può diminuire la clearance media del felbamato fino al 16%.
- Olanzapina  
L'acido valproico può diminuire la concentrazione plasmatica dell'olanzapina.
- Rufinamide  
L'acido valproico può indurre un aumento del livello plasmatico della rufinamide. Questo aumento è correlato alla concentrazione dell'acido valproico. Prestare attenzione in particolare nei bambini, poiché in questa popolazione l'effetto è maggiore.
- Propofol

L'acido valproico può indurre un aumento del livello ematico del propofol. Si deve prendere in considerazione una riduzione della dose del propofol quando somministrato in concomitanza a valproato.

- Nimodipina

Nei pazienti trattati contemporaneamente con sodio valproato e nimodipina, l'esposizione a nimodipina può aumentare del 50%. Pertanto in caso di ipotensione la dose di nimodipina deve essere ridotta.

Effetti di altri farmaci sul valproato:

Gli antiepilettici con effetto di induzione enzimatica (in particolare fenitoina, fenobarbital e carbamazepina) diminuiscono le concentrazioni sieriche di acido valproico. Nel caso di terapia combinata i dosaggi vanno aggiustati in base ai livelli ematici.

D'altra parte l'associazione di felbamato e valproato diminuisce la clearance dell'acido valproico dal 22% al 50% e di conseguenza aumenta la concentrazione plasmatica di acido valproico. È necessario un monitoraggio dei tassi plasmatici del valproato.

I livelli dei metaboliti dell'acido valproico possono aumentare in caso di utilizzo concomitante con fenitoina o fenobarbital. Quindi segni e sintomi di iperammoniemia devono essere attentamente monitorati nei pazienti trattati con questi due farmaci.

La meflochina aumenta il metabolismo dell'acido valproico ed ha effetto convulsivante; quindi nei casi di terapia combinata possono verificarsi attacchi epilettici.

In caso di uso concomitante di valproato e di sostanze che si legano altamente alle proteine (acido acetilsalicilico), i livelli sierici liberi di acido valproico possono aumentare.

I medicinali contenenti acido valproico non devono essere somministrati in concomitanza con l'acido acetilsalicilico per trattare febbre e dolore, in modo particolare nei neonati e nei bambini.

Un attento monitoraggio del tempo di protrombina deve essere effettuato in caso di uso concomitante di fattori anticoagulanti vitamina K dipendenti.

I livelli sierici di acido valproico possono aumentare (per effetto di un metabolismo epatico ridotto) in caso di uso concomitante di cimetidina o eritromicina e fluoxetina. Ci sono però anche state segnalazioni di casi in cui la concentrazione sierica di acido valproico è stato abbassato a seguito di assunzione concomitante di fluoxetina.

- Medicinali contenenti carbapenemi

In caso di somministrazione concomitante con medicinali contenenti carbapenemi è stata segnalata una diminuzione dei livelli ematici di acido valproico, che si è evidenziata con una riduzione del 60-100% di tali livelli ematici in circa due giorni. Per la rapida insorgenza e per la notevole diminuzione, non si considera fattibile la somministrazione concomitante di medicinali contenenti carbapenemi in pazienti stabilizzati con acido valproico e pertanto deve essere evitata (vedere paragrafo 4.4).

La rifampicina può diminuire i livelli plasmatici di acido valproico portando all'interruzione dell'effetto terapeutico. Quindi può essere necessario, in caso di co-somministrazione con rifampicina, un aggiustamento della dose del valproato.

#### Inibitori della proteasi

In caso di co-somministrazione gli inibitori della proteasi, come il lopinavir e il ritonavir, diminuiscono il livello plasmatico del valproato.

#### Colestiramina

In caso di co-somministrazione la colestiramina può portare ad una diminuzione del livello plasmatico del valproato.

#### Metamizolo

Il metamizolo può ridurre i livelli sierici di valproato quando somministrato in concomitanza, questo può comportare una potenziale diminuzione dell'efficacia clinica del valproato. I medici prescrittori devono monitorare la risposta clinica (controllo delle convulsioni) e prendere in considerazione il monitoraggio dei livelli sierici di valproato, come appropriato.

#### Metotressato

Alcuni casi clinici descrivono una diminuzione significativa dei livelli sierici di valproato, con insorgenza di crisi convulsive, dopo somministrazione di metotressato.

I medici prescrittori devono monitorare la risposta clinica (controllo della crisi convulsiva o controllo dell'umore) e prendere in considerazione il monitoraggio dei livelli sierici di valproato, come appropriato.

#### Altre interazioni

##### Rischio di danno epatico

Si deve evitare l'uso concomitante di salicilati nei bambini di età inferiore a 3 anni per il rischio di tossicità epatica (vedere paragrafo 4.4).

L'uso concomitante di valproato e di terapia anticonvulsivante multipla aumenta il rischio di danno epatico, specialmente nei bambini piccoli (vedere paragrafo 4.4).

L'uso concomitante con cannabidiolo aumenta l'incidenza dell'incremento delle transaminasi. In studi clinici su pazienti di tutte le età che ricevevano in concomitanza cannabidiolo a dosi tra 10 e 25 mg/kg e valproato, nel 19% dei pazienti sono stati riportati aumenti dell'alanina aminotransferasi (ALT) 3 volte superiori al limite superiore della norma. Si deve effettuare un appropriato monitoraggio della funzionalità epatica quando il valproato è usato in concomitanza con altri anticonvulsivanti con potenziale epatotossicità, incluso il cannabidiolo, e si deve prendere in considerazione la riduzione della dose o l'interruzione del trattamento, in caso di anomalie significative dei parametri epatici (vedere paragrafo 4.4).

##### Medicinali coniugati con pivalato

La somministrazione concomitante di valproato e di medicinali coniugati con pivalato (come cefditoren pivoxil, adefovir dipivoxil, pivmecillinam e pivampicillina) deve essere evitata a causa dell'aumento del rischio di deplezione di carnitina (vedere paragrafo 4.4 "Pazienti a rischio di ipocarnitinemia"). I pazienti nei quali la somministrazione concomitante non può essere evitata devono essere attentamente monitorati per segni e

sintomi di ipocarnitinemia.

La somministrazione concomitante di valproato e topiramato o acetazolamide è stata associata all'insorgenza di encefalopatia e/o iperammoniemia. I pazienti trattati con questi due farmaci devono essere monitorati con particolare attenzione per segni e sintomi di encefalopatia iperammoniemica.

Prodotti contenenti estrogeni, inclusi contraccettivi ormonali contenenti estrogeni  
Gli estrogeni sono induttori delle isoforme UDP-glucuronosiltransferasi (UGT) coinvolte nella glucuronidazione del valproato e possono aumentare la clearance del valproato, che potrebbe portare ad una diminuzione della concentrazione sierica del valproato e potenzialmente della sua efficacia (vedere paragrafo 4.4). Prendere in considerazione il monitoraggio dei livelli sierici del valproato.

Al contrario, il valproato non ha un effetto di induzione enzimatica; di conseguenza non riduce l'efficacia degli estroprogestinici in caso di contraccezione ormonale.

Nei volontari sani il valproato ha spostato il diazepam dai suoi siti di legame con l'albumina plasmatica e ne ha inibito il metabolismo. Nella terapia combinata la concentrazione di diazepam libero può risultare aumentata, mentre la clearance plasmatica e il volume di distribuzione della frazione libera del diazepam possono essere ridotti (rispettivamente del 25% e del 20%). L'emivita, comunque, rimane invariata.

In soggetti sani il trattamento concomitante con valproato e lorazepam ha determinato una riduzione della clearance plasmatica del lorazepam di oltre il 40%.

In seguito ad un trattamento combinato di acido valproico e clonazepam si è verificato uno stato di assenza in pazienti con anamnesi di epilessia con crisi di assenza.

In seguito a trattamento concomitante con acido valproico, sertralina e risperidone, in una paziente affetta da disturbo schizoaffettivo è insorta catatonìa.

- Quetiapina

La somministrazione concomitante di valproato e quetiapina può aumentare il rischio di neutropenia/leucopenia.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

##### Gravidanza e donne in età fertile

###### Trattamento dell'epilessia

- Il valproato è controindicato durante la gravidanza, a meno che non vi sia un trattamento alternativo adeguato
- Il valproato è controindicato nelle donne in età fertile, eccetto in presenza dei requisiti previsti dal programma di prevenzione delle gravidanze (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)

###### Trattamento del disturbo bipolare

- Il valproato è controindicato durante la gravidanza

- Il valproato è controindicato nelle donne in età fertile, eccetto in presenza dei requisiti previsti dal programma di prevenzione delle gravidanze (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)

### 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*

Una meta-analisi (che includeva registri e studi di coorte) ha dimostrato che circa l'11% dei figli di donne epilettiche esposte a valproato in monoterapia in gravidanza ha avuto malformazioni congenite maggiori. Questo è maggiore del rischio di malformazioni maggiori nella popolazione generale (circa il 2-3%). Il rischio di malformazioni congenite maggiori nei bambini dopo esposizione in utero alla politerapia con farmaci antiepilettici, valproato incluso, è superiore a quello della politerapia con farmaci antiepilettici che non include il valproato. Questo rischio è dose-dipendente nella monoterapia con valproato, e i dati disponibili suggeriscono che è dose-dipendente nella politerapia con valproato. Tuttavia non può essere stabilita una dose soglia al di sotto della quale non esiste alcun rischio.

I dati disponibili dimostrano un'accresciuta incidenza di malformazioni maggiori e minori. I tipi di malformazioni più comuni includono difetti del tubo neurale, dismorfismo facciale, labiopalatoschisi, craniostenosi, difetti cardiaci, renali e urogenitali, difetti a carico degli arti (inclusa l'aplasia bilaterale del radio) e anomalie multiple a carico dei vari sistemi dell'organismo.

L'esposizione in utero al valproato può anche portare a compromissione dell'udito o a sordità dovute a malformazioni dell'orecchio e/o del naso (effetto secondario) e/o a tossicità diretta sulla funzionalità uditiva. I casi descrivono sia la sordità unilaterale e bilaterale che la compromissione uditiva.

Non sono stati segnalati gli esiti per tutti i casi. Quando gli esiti sono stati riportati, la maggior parte dei casi non si era risolta.

L'esposizione in utero al valproato può provocare malformazioni oculari (inclusi colobomi e microftalmo) che sono state segnalate insieme ad altre malformazioni congenite. Queste malformazioni oculari possono influenzare la vista.

#### *Disturbi del neurosviluppo da esposizione in utero*

I dati hanno dimostrato che l'esposizione a valproato in utero può avere effetti avversi sullo

sviluppo mentale e fisico dei bambini esposti. Il rischio dei disturbi dello sviluppo neurologico (incluso quello dell'autismo) sembra dipendere dalla dose quando il valproato è usato in monoterapia, ma in base ai dati disponibili, non può essere stabilita una dose soglia al di sotto della quale non esiste alcun rischio. Quando il valproato viene somministrato in politerapia con altri farmaci antiepilettici durante la gravidanza, i rischi di disturbi dello sviluppo neurologico nella prole sono anche significativamente aumentati rispetto a quelli nei bambini della popolazione generale o nati da madri epilettiche non trattate. Il preciso periodo di gestazione a rischio per tali effetti non è certo e la possibilità di rischio nell'intero corso della gravidanza non può essere esclusa.

Quando il valproato viene somministrato in monoterapia, gli studi su bambini in età prescolare esposti in utero a valproato dimostrano che fino al 30-40% manifesta ritardi nella fase iniziale dello sviluppo, ad esempio parlare e camminare in ritardo, minori capacità intellettive, scarse capacità di linguaggio (parlare e comprendere) e problemi di memoria.

Il quoziente intellettivo (QI) misurato nei bambini in età scolare (6 anni) con anamnesi di esposizione a valproato in utero era in media inferiore di 7-10 punti rispetto a quello dei bambini esposti ad altri antiepilettici. Sebbene non possa essere escluso il ruolo dei fattori confondenti, vi sono evidenze nei bambini esposti al valproato che il rischio di compromissione intellettiva possa essere indipendente dal QI materno.

Esistono dati limitati sugli esiti a lungo termine.

I dati disponibili provenienti da uno studio basato sulla popolazione dimostrano che i bambini esposti al valproato in utero sono a maggior rischio di sviluppare disturbi dello spettro autistico (3 volte circa) e di autismo infantile (5 volte circa) rispetto alla popolazione non esposta dello studio.

I dati disponibili provenienti da un altro studio basato sulla popolazione dimostrano che i bambini esposti al valproato in utero sono a maggiore rischio di sviluppare il disturbo da deficit di attenzione e iperattività (attention deficit/hyperactivity disorder, ADHD) (circa 1,5 volte) rispetto alla popolazione non esposta dello studio.

#### *Se una donna pianifica una gravidanza*

Se una donna pianifica una gravidanza, uno specialista esperto nella gestione dell'epilessia deve rivalutare la terapia con valproato e prendere in considerazione opzioni terapeutiche alternative. Deve essere messo in atto ogni sforzo per passare ad un trattamento alternativo adeguato prima del concepimento e prima di interrompere la contraccezione (vedere paragrafo 4.4). 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.

#### *Donne in gravidanza*

Il valproato è controindicato in gravidanza come trattamento per l'epilessia, eccetto il caso in cui non vi sia un trattamento alternativo adeguato (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Se una donna che assume valproato rimane incinta, deve essere immediatamente indirizzata ad uno specialista, per prendere in considerazione opzioni di trattamento alternative. Durante la gravidanza, attacchi tonico-clonici e stato epilettico con ipossia della madre possono comportare un particolare rischio di decesso per la madre e per il feto.

Qualora in circostanze eccezionali, nonostante i rischi noti del valproato in gravidanza e dopo un'attenta valutazione dei trattamenti alternativi, una donna incinta debba assumere il valproato per l'epilessia, si raccomanda di:

- Utilizzare la dose efficace minima e suddividere la dose giornaliera di valproato in diverse piccole dosi, da assumere nel corso della giornata. L'uso di una formulazione a rilascio prolungato può essere preferibile rispetto ad altre formulazioni per evitare alti picchi di concentrazioni plasmatiche (vedere paragrafo 4.2). La dose giornaliera deve essere data in diverse piccole dosi durante tutta la giornata nelle donne che potrebbero restare incinte e certamente tra il giorno 20 e 40 dopo il concepimento. Inoltre, le concentrazioni plasmatiche devono essere regolarmente monitorate, considerando la possibilità di fluttuazioni considerevoli che si possono verificare durante la gravidanza anche con un dosaggio costante.

Tutte le pazienti con gravidanza esposta al valproato, e i loro compagni, devono essere indirizzati ad uno specialista prenatale per una valutazione e una consulenza in merito alla gravidanza esposta. Per individuare la possibile presenza di difetti del tubo neurale o di altre malformazioni, si deve effettuare un monitoraggio prenatale specialistico. L'integrazione di folati prima della gravidanza può ridurre il rischio di difetti del tubo neurale, che possono verificarsi in tutte le gravidanze. Tuttavia, i dati disponibili non suggeriscono che prevenga difetti alla nascita o malformazioni dovute all'esposizione al valproato.

*Bambine, ragazze e donne in età fertile*  
Prodotti contenenti estrogeni

I prodotti contenenti estrogeni, inclusi contraccettivi ormonali contenenti estrogeni, possono aumentare la clearance del valproato, comportando una diminuzione della concentrazione sierica di valproato e potenzialmente della sua efficacia (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)

#### Rischi per il neonato

- Molto raramente, sono stati segnalati casi di sindrome emorragica in neonati le cui madri hanno assunto valproato in gravidanza. Tale sindrome emorragica è correlata a trombocitopenia, ipofibrinogenemia e/o a una riduzione di altri fattori della coagulazione. È stata segnalata anche afibrinogenemia che potrebbe essere fatale. Tuttavia, questa sindrome deve essere distinta dalla diminuzione dei fattori della vitamina K indotta da fenobarbital e induttori enzimatici. Di conseguenza, occorre esaminare nei neonati la conta piastrinica, il livello di fibrinogeno plasmatico, i test di coagulazione e i fattori della coagulazione.
- Sono stati segnalati casi di ipoglicemia in neonati le cui madri hanno assunto valproato nel terzo trimestre di gravidanza.
- Sono stati segnalati casi di ipotiroidismo in neonati le cui madri hanno assunto valproato durante la gravidanza.
- Può insorgere sindrome da astinenza (ad es., in particolare, agitazione, irritabilità, ipereccitabilità, nervosismo, ipercinesia, disturbi della tonicità, tremore, convulsioni e disturbi alimentari) in neonati le cui madri hanno assunto valproato nell'ultimo trimestre di gravidanza.

Il trattamento con acido valproico durante la gravidanza non dovrebbe essere interrotto senza consultare il medico, così come qualsiasi interruzione brusca del trattamento o una riduzione incontrollata della dose. Questo potrebbe portare a crisi epilettiche nella donna incinta, che potrebbero recare pregiudizio alla madre e / o al nascituro.

#### 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 se appropriato.

#### Allattamento

Il valproato viene escreto nel latte umano con una concentrazione che va dall'1% al 10% dei livelli sierici materni. Nei neonati allattati al seno di donne trattate sono stati osservati disturbi ematologici (vedere paragrafo 4.8).

Occorre decidere se interrompere l'allattamento al seno o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Depakin tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

#### Fertilità

Sono stati segnalati amenorrea, ovaio policistico e livelli aumentati di testosterone nelle donne che utilizzano valproato (vedere paragrafo 4.8). La somministrazione di valproato può inoltre compromettere la fertilità negli uomini (vedere paragrafo 4.8). Le disfunzioni della fertilità sono in alcuni casi reversibili almeno nei 3 mesi dopo l'interruzione del trattamento. Un numero limitato di segnalazioni di casi suggerisce che una forte riduzione della dose può migliorare la funzione della fertilità. Tuttavia, in alcuni altri casi, non era nota la reversibilità dell'infertilità maschile.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

In caso di somministrazione contemporanea con barbiturici o altri farmaci ad attività depressiva del sistema nervoso centrale si possono riscontrare, in alcuni soggetti, manifestazioni di astenia, sonnolenza o confusione, che possono così alterare la risposta alla capacità di guidare un veicolo, utilizzare macchinari o svolgere attività connesse con il rischio di caduta o incidente, la capacità è alterata a prescindere dalla malattia di base. Le stesse manifestazioni si possono osservare dopo assunzione di bevande alcoliche. Di ciò devono essere avvertiti quei soggetti che durante il trattamento potrebbero condurre veicoli o attendere ad operazioni richiedenti integrità del grado di vigilanza.

### **4.8 Effetti indesiderati**

Molto comune:	$\geq 1/10$
Comune:	$\geq 1/100, < 1/10$
Non comune:	$\geq 1/1000, < 1/100$
Raro:	$\geq 1/10000, < 1/1000$
Molto raro:	$< 1/10000$
Non nota:	La frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

- Patologie congenite, familiari e genetiche  
Malformazioni congenite e disturbi dello sviluppo (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.6).
- Patologie epatobiliari

Comune: può verificarsi disfunzione epatica grave (talvolta fatale), è dose-indipendente. Nei bambini, in particolare in terapia di combinazione con altri antiepilettici, il rischio di danno epatico è notevolmente aumentata (vedere paragrafo 4.4).

- Patologie gastrointestinali

Molto comune: nausea.

Comune: vomito, disturbi gengivali (principalmente iperplasia gengivale), stomatite, dolori alla parte superiore dell'addome, diarrea si verificano frequentemente in alcuni pazienti all'inizio del trattamento, ma generalmente scompaiono dopo qualche giorno senza interrompere il trattamento.

Non comuni: ipersalivazione, pancreatite, talvolta letale (vedere paragrafo 4.4).

- Patologie endocrine

Non comune: sindrome da Inappropriata Secrezione di ADH (SIADH), iperandrogenismo (irsutismo, virilismo, acne, alopecia maschile e/o aumento degli ormoni androgeni).

Raro: ipotiroidismo (vedere paragrafo 4.6).

- Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: iponatriemia, aumento di peso dose-dipendente o perdita di peso, aumento dell'appetito e perdita di appetito.

L'aumento di peso deve essere attentamente monitorato poiché è un fattore di rischio per la sindrome dell'ovaio policistico (vedere paragrafo 4.4).

In uno studio clinico con 75 bambini, una ridotta attività biotinidasi è stata osservata durante il trattamento con medicinali contenenti acido valproico. Ci sono state anche segnalazioni di carenza di biotina.

Raro: iperammoniemia, obesità.

Può presentarsi una moderata iperammoniemia isolata, senza alterazione dei test di funzionalità epatica e ciò non deve essere causa di interruzione del trattamento. Tuttavia in corso di monoterapia o di politerapia (fenobarbitale, carbamazepina, fenitoina, topiramato) si può avere una sindrome acuta di encefalopatia iperammoniemica, con normale funzione epatica ed assenza di citolisi. La sindrome encefalopatica iperammoniemica indotta dal valproato si manifesta in forma acuta ed è caratterizzata da perdita della coscienza, stupore, debolezza muscolare (ipotensione muscolare), disturbi motori (discinesia choreoid), gravi mutamenti generalizzati nel EEG e segni neurologici focali e generali con incremento della frequenza degli attacchi epilettici. Può comparire dopo alcuni giorni o alcune settimane dall'inizio della terapia e regredisce con la sospensione del valproato. L'encefalopatia non è dose-correlata, e i cambiamenti dell'EEG sono caratterizzati da comparsa di onde lente e incremento delle scariche epilettiche (vedere paragrafi 4.3 e 4.4 "Pazienti con malattia mitocondriale nota o sospetta" e "Disturbi del ciclo dell'urea e rischio di iperammoniemia" e "Pazienti a rischio di ipocarnitinemia").

Non nota: ipocarnitinemia (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

- Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)

Raro: sindrome mielodisplastica.

- Patologie del sistema nervoso

Molto comune: tremore.

Comune: parestesie dose-dipendente, disturbi extrapiramidali (incapacità di stare fermi, rigidità, tremori, movimenti lenti, movimenti involontari, contrazioni muscolari), stupore, sonnolenza, tremore posturale, convulsioni, memoria insufficiente, mal di testa, nistagmo, capogiri (dopo iniezione endovenosa, entro pochi minuti possono presentarsi capogiri che generalmente si risolvono in modo spontaneo entro pochi minuti).

Non comune: spasticità, atassia, in particolare all'inizio del trattamento, coma, encefalopatia, letargia, parkinsonismo reversibile, peggioramento delle convulsioni (vedere paragrafo 4.4).

Raro: demenza reversibile associata ad atrofia cerebrale reversibile, disturbi cognitivi, stati confusionali. Stato stuporoso e letargia, che qualche volta hanno portato a coma transitorio (encefalopatia); erano casi isolati o associati ad un aumento dell'incidenza di attacchi epilettici durante la terapia e sono regrediti con l'interruzione del trattamento o con la diminuzione della dose. Questi casi sono stati segnalati principalmente durante la terapia combinata (in particolare con fenobarbital o topiramato) o dopo un brusco aumento delle dosi di valproato.

È stata segnalata sedazione.

Diplopia
- Disturbi psichiatrici

Comune: stato confusionale, allucinazioni, aggressività\*, agitazione\*, disturbi dell'attenzione\*.

Non comune: irritabilità, iperattività e confusione, in particolare all'inizio del trattamento (occasionalmente aggressività, disturbi comportamentali).

Raro: comportamento anomalo\*, iperattività psicomotoria\*, disturbi nell'apprendimento\*.

\* Questi effetti indesiderati sono stati osservati principalmente nei bambini.
- Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune: anemia, trombocitopenia,

Non comune: neutropenia, leucopenia o pancitopenia, ipoplasia dei globuli rossi. Edema periferico, sanguinamento

Raro: insufficienza midollare inclusa aplasia midollare pura a carico dei globuli rossi. Agranulocitosi, anemia macrocitica, macrocitosi.
- Esami diagnostici

Raro: diminuzione dei fattori della coagulazione (almeno uno), carenza del fattore VIII (fattore von Willebrand) test della coagulazione anomali (come prolungamento del tempo di protrombina), prolungamento del tempo di tromboplastina parziale attivato, prolungamento del tempo di trombina, INR prolungato) (vedere anche paragrafi 4.4 4.6). Sono stati segnalati casi isolati di riduzione del fibrinogeno.

Carenza di biotina/biotinidasi.

Non nota: anomalia acquisita di Pelger-Huet\*

\*L'anomalia acquisita di Pelger-Huet è stata segnalata in casi con e senza sindrome mielodisplastica.

- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo  
Comune: ipersensibilità, alopecia transitoria e (o) dose-correlata, disturbi alle unghie e al letto ungueale.  
Non comune: angioedema, eruzione cutanea, alterazioni dei capelli (come struttura anomala dei capelli, cambi nel colore dei capelli, crescita anomala dei capelli).  
Raro: necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme.  
Eruzione cutanea da Farmaci con Eosinofilia e Sintomi Sistemici (DRESS), reazioni allergiche.  
Non nota: iperpigmentazione.
- Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella  
Elevati livelli di testosterone. Sono stati segnalati casi di frequenza dell'ovaio policistico in pazienti che hanno avuto un significativo aumento di peso.  
Comune: dismenorrea,  
Non comune: amenorrea.  
Raro: infertilità maschile (vedere paragrafo 4.6).
- Patologie vascolari  
Comune: emorragia (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)  
Non comune: vasculiti.
- Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione  
Non comune: ipotermia
- Patologie dell'orecchio e del labirinto  
Comune: sordità, tinnito.
- Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche  
Non comune: versamento pleurico (eosinofilo).
- Patologie renali e urinarie  
Comune: Incontinenza urinaria  
Non comune: insufficienza renale  
Raro: enuresi, nefrite tubulointerstiziale, sindrome di Fanconi reversibile, il meccanismo di azione non è ancora chiaro.
- Disturbi del sistema immunitario  
Raro: Lupus eritematoso sistemico, rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.4).
- Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo  
Ci sono state segnalazioni di diminuzione della densità minerale ossea, osteopenia,

osteoporosi e fratture nei pazienti in terapia a lungo termine con Depakin. Il meccanismo con cui Depakin influenza il metabolismo delle ossa rimane poco chiaro.

#### *Popolazione pediatrica*

Il profilo di sicurezza del valproato nella popolazione pediatrica è paragonabile a quello degli adulti, ma alcuni effetti indesiderati sono più gravi o sono osservati principalmente nella popolazione pediatrica. Esiste un rischio particolare di grave danno al fegato nei neonati e nei bambini piccoli, specialmente di età inferiore ai 3 anni. I bambini piccoli sono particolarmente a rischio anche di pancreatite. Questi rischi diminuiscono con l'aumentare dell'età (vedere paragrafo 4.4). Disturbi psichiatrici come aggressività, agitazione, disturbi dell'attenzione, comportamento anomalo, iperattività psicomotoria e disturbi dell'apprendimento sono principalmente osservati nella popolazione pediatrica.

#### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

### Segni e sintomi

Ai livelli sierici terapeutici (50–100 µg/ml), l'acido valproico ha una tossicità relativamente bassa. Molto raramente, intossicazione acuta da acido valproico a livelli sierici superiori a 100 µg/ml si è verificata negli adulti e nei bambini.

I segni di massivo sovradosaggio acuto generalmente comprendono coma con ipotonia muscolare, iporefflessia, miosi, compromissione della funzione respiratoria, acidosi metabolica, ipotensione, disturbi cardiovascolari, collasso/shock circolatorio e ipernatremia. La presenza di sodio nella formulazione del valproato può portare a ipernatremia, quando assunto in overdose.

In entrambi, adulti e bambini, alti livelli sierici causano anomali disturbi neurologici, come ad esempio una maggiore tendenza a crisi epilettiche e cambiamenti comportamentali.

In seguito a sovradosaggio massivo si sono verificati dei decessi, tuttavia la prognosi delle intossicazioni è generalmente favorevole.

I sintomi comunque possono essere variabili e attacchi epilettici sono stati segnalati in presenza di livelli plasmatici molto elevati. Sono stati segnalati casi di ipertensione intracranica collegata a edema cerebrale.

### Trattamento

Nessun antidoto specifico è noto.

La gestione clinica del sovradosaggio deve quindi essere limitato a misure di carattere generale volte a eliminazione delle tossine e al supporto delle funzioni vitali.

Le misure da intraprendere a livello ospedaliero devono essere sintomatiche: lavanda

gastrica, che può essere utile fino a 10-12 ore dopo l'ingestione; monitoraggio cardiaco e respiratorio. Il naloxone è stato utilizzato con successo in pochi casi isolati. In caso di massivo sovradosaggio, sono state utilizzate con successo l'emodialisi e l'emoperfusione. In caso di sovradosaggio di valproato con conseguente iperammoniemia, la carnitina può essere somministrata per via endovenosa per tentare di normalizzare i livelli di ammoniemia.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiepilettici derivati degli acidi grassi - Codice ATC: N03AG01

Antiepilettico a largo spettro. Il valproato esercita il suo effetto soprattutto sul sistema nervoso centrale. Studi farmacologici sugli animali hanno dimostrato che ha proprietà anticonvulsivanti in vari modelli di epilessia sperimentale (attacchi generalizzati e parziali). Anche nell'uomo ha dimostrato un'attività antiepilettica in vari tipi di epilessia. Il suo principale meccanismo d'azione sembra collegato ad un rafforzamento della via gabaergica. Si è evidenziato che il valproato di sodio è in grado di stimolare la replicazione del virus HIV in alcuni studi effettuati *in vitro*; tuttavia questo effetto è modesto, incostante, non correlato con la dose e non segnalato nei pazienti.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

#### *Assorbimento*

La biodisponibilità del sodio valproato è prossima al 100% dopo somministrazione orale o e.v.

#### *Distribuzione*

Il volume di distribuzione si limita soprattutto al sangue e al liquido extracellulare di rapido scambio. La concentrazione di acido valproico nel liquido cerebrospinale è vicina alla concentrazione plasmatica libera.

#### *Passaggio transplacentare (vedere paragrafo 4.6).*

Il valproato attraversa la barriera placentare sia nella specie animale che in quella umana:

- nella specie animale il valproato attraversa la placenta in misura simile a quella dell'uomo.
- nell'uomo diverse pubblicazioni hanno valutato la concentrazione di valproato nel cordone ombelicale dei neonati al momento del parto. La concentrazione sierica di valproato nel cordone ombelicale, che rappresenta quella dei feti, era simile o leggermente superiore a quella delle madri.

Somministrato durante l'allattamento il valproato viene escreto nel latte materno a concentrazioni molto basse (tra l'1 e il 10% della concentrazione sierica totale).

Lo steady-state della concentrazione plasmatica si raggiunge rapidamente (3-4 giorni) dopo somministrazione orale; con la forma e.v. lo steady-state della concentrazione plasmatica si può raggiungere in pochi minuti e mantenere con un'infusione e.v.

#### *Biotrasformazione/Eliminazione*

Il legame proteico è molto elevato, è dose dipendente e saturabile.

La molecola di valproato può essere dializzata, ma viene escreta soltanto la forma libera (circa il 10%).

Diversamente dalla maggior parte degli altri antiepilettici il sodio valproato non accelera la propria degradazione, né quella di altri agenti quali gli estroprogestinici. Ciò è dovuto all'assenza dell'effetto enzima-induttore che coinvolge il citocromo P 450.

L'emivita è di circa 8 - 20 ore. Nei bambini è generalmente più breve.

Il sodio valproato è soprattutto escreto nelle urine in seguito a metabolizzazione per glucurono-coniugazione e beta-ossidazione.

La via di biotrasformazione principale del valproato è la glucuronidazione (circa 40%), principalmente attraverso UGT1A6, UGT1A9 e UGT2B7.

#### *Pazienti pediatrici*

Sopra ai 10 anni, i bambini e gli adolescenti hanno clearance del valproato simili a quelle riportate negli adulti. Nei pazienti pediatrici di età inferiore ai 10 anni, la clearance sistemica del valproato varia con l'età. Nei neonati e nei bambini fino a 2 mesi di età, la clearance del valproato è ridotta rispetto a quella degli adulti ed è minima subito dopo la nascita. In una revisione della letteratura scientifica, l'emivita del valproato nei bambini di età inferiore a due mesi ha mostrato una considerevole variabilità che va da 1 a 67 ore. Nei bambini di età compresa tra 2 e 10 anni, la clearance del valproato è del 50% superiore rispetto a quella degli adulti.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Il valproato non era né mutageno nei batteri, né nel saggio del linfoma del topo in vitro e non ha indotto la riparazione del DNA nelle colture primarie di epatociti di ratto. Tuttavia, in vivo a dosi teratogene, sono stati ottenuti risultati contraddittori a seconda della via di somministrazione. Dopo somministrazione orale, la via prevalente nell'uomo, il valproato non ha indotto aberrazioni cromosomiche nel midollo osseo di ratto o effetti letali dominanti nei topi. L'iniezione intraperitoneale di valproato ha aumentato le rotture del filamento di DNA e il danno cromosomico nei roditori. Inoltre in studi pubblicati sono stati segnalati aumenti degli scambi dei cromatidi fratelli in pazienti epilettici esposti a valproato rispetto a soggetti sani non trattati. Tuttavia sono stati ottenuti risultati contrastanti confrontando i dati dei pazienti epilettici trattati con valproato con quelli dei pazienti epilettici non trattati. Non è nota la rilevanza clinica di questi risultati sul DNA/cromosoma.

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di cancerogenicità.

#### *Tossicità riproduttiva*

Valproato ha indotto effetti teratogeni (malformazioni di molteplici sistemi di organi) in topi, ratti e conigli.

Dopo esposizione in utero sono state segnalate anomalie comportamentali nella prole di prima generazione di topi e ratti. Alcuni cambiamenti comportamentali sono stati osservati

anche nella seconda generazione e meno pronunciati nella terza generazione di topi in seguito all'esposizione acuta in utero della prima generazione a dosi teratogene di valproato. Non sono noti i meccanismi sottostanti e la rilevanza clinica di questi risultati. Studi su animali dimostrano che l'esposizione al valproato in utero provoca alterazioni morfologiche e funzionali del sistema uditivo nei ratti e nei topi.

#### *Tossicità acuta*

La DL50 per via orale nel topo è di 1700 mg/kg, nel ratto di 1530 mg/kg e nella cavia di 824 mg/kg, mentre per via intraperitoneale nel coniglio la DL50 è di 1200 mg/kg.

#### *Tossicità cronica*

Nel topo alla dose di 50 mg/kg per via orale non sono stati rilevati fenomeni tossici dopo trattamento per 325 giorni consecutivi.

In studi di tossicità a dosi ripetute, sono state riportate degenerazione/atrofia testicolare o anomalie della spermatogenesi e diminuzione del peso dei testicoli in ratti e cani adulti dopo somministrazione orale a dosi rispettivamente di 400 mg/kg/die e 150 mg/kg/die, con NOAELs per i risultati testicolari pari a 270 mg/kg/giorno nei ratti adulti e 90 mg/kg/giorno nei cani adulti.

I confronti dei margini di sicurezza basati sull'AUC estrapolata nei ratti e nei cani indicano che potrebbe non esserci alcun margine di sicurezza.

Nei giovani ratti è stata osservata una diminuzione del peso dei testicoli solo a dosi superiori alla dose massima tollerata (da 240 mg/kg/die per via intraperitoneale o endovenosa) e senza alterazioni istopatologiche associate. A dosi tollerate (fino a 90 mg/kg/die) non sono stati osservati effetti sugli organi riproduttivi maschili. Sulla base di questi dati, i giovani animali non sono stati considerati più suscettibili agli effetti testicolari rispetto agli adulti. Non è nota la rilevanza degli effetti testicolari nella popolazione pediatrica.

In uno studio sulla fertilità nei ratti, il valproato a dosi fino a 350 mg/kg/die non ha alterato la capacità riproduttiva maschile. Tuttavia, l'infertilità maschile è stata identificata come un effetto indesiderato nell'uomo (vedere paragrafi 4.6 e 4.8).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### **Compresse gastroresistenti**

*Eccipienti per la compressa:*

povidone K90, calcio silicato, talco, magnesio stearato.

*Eccipienti per il rivestimento:*

povidone K30, macrogol 400, amido di mais, talco, titanio diossido, cellulosa acetofalato, dietile ftalato. Inoltre solo per le compresse da 500 mg: ferro ossido giallo.

**Soluzione orale**

urea, sodio idrossido, acqua depurata.

**6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

**6.3 Periodo di validità**

Le compresse gastroresistenti e la soluzione hanno una validità di 3 anni.

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione*****Compresse gastroresistenti***

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

***Soluzione orale***

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister da 40 compresse da 200 mg

Blister da 40 compresse da 500 mg

Flacone da 40 ml di soluzione orale 200 mg/ml con dosatore

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sanofi S.r.l. – Viale L. Bodio, 37/B - Milano

**8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Depakin 200 mg compresse gastroresistenti 40 compresse AIC n. 022483248 (in blister)

Depakin 500 mg compresse gastroresistenti 40 compresse AIC n. 022483251 (in blister)

Depakin 200 mg/ml soluzione orale flacone 40 ml AIC n. 022483034

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione

Depakin 200 mg compresse gastroresistenti: 13 marzo 1972

Depakin 500 mg compresse gastroresistenti: 19 maggio 1982

Depakin 200 mg/ml soluzione orale: 13 marzo 1972

Data del rinnovo più recente: 1giugno 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DEPAKIN 100 mg granulato a rilascio modificato  
DEPAKIN 250 mg granulato a rilascio modificato  
DEPAKIN 500 mg granulato a rilascio modificato  
DEPAKIN 750 mg granulato a rilascio modificato  
DEPAKIN 1000 mg granulato a rilascio modificato

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

*DEPAKIN 100 mg granulato a rilascio modificato*

Una bustina contiene 66,66 mg di sodio valproato e 29,03 mg di acido valproico (equivalenti a 100 mg di sodio valproato).

*DEPAKIN 250 mg granulato a rilascio modificato*

Una bustina contiene 166,76 mg di sodio valproato e 72,61 mg di acido valproico (equivalenti a 250 mg di sodio valproato).

*DEPAKIN 500 mg granulato a rilascio modificato*

Una bustina contiene 333,30 mg di sodio valproato e 145,14 mg di acido valproico (equivalenti a 500 mg di sodio valproato).

*DEPAKIN 750 mg granulato a rilascio modificato*

Una bustina contiene 500,06 mg di sodio valproato e 217,75 mg di acido valproico (equivalenti a 750 mg di sodio valproato).

*DEPAKIN 1000 mg granulato a rilascio modificato*

Una bustina contiene 666,60 mg di sodio valproato e 290,27 mg di acido valproico (equivalenti a 1000 mg di sodio valproato).

Eccipienti con effetti noti:

DEPAKIN 100 mg granulato a rilascio modificato contiene 9,22 mg di sodio (vedere paragrafo 4.4).

DEPAKIN 250 mg granulato a rilascio modificato contiene 23,07 mg di sodio (vedere paragrafo 4.4).

DEPAKIN 500 mg granulato a rilascio modificato contiene 46,08 mg di sodio (vedere paragrafo 4.4).

DEPAKIN 750 mg granulato a rilascio modificato contiene 69,20 mg di sodio (vedere paragrafo 4.4).

DEPAKIN 1000 mg granulato a rilascio modificato contiene 92,24 mg di sodio (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Granulato a rilascio modificato.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Nel trattamento dell'epilessia generalizzata, in particolare in attacchi di tipo:

- assenza
- mioclonico
- tonico-clonico
- atonico
- misto

e nell'epilessia parziale:

- semplice o complessa
- secondariamente generalizzata

Nel trattamento di sindromi specifiche (West, Lennox-Gastaut).

Nel trattamento degli episodi di mania correlati al disturbo bipolare quando il litio è controindicato o non tollerato. La continuazione della terapia dopo l'episodio di mania può essere presa in considerazione nei pazienti che hanno risposto al valproato per la mania acuta.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Tra le forme farmaceutiche orali, quelle più appropriate per la somministrazione nei bambini sotto gli 11 anni sono la soluzione orale e il granulato.

DEPAKIN granulato a rilascio modificato è una forma farmaceutica adatta a tutti, in particolare ai bambini (se sono in grado di deglutire cibi molli), agli adulti con difficoltà di deglutizione e agli anziani.

Sulla base della quantità del principio attivo, le bustine da 100 mg sono riservate ai bambini.

DEPAKIN granulato a rilascio modificato è una formulazione a rilascio controllato di Depakin che riduce il picco di concentrazione e assicura una concentrazione plasmatica più regolare durante l'arco della giornata.

### ***Trattamento dell'epilessia***

La dose giornaliera deve essere stabilita in base all'età e al peso corporeo; tuttavia deve anche essere presa in considerazione l'ampia sensibilità individuale al valproato.

Non è stata stabilita una correlazione certa tra la dose giornaliera, la concentrazione sierica e l'effetto terapeutico, e la dose ottimale deve essere determinata essenzialmente secondo la risposta clinica; si può prendere in considerazione la determinazione dei livelli plasmatici di acido valproico in aggiunta al monitoraggio clinico, quando non si raggiunge un adeguato controllo degli attacchi o quando si sospettano eventi avversi. Il range terapeutico in genere è compreso tra 40-100 mg/L (300-700 µmol/L).

La dose stabilita deve essere ripartita in 2 somministrazioni giornaliere.

### ***Inizio della terapia con DEPAKIN granulato a rilascio modificato (somministrazione orale)***

- In pazienti non trattati con altri farmaci antiepilettici, la dose va preferibilmente aumentata per livelli di dose successivi, ad intervalli di 2-3 giorni, per raggiungere quello ottimale in una settimana circa.
- In pazienti già in trattamento con farmaci antiepilettici, la sostituzione con DEPAKIN deve essere graduale, raggiungendo la dose ottimale in circa due settimane, riducendo e poi interrompendo gli altri trattamenti.
- L'aggiunta di un altro farmaco antiepilettico va fatta gradualmente, quando è necessario (vedere paragrafo 4.5).

### **Somministrazione orale di DEPAKIN granulato a rilascio modificato: considerazioni pratiche**

#### **Posologia**

La dose giornaliera iniziale è generalmente 10-15 mg/kg, in seguito le dosi vengono titolate fino alla dose ottimale (vedere paragrafo 4.2 "Inizio della terapia con DEPAKIN granulato a rilascio modificato")

Questo è generalmente compreso tra 20-30 mg/kg. Ciò nonostante, se non si raggiunge il controllo degli attacchi con questa posologia, è possibile aumentare ulteriormente la dose, in modo adeguato; i pazienti devono essere attentamente monitorati quando ricevono dosi giornaliere superiori a 50 mg/kg (vedere paragrafo 4.4).

- *Nei bambini* la dose abituale di mantenimento è circa 30 mg/kg al giorno.
- *Negli adulti* la dose abituale di mantenimento è tra 20-30 mg/kg al giorno.
- *Negli anziani*, sebbene la farmacocinetica di DEPAKIN granulato a rilascio modificato sia modificata, il significato clinico è limitato e la dose deve essere determinata sulla base del controllo degli attacchi.

#### **Episodi di mania correlati al disturbo bipolare**

### Adulti

La dose giornaliera deve essere stabilita e controllata individualmente dal medico.

La dose giornaliera iniziale raccomandata è di 750 mg. Inoltre, negli studi clinici una dose iniziale di 20 mg di valproato/kg di peso corporeo ha mostrato anch'essa un profilo di sicurezza accettabile. Le formulazioni a rilascio prolungato possono essere somministrate una o due volte al giorno. La dose deve essere aumentata il più rapidamente possibile in modo da raggiungere la dose terapeutica più bassa con cui si ottiene l'effetto clinico desiderato. La dose giornaliera deve essere adattata alla risposta clinica per stabilire la dose minima efficace per il singolo paziente.

La dose giornaliera media solitamente varia fra 1000 e 2000 mg di valproato. I pazienti che ricevono una dose giornaliera superiore a 45 mg/kg di peso corporeo devono essere attentamente monitorati.

La continuazione del trattamento negli episodi di mania correlati al disturbo bipolare deve essere stabilita su base individuale, alla dose minima efficace.

### Popolazione pediatrica e adolescenti

L'efficacia di Depakin granulato a rilascio modificato nel trattamento degli episodi di mania correlati al disturbo bipolare non sono state valutate nei pazienti di età inferiore ai 18 anni. Per quanto riguarda le informazioni di sicurezza nei bambini vedere il paragrafo 4.8.

### Bambine e donne in età fertile

Il trattamento con valproato deve essere iniziato e supervisionato da uno specialista esperto nella gestione dell'epilessia o del disturbo bipolare. 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 Depakin venga avviato e supervisionato da uno specialista esperto nel trattamento dell'epilessia o del disturbo bipolare (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

### Pazienti con insufficienza renale/ipoproteinemia

Può essere necessario ridurre la dose nei pazienti con insufficienza renale o aumentare la dose nei pazienti in emodialisi. Valproato è dializzabile (vedere paragrafo 4.9). La dose deve essere modificata in base al monitoraggio clinico del paziente. Nei pazienti con ipoproteinemia si

deve considerare l'aumento dell'acido valproico in forma libera e, se necessario, la dose deve essere ridotta (vedere paragrafo 4.4).

#### **Modo di somministrazione per entrambe le indicazioni**

DEPAKIN granulato a rilascio modificato è in granuli sferici insapori e preferibilmente deve essere somministrato distribuito su cibi molli (yogurt, frutta cotta, formaggi freschi, etc.) o bevande (succo d'arancia, etc.) freddi o a temperatura ambiente.

DEPAKIN granulato a rilascio modificato non deve essere somministrato con cibi o bevande tiepidi o caldi (minestre, caffè, tè, etc.).

DEPAKIN granulato a rilascio modificato non deve essere somministrato nel biberon perché può bloccare la tettarella.

Quando viene assunto con liquidi, si consiglia di sciacquare il bicchiere con una piccola quantità di acqua perché alcuni granuli possono rimanere attaccati al bicchiere.

Se si preferisce, il granulato può essere messo direttamente in bocca e deglutito con acqua o bevande fredde o a temperatura ambiente.

Il preparato deve essere deglutito immediatamente e non deve essere masticato. Non deve essere conservato per usi successivi.

### **4.3 Controindicazioni**

Depakin è controindicato nelle seguenti situazioni:

- Epatite acuta
- Epatite cronica
- Anamnesi personale o familiare di grave epatopatia, soprattutto indotta da farmaci
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Porfiria epatica
- Disordini di coagulazione
- Valproato è controindicato nei pazienti in cui si osservano disturbi mitocondriali causati da mutazioni del gene nucleare codificante l'enzima mitocondriale polimerasi  $\gamma$  (POLG), per esempio la sindrome di Alpers-Huttenlocher, oltre che nei bambini di età inferiore ai due anni con sospetto disturbo associato a POLG (cfr. il paragrafo 4.4).
- Pazienti con disturbi noti del ciclo dell'urea (vedere paragrafo 4.4).
- Pazienti con deficit primitivo sistemico di carnitina non corretto (vedere paragrafo 4.4 "Pazienti a rischio di ipocarnitinemia").

#### **Trattamento dell'epilessia**

- in gravidanza, eccetto il caso in cui non vi siano trattamenti alternativi adeguati (vedere paragrafi 4.4 e 4.6);
- in donne in età fertile, eccetto in presenza dei requisiti previsti dal programma di prevenzione delle gravidanze (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

#### **Trattamento del disturbo bipolare**

- in gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6);

- in donne in età fertile, eccetto in presenza dei requisiti previsti dal programma di prevenzione delle gravidanze (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

##### Avvertenze speciali

##### **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).

Depakin 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

- 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 neuro sviluppo 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;
- 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, se una donna pianifica una gravidanza, deve consultare uno specialista esperto nella gestione del disturbo bipolare 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 prenatale 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 o del disturbo bipolare 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.

Nei bambini di età inferiore o uguale a tre anni, gli antiepilettici contenenti acido valproico rappresentano solo in casi eccezionali la terapia di prima scelta.

#### Ideazione e comportamento suicidari

Casi di ideazione e comportamento suicidari sono stati segnalati nei pazienti in trattamento con farmaci antiepilettici nelle loro diverse indicazioni. Una meta-analisi di studi clinici randomizzati verso placebo ha, inoltre, evidenziato un modesto aumento del rischio di ideazione e comportamento suicidari.

Il meccanismo di tale rischio non è noto e i dati disponibili non escludono la possibilità di un aumentato rischio con valproato.

Pertanto, i pazienti devono essere monitorati per eventuali segni di ideazione e comportamento suicidari ed in tal caso deve essere preso in considerazione un appropriato trattamento. I pazienti (e chi li assiste) devono essere avvisati di informare subito il medico qualora emergano segni di ideazione o comportamento suicidari.

Non si consiglia l'assunzione di alcol durante il trattamento con valproato.

Poiché il valproato è escreto principalmente per via renale, in parte come corpi chetonici, il test dell'escrezione dei corpi chetonici può dare risultati falsi positivi nei pazienti diabetici.

#### **GRAVE DANNO EPATICO**

##### **- Condizioni di insorgenza**

È stato eccezionalmente segnalato un grave danno epatico che talvolta si è rivelato fatale.

L'esperienza nell'epilessia ha indicato che i pazienti più a rischio, soprattutto in casi di terapia

anticonvulsiva multipla, sono i neonati e i bambini sotto i 3 anni con gravi forme di epilessia, in particolare quelli con danno cerebrale, ritardo psichico e (o) con disturbi metabolici congeniti, inclusi disturbi mitocondriali come carenza di carnitina, disturbi del ciclo dell'urea, mutazioni di POLG (vedere paragrafi 4.3 e 4.4) o malattia degenerativa.

Nel caso il Medico ritenesse indispensabile somministrare il farmaco a bambini al di sotto dei tre anni di età per il trattamento di un tipo di epilessia responsiva al valproato, nonostante il rischio di epatopatia, l'utilizzo di Depakin deve avvenire in monoterapia per ridurre tale rischio.

Dopo il compimento dei 3 anni l'incidenza si riduce significativamente e diminuisce progressivamente con l'età.

Nella maggior parte dei casi il danno epatico si è verificato durante i primi 6 mesi di terapia.

#### - Sintomatologia

I sintomi clinici sono essenziali per una diagnosi precoce. In particolare devono essere prese in considerazione due tipi di manifestazioni che possono precedere l'ittero, soprattutto nei pazienti a rischio (vedere "condizioni di insorgenza"):

- nei pazienti epilettici la ricomparsa degli attacchi
- sintomi non specifici, generalmente a rapida insorgenza, quali astenia, anoressia, letargia, sonnolenza, a volte associati a vomito ripetuto e dolore addominale.

I pazienti (o i loro genitori, se si tratta di bambini) devono essere avvertiti di informare immediatamente il proprio medico qualora si verifichi uno qualsiasi dei segni soprariportati. Oltre ai controlli clinici dovrà essere intrapreso il controllo ematochimico immediato della funzionalità epatica.

#### - Rilevazione

La funzionalità epatica deve essere controllata prima dell'inizio della terapia e periodicamente durante i primi 6 mesi di terapia, specialmente nei pazienti a rischio. In caso di modifiche nei medicinali concomitanti (aumento della dose o aggiunte) che sono noti per avere un impatto sul fegato, si deve ricominciare il monitoraggio della funzionalità epatica in modo appropriato (vedere anche il paragrafo 4.5 sul rischio di danno epatico con salicilati, altri anticonvulsivanti incluso il cannabidiolo). Tra le analisi abituali, le più pertinenti sono quelle che riflettono la sintesi proteica, soprattutto il tempo di protrombina. La conferma di una percentuale di attività protrombinica particolarmente bassa, soprattutto se associata ad altri rilievi biologici anormali (significativa diminuzione del fibrinogeno e dei fattori della coagulazione; aumento dei livelli di bilirubina e delle transaminasi SGOT, SGPT, gamma-GT, lipasi, alfa-amilasi, glicemia) richiede l'interruzione della terapia con valproato. Come precauzione in caso essi siano assunti contemporaneamente, devono essere interrotti anche i salicilati, poiché metabolizzati per la stessa via.

Quattro settimane dopo l'inizio del trattamento, devono essere controllati i test di laboratorio dei parametri della coagulazione quali INR e PTT, SGOT, SGPT, bilirubina e amilasi.

Nei bambini che non presentano sintomi clinici anomali, la conta ematica, compresi trombociti, SGOT e SGPT deve essere controllata ad ogni visita.

## ***Pancreatiti***

Sono state segnalate molto raramente pancreatiti gravi che possono avere esito fatale. I bambini più piccoli sono particolarmente a rischio. Il rischio diminuisce con l'aumentare dell'età. Attacchi gravi, disturbi neurologici o politerapia anticonvulsivante possono essere fattori di rischio. L'insufficienza epatica concomitante a pancreatite aumenta il rischio di esito fatale. I pazienti che manifestano dolori addominali acuti devono essere immediatamente visitati da un medico. In caso di pancreatite, il valproato va sospeso.

## **PAZIENTI CON PATOLOGIA MITOCONDRIALE NOTA O SOSPETTA**

Valproato può scatenare o peggiorare i segni clinici di concomitanti malattie mitocondriali causate da mutazioni del DNA mitocondriale oltre che del gene nucleare codificante POLG. In particolare, nei pazienti con sindromi neurometaboliche ereditarie causate da mutazioni del gene per l'enzima mitocondriale polimerasi  $\gamma$  (POLG), per esempio la sindrome di Alpers-Huttenlocher, sono state segnalate con maggior frequenza insufficienza epatica acuta e decessi per epatopatie indotti da valproato.

Si devono sospettare disturbi associati al gene POLG in pazienti con una storia familiare o sintomi suggestivi di un disturbo di questo genere, compresi a titolo meramente esemplificativo encefalopatia inspiegata, epilessia refrattaria (focale, mioclonica), stato epilettico alla presentazione, ritardi dello sviluppo, regressione psicomotoria, neuropatia assonale sensitivo-motoria, miopatia, atassia cerebellare, oftalmoplegia o emicrania complicata con aura occipitale. Il test della mutazione POLG va effettuato in conformità con la pratica clinica attuale per la valutazione diagnostica di tali disturbi (cfr. il paragrafo 4.3).

### **Disturbi del ciclo dell'urea e rischio di iperammoniemia**

Qualora si sospetti un ciclo dell'urea alterato, prima del trattamento si deve valutare l'iperammoniemia, poiché con valproato è possibile un peggioramento (vedere paragrafi 4.3, 4.4 "Pazienti a rischio di ipocarnitinemia" e "Grave danno epatico" e 4.8).

Quindi se compaiono sintomi quali apatia, sonnolenza, vomito, ipotensione ed aumento della frequenza delle crisi convulsive, devono essere determinati i livelli sierici di ammoniaca e di acido valproico; se necessario la dose del medicinale deve essere ridotta. Se si sospetta una interruzione enzimatica del ciclo dell'urea, si deve determinare il livello sierico di ammoniaca prima di iniziare la terapia con medicinali contenenti acido valproico.

### **Pazienti a rischio di ipocarnitinemia**

La somministrazione di valproato può innescare la comparsa o il peggioramento di ipocarnitinemia che può provocare iperammoniemia (che può portare a encefalopatia iperammoniemica). Sono stati osservati altri sintomi come tossicità epatica, ipoglicemia ipochetotica, miopatia inclusa cardiomiopatia, rabdomiolisi, sindrome di Fanconi, principalmente in pazienti con fattori di rischio per ipocarnitinemia o ipocarnitinemia preesistente. I pazienti ad aumentato rischio di ipocarnitinemia sintomatica quando trattati con valproato includono pazienti con disordini metabolici, inclusi disturbi mitocondriali correlati alla carnitina (vedere anche paragrafo 4.4 "Pazienti con malattia mitocondriale nota o sospetta" e "Disturbi del ciclo dell'urea e rischio di iperammoniemia"), compromissione dell'assunzione nutrizionale di carnitina, pazienti di età inferiore ai 10 anni, uso concomitante di medicinali coniugati con pivalato o di altri antiepilettici.

I pazienti devono essere avvertiti di segnalare immediatamente qualsiasi segno di iperammoniemia come atassia, coscienza alterata, vomito. Si deve prendere in considerazione un supplemento di carnitina quando si osservano sintomi di ipocarnitinemia.

I pazienti con deficit primitivo sistemico di carnitina e corretti per ipocarnitinemia possono essere trattati con valproato solo se in questi pazienti i benefici del trattamento con valproato superano i rischi e non vi è alcuna alternativa terapeutica. In questi pazienti si deve implementare il monitoraggio della carnitina.

I pazienti con un deficit sottostante di carnitina palmitoiltransferasi (CPT) di tipo II devono essere avvertiti del maggiore rischio di rhabdmiolisi quando assumono valproato.

In questi pazienti si deve prendere in considerazione un supplemento di carnitina. Vedere anche i paragrafi 4.5, 4.8 e 4.9.

### PEGGIORAMENTO DELLE CONVULSIONI

Come con altri farmaci antiepilettici assumendo valproato alcuni pazienti, invece di un miglioramento, possono avere un peggioramento, reversibile, nella frequenza e nella gravità delle convulsioni (compreso lo stato epilettico) o manifestare l'insorgenza di nuovi tipi di convulsioni (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere avvertiti che, in caso di aggravamento delle convulsioni, devono consultare immediatamente il proprio medico.

### Reazioni avverse cutanee gravi ed angioedema

In associazione al trattamento con valproato sono state segnalate reazioni avverse cutanee gravi (SCAR), quali sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN) e reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), eritema multiforme e angioedema.

I pazienti devono essere informati sui segni e sintomi di manifestazioni cutanee gravi e monitorati attentamente. Nel caso in cui si osservino segni di SCAR o angioedema, è necessaria una valutazione tempestiva e il trattamento deve essere interrotto se viene confermata la diagnosi di SCAR o angioedema.

### **Precauzioni di impiego**

- Test di funzionalità epatica devono essere eseguiti prima dell'inizio della terapia (vedere paragrafo 4.3), e ripetuti periodicamente durante i primi 6 mesi, soprattutto nei pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4)

Come per la maggior parte dei farmaci antiepilettici si possono notare aumenti degli enzimi epatici, particolarmente all'inizio della terapia; essi sono transitori e isolati, non accompagnati da segni clinici.

In questi pazienti si raccomandano indagini di laboratorio più approfondite (compresa il tempo di protrombina), si può inoltre prendere in considerazione un aggiustamento della posologia e, se necessario, si devono ripetere le analisi.

- Nei bambini di età inferiore ai 3 anni la somministrazione di Depakin deve avvenire in monoterapia anche se il suo beneficio potenziale deve essere valutato prima dell'inizio del trattamento, in confronto al rischio di danno epatico o di pancreatite in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4 Grave danno epatico ed anche il paragrafo 4.5)

L'uso concomitante di salicilati deve essere evitato nei bambini al di sotto dei 3 anni di età

- per il rischio di epatotossicità (vedere anche paragrafo 4.5).
- Si raccomanda di eseguire le analisi del sangue (emocromo completo con conta delle piastrine, tempo di sanguinamento e prove di coagulazione) prima dell'inizio della terapia o prima di un intervento chirurgico e nel caso di ematomi o sanguinamenti spontanei (vedere paragrafo 4.8).
  - Nei pazienti con insufficienza renale o ipoproteinemia è necessario diminuire la posologia. Poiché il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche può indurre in errore, il dosaggio deve essere adattato in accordo al monitoraggio clinico (vedere paragrafo 5.2).  
Sebbene solo eccezionalmente siano state riscontrate malattie immunitarie durante l'uso di valproato, è bene considerare il potenziale beneficio del valproato rispetto al potenziale rischio in pazienti con lupus erythematosus sistemico.
  - Poiché sono stati segnalati dei casi eccezionali di pancreatite, pazienti con dolore addominale acuto devono venire immediatamente sottoposti a esame medico. In caso di pancreatite si deve interrompere la terapia con valproato.
  - I pazienti devono essere informati del rischio di aumento di peso all'inizio della terapia; per minimizzarlo devono essere adottate misure appropriate (vedere paragrafo 4.8).
  - Non si consiglia l'uso concomitante di acido valproico/sodio valproato e medicinali contenenti carbapenemi (vedere paragrafo 4.5).
  - Ematologia  
È opportuno monitorare la conta delle cellule ematiche, inclusi la conta delle piastrine, il tempo di sanguinamento e i test di coagulazione prima di iniziare la terapia, prima di un intervento chirurgico o odontoiatrico ed in caso di ematomi spontanei o emorragie (vedere paragrafo 4.8).  
In caso di assunzione concomitante di antagonisti della vitamina K, si raccomanda uno stretto monitoraggio dei valori INR.
  - Danni al midollo osseo  
I pazienti con precedente danno midollare osseo devono essere rigorosamente tenuti sotto controllo.

DEPAKIN granulato a rilascio modificato è in granuli sferici insapori e preferibilmente deve essere somministrato distribuito su cibi molli (yogurt, frutta cotta, formaggi freschi, ecc.) o bevande (succo d'arancia, ecc.) freddi o a temperatura ambiente.

DEPAKIN granulato a rilascio modificato non deve essere somministrato con cibi o bevande tiepidi o caldi (minestre, caffè, tè, ecc.).

DEPAKIN granulato a rilascio modificato non deve essere somministrato nel biberon perché può bloccare la tettarella.

Quando viene assunto con liquidi, si consiglia di sciacquare il bicchiere con una piccola quantità di acqua perché alcuni granuli possono rimanere attaccati al bicchiere.

Se si preferisce, il granulato può essere messo direttamente in bocca e deglutito con acqua o bevande fredde o a temperatura ambiente.

Il preparato deve essere deglutito immediatamente e non deve essere masticato. Non deve essere conservato per usi successivi.

Considerando il processo di rilascio e la natura degli eccipienti della formulazione, la matrice inerte dei granuli non viene assorbita dal tratto digestivo e viene eliminata con le feci dopo che il principio attivo viene rilasciato

### **Depakin contiene sodio**

- DEPAKIN 100 mg granulato a rilascio modificato contiene 9,22 mg di **sodio** per bustina equivalente a 0,46% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.
- DEPAKIN 250 mg granulato a rilascio modificato contiene 23,07 mg di **sodio** per bustina equivalente a 1,15% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.
- DEPAKIN 500 mg granulato a rilascio modificato contiene 46,08 mg di **sodio** per bustina equivalente a 2,30% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.
- DEPAKIN 750 mg granulato a rilascio modificato contiene 69,20 mg di **sodio** per bustina equivalente a 3,46% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.
- DEPAKIN 1000 mg granulato a rilascio modificato contiene 92,24 mg di **sodio** per bustina equivalente a 4,61% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

### Effetti del valproato su altri farmaci

- Neurolettici, anti-MAO, antidepressivi e benzodiazepine  
Il valproato può potenziare l'effetto di altri farmaci psicotropi come neurolettici, anti-MAO, antidepressivi e benzodiazepine; quindi si consiglia di eseguire un monitoraggio clinico e, quando necessario, un aggiustamento della dose.
- Clozapina  
Il trattamento concomitante di valproato e clozapina può aumentare il rischio di neutropenia e miocardite indotta da clozapina. Se è necessario l'uso concomitante di valproato con clozapina, è richiesto un attento monitoraggio per entrambi gli eventi.
- Fenobarbital  
Poiché il valproato aumenta le concentrazioni plasmatiche di fenobarbital (per inibizione del catabolismo epatico) può verificarsi sedazione soprattutto nei bambini. Si raccomanda quindi un monitoraggio clinico per i primi 15 giorni del trattamento combinato, con immediata riduzione delle dosi di fenobarbital in caso di sedazione, e eventuale controllo dei livelli plasmatici di fenobarbital.
- Primidone  
Il valproato aumenta i livelli plasmatici di primidone con potenziamento dei suoi effetti indesiderati (quali sedazione); questa interazione cessa con il trattamento a lungo termine. Si raccomanda il monitoraggio clinico specialmente all'inizio della terapia combinata con un aggiustamento della dose del primidone quando necessario.
- Fenitoina  
Inizialmente il valproato diminuisce la concentrazione plasmatica totale della fenitoina aumentandone però la frazione libera, con possibili sintomi di sovradosaggio (l'acido valproico sposta la fenitoina dai suoi siti di legame proteico e rallenta il suo catabolismo

epatico). Si raccomanda pertanto il monitoraggio clinico; in caso di dosaggio plasmatico della fenitoina si deve tenere in considerazione soprattutto la frazione libera. Successivamente, in seguito a trattamento cronico, le concentrazioni di fenitoina tornano ai valori iniziali pre-valproato.

- Carbamazepina

È stata segnalata tossicità a livello clinico quando il valproato viene somministrato con carbamazepina, in quanto il valproato può potenziare l'effetto tossico della carbamazepina. Si raccomanda un monitoraggio clinico specialmente all'inizio della terapia di associazione con adattamento della dose, quando necessario.

- Lamotrigina

Depakin riduce il metabolismo della lamotrigina e ne aumenta l'emivita media di quasi 2 volte. Questa interazione può portare ad un aumento della tossicità della lamotrigina, in particolare gravi eruzioni cutanee. Quindi si raccomanda un monitoraggio clinico e, quando necessario è opportuno diminuire la dose di lamotrigina.

- Etosuccimide

Il valproato può causare aumento delle concentrazioni plasmatiche della etosuccimide.

- Zidovudina

Il valproato può aumentare la concentrazione plasmatica di zidovudina portando ad un incremento della tossicità di zidovudina.

- Felbamato

L'acido valproico può diminuire la clearance media del felbamato fino al 16%.

- Olanzapina

L'acido valproico può diminuire la concentrazione plasmatica dell'olanzapina.

- Rufinamide

L'acido valproico può indurre un aumento del livello plasmatico della rufinamide. Questo aumento è correlato alla concentrazione dell'acido valproico. Prestare attenzione in particolare nei bambini, poiché in questa popolazione l'effetto è maggiore.

- Propofol

L'acido valproico può indurre un aumento del livello ematico del propofol. Si deve prendere in considerazione una riduzione della dose del propofol quando somministrato in concomitanza a valproato.

- Nimodipina

Nei pazienti trattati contemporaneamente con sodio valproato e nimodipina, l'esposizione a nimodipina può aumentare del 50%. Pertanto in caso di ipotensione la dose di nimodipina deve essere ridotta.

#### Effetti di altri farmaci sul valproato

Gli antiepilettici con effetto di induzione enzimatica (in particolare fenitoina, fenobarbital e carbamazepina) diminuiscono le concentrazioni sieriche di acido valproico. In caso di terapia combinata le dosi vanno aggiustate in base ai livelli ematici.

D'altra parte l'associazione di felbamato e valproato diminuisce la clearance dell'acido valproico dal 22% al 50% e di conseguenza aumenta la concentrazione plasmatica di acido valproico. Si deve quindi monitorare il tasso plasmatico del valproato.

I livelli dei metaboliti dell'acido valproico possono aumentare in caso di utilizzo concomitante con fenitoina o fenobarbital. Quindi segni e sintomi di iperammoniemia devono essere

attentamente monitorati nei pazienti trattati con questi due farmaci.

La meflochina aumenta il metabolismo dell'acido valproico ed ha effetto convulsivante; quindi nei casi di terapia combinata possono verificarsi attacchi epilettici.

In caso di uso concomitante di valproato e di sostanze che si legano altamente alle proteine (acido acetilsalicilico), possono aumentare i livelli sierici liberi di acido valproico.

I medicinali contenenti acido valproico non devono essere somministrati in concomitanza con l'acido acetilsalicilico per trattare febbre e dolore, in modo particolare nei neonati e nei bambini.

Un attento monitoraggio del tempo di protrombina deve essere effettuato in caso di uso concomitante di fattori anticoagulanti vitamina K dipendenti.

I livelli sierici di acido valproico possono aumentare (per effetto di un metabolismo epatico ridotto) in caso di uso concomitante di cimetidina o eritromicina e fluoxetina. Ci sono però anche state segnalazioni di casi in cui la concentrazione sierica di acido valproico è stato abbassato a seguito di assunzione concomitante di fluoxetina.

- Medicinali contenenti carbapenemi

In caso di somministrazione concomitante con medicinali contenenti carbapenemi è stata segnalata una diminuzione dei livelli ematici di acido valproico, che si è evidenziata con una riduzione del 60-100% di tali livelli ematici in circa due giorni. Per la rapida insorgenza e per la notevole diminuzione, non si considera fattibile la somministrazione concomitante di medicinali contenenti carbapenemi in pazienti stabilizzati con acido valproico e pertanto deve essere evitata (vedere paragrafo 4.4).

La rifampicina può diminuire i livelli plasmatici di acido valproico portando all'interruzione dell'effetto terapeutico. Quindi può essere necessario, in caso di co-somministrazione con rifampicina, un aggiustamento della dose del valproato.

**Inibitori della proteasi**

In caso di co-somministrazione gli inibitori della proteasi, come il lopinavir e il ritonavir, diminuiscono il livello plasmatico del valproato.

**Colestiramina**

In caso di co-somministrazione la colestiramina può portare ad una diminuzione del livello plasmatico del valproato.

**Metamizolo**

Il metamizolo può ridurre i livelli sierici di valproato quando somministrato in concomitanza, questo può comportare una potenziale diminuzione dell'efficacia clinica del valproato. I medici prescrittori devono monitorare la risposta clinica (controllo delle convulsioni o controllo dell'umore) e prendere in considerazione il monitoraggio dei livelli sierici di valproato, come appropriato.

**Metotressato**

Alcuni casi clinici descrivono una diminuzione significativa dei livelli sierici di valproato, con insorgenza di crisi convulsive, dopo somministrazione di metotressato.

I medici prescrittori devono monitorare la risposta clinica (controllo della crisi convulsiva o controllo dell'umore) e prendere in considerazione il monitoraggio dei livelli sierici di

valproato, come appropriato.

### Altre interazioni

#### Rischio di danno epatico

Si deve evitare l'uso concomitante di salicilati nei bambini di età inferiore a 3 anni per il rischio di tossicità epatica (vedere paragrafo 4.4).

L'uso concomitante di valproato e di terapia anticonvulsivante multipla aumenta il rischio di danno epatico, specialmente nei bambini piccoli (vedere paragrafo 4.4).

L'uso concomitante con cannabidiolo aumenta l'incidenza dell'incremento delle transaminasi. In studi clinici su pazienti di tutte le età che ricevevano in concomitanza cannabidiolo a dosi tra 10 e 25 mg/kg e valproato, nel 19% dei pazienti sono stati riportati aumenti dell'alanina aminotransferasi (ALT) 3 volte superiori al limite superiore della norma. Si deve effettuare un appropriato monitoraggio della funzionalità epatica quando il valproato è usato in concomitanza con altri anticonvulsivanti con potenziale epatotossicità, incluso il cannabidiolo, e si deve prendere in considerazione la riduzione della dose o l'interruzione del trattamento, in caso di anomalie significative dei parametri epatici (vedere paragrafo 4.4).

#### Medicinali coniugati con pivalato

La somministrazione concomitante di valproato e di medicinali coniugati con pivalato (come cefditoren pivoxil, adefovir dipivoxil, pivmecillinam e pivampicillina) deve essere evitata a causa dell'aumento del rischio di deplezione di carnitina (vedere paragrafo 4.4 "Pazienti a rischio di ipocarnitinemia"). I pazienti nei quali la somministrazione concomitante non può essere evitata devono essere attentamente monitorati per segni e sintomi di ipocarnitinemia.

La somministrazione concomitante di valproato e topiramato o acetazolamide è stata associata all'insorgenza di encefalopatia e/o iperammoniemia. I pazienti trattati con questi due farmaci devono essere monitorati con particolare attenzione per segni e sintomi di encefalopatia iperammoniemica.

#### Prodotti contenenti estrogeni, inclusi contraccettivi ormonali contenenti estrogeni

Gli estrogeni sono induttori delle isoforme UDP-glucuronosiltransferasi (UGT) coinvolte nella glucuronidazione del valproato e possono aumentare la clearance del valproato, che potrebbe portare ad una diminuzione della concentrazione sierica del valproato e potenzialmente della sua efficacia (vedere paragrafo 4.4). Prendere in considerazione il monitoraggio dei livelli sierici del valproato.

Al contrario il valproato non ha un effetto di induzione enzimatica; di conseguenza non riduce l'efficacia degli estrogeni in caso di contraccettione ormonale.

L'assunzione concomitante di cibo non influenza in modo significativo la biodisponibilità di sodio valproato quando viene somministrato come Depakin granulato a rilascio modificato.

Nei volontari sani il valproato ha spostato il diazepam dai suoi siti di legame con l'albumina plasmatica e ne ha inibito il metabolismo. Nella terapia combinata la concentrazione di diazepam libero può risultare aumentata, mentre la clearance plasmatica e il volume di

distribuzione della frazione libera del diazepam possono essere ridotti (rispettivamente del 25% e del 20%). L'emivita, comunque, rimane invariata.

In soggetti sani il trattamento concomitante con valproato e lorazepam ha determinato una riduzione della clearance plasmatica del lorazepam di oltre il 40%.

In seguito ad un trattamento combinato di acido valproico e clonazepam si è verificato uno stato di assenza in pazienti con anamnesi di epilessia con crisi di assenza.

In seguito a trattamento concomitante con acido valproico, sertralina e risperidone, in una paziente affetta da disturbo schizoaffective è insorta catatonia.

- Quetiapina

La somministrazione concomitante di valproato e quetiapina può aumentare il rischio di neutropenia/leucopenia.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza e donne in età fertile

###### Trattamento dell'epilessia

- Il valproato è controindicato durante la gravidanza, a meno che non vi sia un trattamento alternativo adeguato
- Il valproato è controindicato nelle donne in età fertile, eccetto in presenza dei requisiti previsti dal programma di prevenzione delle gravidanze (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)

###### Trattamento del disturbo bipolare

- Il valproato è controindicato durante la gravidanza
- Il valproato è controindicato nelle donne in età fertile, eccetto in presenza dei requisiti previsti dal programma di prevenzione delle gravidanze (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)

##### 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*

Una meta-analisi (che includeva registri e studi di coorte) ha dimostrato che circa l'11% dei

figli di donne epilettiche esposte a valproato in monoterapia in gravidanza ha avuto malformazioni congenite maggiori. Questo è maggiore del rischio di malformazioni maggiori nella popolazione generale (circa il 2-3%). Il rischio di malformazioni congenite maggiori nei bambini dopo esposizione in utero alla politerapia con farmaci antiepilettici, valproato incluso, è superiore a quello della politerapia con farmaci antiepilettici che non include il valproato. Questo rischio è dose-dipendente nella monoterapia con valproato, e i dati disponibili suggeriscono che è dose-dipendente nella politerapia con valproato. Tuttavia non può essere stabilita una dose soglia al di sotto della quale non esiste alcun rischio.

I dati disponibili dimostrano un'accresciuta incidenza di malformazioni maggiori e minori. I tipi di malformazioni più comuni includono difetti del tubo neurale, dismorfismo facciale, labiopalatoschisi, craniostenosi, difetti cardiaci, renali e urogenitali, difetti a carico degli arti (inclusa l'aplasia bilaterale del radio) e anomalie multiple a carico dei vari sistemi dell'organismo.

L'esposizione in utero al valproato può anche portare a compromissione dell'udito o a sordità dovute a malformazioni dell'orecchio e/o del naso (effetto secondario) e/o a tossicità diretta sulla funzionalità uditiva. I casi descrivono sia la sordità unilaterale e bilaterale che la compromissione uditiva.

Non sono stati segnalati gli esiti per tutti i casi. Quando gli esiti sono stati segnalati, la maggior parte dei casi non si era risolta.

L'esposizione in utero al valproato può provocare malformazioni oculari (inclusi colobomi e microftalmo) che sono state segnalate insieme ad altre malformazioni congenite. Queste malformazioni oculari possono influenzare la vista.

#### *Disturbi del neurosviluppo da esposizione in utero*

I dati hanno dimostrato che l'esposizione a valproato in utero può avere effetti avversi sullo sviluppo mentale e fisico dei bambini esposti. Il rischio dei disturbi dello sviluppo neurologico (incluso quello dell'autismo) sembra dipendere dalla dose quando il valproato è usato in monoterapia, ma in base ai dati disponibili, non può essere stabilita una dose soglia al di sotto della quale non esiste alcun rischio. Quando il valproato viene somministrato in politerapia con altri farmaci antiepilettici durante la gravidanza, i rischi di disturbi dello sviluppo neurologico nella prole sono anche significativamente aumentati rispetto a quelli nei bambini della popolazione generale o nati da madri epilettiche non trattate. Il preciso periodo di gestazione a rischio per tali effetti non è certo e la possibilità di rischio nell'intero corso della gravidanza non può essere esclusa.

Quando il valproato viene somministrato in monoterapia, gli studi su bambini in età prescolare esposti in utero a valproato dimostrano che fino al 30-40% manifesta ritardi nella fase iniziale dello sviluppo, ad esempio parlare e camminare in ritardo, minori capacità intellettive, scarse capacità di linguaggio (parlare e comprendere) e problemi di memoria.

Il quoziente intellettivo (QI) misurato nei bambini in età scolare (6 anni) con anamnesi di esposizione a valproato in utero era in media inferiore di 7-10 punti rispetto a quello dei bambini esposti ad altri antiepilettici. Sebbene non possa essere escluso il ruolo dei fattori confondenti, vi sono evidenze nei bambini esposti al valproato che il rischio di compromissione intellettiva possa essere indipendente dal QI materno.

Esistono dati limitati sugli esiti a lungo termine.

I dati disponibili provenienti da uno studio basato sulla popolazione dimostrano che i bambini esposti al valproato in utero sono a maggior rischio di sviluppare disturbi dello spettro autistico (3 volte circa) e di autismo infantile (5 volte circa) rispetto alla popolazione non esposta dello studio.

I dati disponibili provenienti da un altro studio basato sulla popolazione dimostrano che i bambini esposti al valproato in utero sono a maggiore rischio di sviluppare il disturbo da deficit di attenzione e iperattività (attention deficit/hyperactivity disorder, ADHD) (circa 1,5 volte) rispetto alla popolazione non esposta dello studio.

#### *Se una donna pianifica una gravidanza*

Per l'indicazione epilessia, se una donna pianifica una gravidanza, uno specialista esperto nella gestione dell'epilessia deve rivalutare la terapia con valproato e prendere in considerazione opzioni terapeutiche alternative. Deve essere messo in atto ogni sforzo per passare ad un trattamento alternativo adeguato prima del concepimento e prima di interrompere la contraccezione (vedere paragrafo 4.4). 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, se una donna pianifica una gravidanza, si deve consultare uno specialista esperto nella gestione del disturbo bipolare e il trattamento con valproato deve essere interrotto e, se necessario, sostituito con un trattamento alternativo prima del concepimento e prima e di interrompere la contraccezione.

#### *Donne in gravidanza*

Il valproato è controindicato in gravidanza come trattamento per il disturbo bipolare. Il valproato è controindicato in gravidanza come trattamento per l'epilessia, eccetto il caso in cui non vi sia un trattamento alternativo adeguato (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Se una donna che assume valproato rimane incinta, deve essere immediatamente indirizzata ad uno specialista, per prendere in considerazione opzioni di trattamento alternative. Durante la gravidanza, attacchi tonico-clonici e stato epilettico con ipossia della madre possono comportare un particolare rischio di decesso per la madre e per il feto.

Qualora in circostanze eccezionali, nonostante i rischi noti del valproato in gravidanza e dopo un'attenta valutazione dei trattamenti alternativi, una donna incinta debba assumere il valproato per l'epilessia, si raccomanda di:

- Utilizzare la dose efficace minima e suddividere la dose giornaliera di valproato in diverse piccole dosi da assumere nel corso della giornata. L'uso di una formulazione a rilascio prolungato può essere preferibile rispetto ad altre formulazioni, per evitare alti picchi di concentrazioni plasmatiche (vedere paragrafo 4.2). La dose giornaliera deve essere data in diverse piccole dosi durante tutta la giornata nelle donne che potrebbero restare incinte e certamente tra il giorno 20 e 40 dopo il concepimento. Inoltre, le concentrazioni plasmatiche devono essere regolarmente monitorate, considerando la possibilità di fluttuazioni considerevoli che si possono verificare durante la gravidanza anche con una dose costante.

Tutte le pazienti con gravidanza esposta al valproato, e i loro compagni, devono essere

indirizzati ad uno specialista prenatale per una valutazione e una consulenza in merito alla gravidanza esposta. Per individuare la possibile presenza di difetti del tubo neurale o di altre malformazioni, si deve effettuare un monitoraggio prenatale specialistico. L'integrazione di folati prima della gravidanza può ridurre il rischio di difetti del tubo neurale, che possono verificarsi in tutte le gravidanze. Tuttavia, i dati disponibili non suggeriscono che prevenga difetti alla nascita o malformazioni dovute all'esposizione al valproato.

#### *Bambine, ragazze e donne in età fertile*

##### Prodotti contenenti estrogeni

I prodotti contenenti estrogeni, inclusi contraccettivi ormonali contenenti estrogeni, possono aumentare la clearance del valproato, comportando una diminuzione della concentrazione sierica di valproato e potenzialmente della sua efficacia (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

#### Rischi per il neonato

- Molto raramente, sono stati segnalati casi di sindrome emorragica in neonati le cui madri hanno assunto valproato in gravidanza. Tale sindrome emorragica è correlata a trombocitopenia, ipofibrinogenemia e/o a una riduzione di altri fattori della coagulazione. È stata segnalata anche afibrinogenemia che potrebbe essere fatale. Tuttavia, questa sindrome deve essere distinta dalla diminuzione dei fattori della vitamina K indotta da fenobarbital e induttori enzimatici. Di conseguenza, occorre esaminare nei neonati la conta piastrinica, il livello di fibrinogeno plasmatico, i test di coagulazione e i fattori della coagulazione.
- Sono stati segnalati casi di ipoglicemia in neonati le cui madri hanno assunto valproato nel terzo trimestre di gravidanza.
- Sono stati segnalati casi di ipotiroidismo in neonati le cui madri hanno assunto valproato durante la gravidanza.
- Può insorgere sindrome da astinenza (ad es., in particolare, agitazione, irritabilità, ipereccitabilità, nervosismo, ipercinesia, disturbi della tonicità, tremore, convulsioni e disturbi alimentari) in neonati le cui madri hanno assunto valproato nell'ultimo trimestre di gravidanza.

Il trattamento con acido valproico durante la gravidanza non dovrebbe essere interrotto senza consultare il medico, così come qualsiasi interruzione brusca del trattamento o una riduzione incontrollata della dose. Questo potrebbe portare a crisi epilettiche nella donna incinta, che potrebbero recare pregiudizio alla madre e / o al nascituro.

#### 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 o del disturbo bipolare se appropriato.

#### **Allattamento**

Il valproato viene escreto nel latte umano con una concentrazione che va dall'1% al 10% dei livelli sierici materni. Nei neonati allattati al seno di donne trattate sono stati osservati disturbi ematologici (vedere paragrafo 4.8).

Occorre decidere se interrompere l'allattamento al seno o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Depakin tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

#### **Fertilità**

Sono stati segnalati amenorrea, ovaio policistico e livelli aumentati di testosterone nelle donne che utilizzano valproato (vedere paragrafo 4.8). La somministrazione di valproato può inoltre compromettere la fertilità negli uomini (vedere paragrafo 4.8). Le disfunzioni della fertilità sono in alcuni casi reversibili almeno nei 3 mesi dopo l'interruzione del trattamento. Un numero limitato di segnalazioni di casi suggerisce che una forte riduzione della dose può migliorare la funzione della fertilità. Tuttavia, in alcuni altri casi, non era nota la reversibilità dell'infertilità maschile.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

In caso di somministrazione contemporanea con barbiturici o altri farmaci ad attività depressiva del sistema nervoso centrale si possono riscontrare, in alcuni soggetti, manifestazioni di astenia, sonnolenza, o confusione, che possono così alterare la risposta alla capacità di guidare un veicolo, utilizzare macchinari o svolgere attività connesse con il rischio di caduta o incidente, la capacità è alterata a prescindere dalla malattia di base. Le stesse manifestazioni si possono osservare dopo assunzione di bevande alcoliche. Di ciò devono essere avvertiti quei soggetti che durante il trattamento potrebbero condurre veicoli o attendere a operazioni richiedenti integrità del grado di vigilanza.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Molto comune:	$\geq 1/10$
Comune:	$\geq 1/100, < 1/10$
Non comune:	$\geq 1/1000, < 1/100$
Raro:	$\geq 1/10000, < 1/1000$
Molto raro:	$< 1/10000$
Non nota:	La frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

- Patologie congenite, familiari e genetiche  
Malformazioni congenite e disturbi dello sviluppo (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.6).
- Patologie epatobiliari  
Comune: può verificarsi disfunzione epatica grave (talvolta fatale), è dose-indipendente. Nei bambini, in particolare in terapia di combinazione con altri antiepilettici, il rischio di danno epatico è notevolmente aumentata (vedere paragrafo 4.4).
- Patologie gastrointestinali  
Molto comune: nausea.  
Comune: vomito, disturbi gengivali (principalmente iperplasia gengivale), stomatite, dolori alla parte superiore dell'addome, diarrea si verificano frequentemente in alcuni pazienti all'inizio del trattamento, ma generalmente scompaiono dopo qualche giorno senza interrompere il trattamento.  
Non comuni: ipersalivazione, pancreatite, talvolta letale (vedere paragrafo 4.4).
- Patologie endocrine  
Non comune: sindrome da Inappropriata Secrezione di ADH (SIADH), iperandrogenismo (irsutismo, virilismo, acne, alopecia maschile e/o aumento degli ormoni androgeni).  
Raro: ipotiroidismo (vedere paragrafo 4.6).

- Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: iponatriemia, aumento di peso dose-dipendente o perdita di peso, aumento dell'appetito e perdita di appetito.

L'aumento di peso deve essere attentamente monitorato poiché è un fattore di rischio per la sindrome dell'ovaio policistico (vedere paragrafo 4.4).

In uno studio clinico con 75 bambini, una ridotta attività biotinidasi è stata osservata durante il trattamento con medicinali contenenti acido valproico. Ci sono state anche segnalazioni di carenza di biotina.

Raro: iperammoniemia, obesità.

Può presentarsi una moderata iperammoniemia isolata, senza alterazione dei test di funzionalità epatica e ciò non deve essere causa di interruzione del trattamento. Tuttavia in corso di monoterapia o di politerapia (fenobarbitale, carbamazepina, fenitoina, topiramato) si può avere una sindrome acuta di encefalopatia iperammoniemica, con normale funzione epatica ed assenza di citolisi. La sindrome encefalopatica iperammoniemica indotta dal valproato si manifesta in forma acuta ed è caratterizzata da perdita della coscienza, stupore, debolezza muscolare (ipotensione muscolare), disturbi motori (discinesia choreoid), gravi mutamenti generalizzati nel EEG e segni neurologici focali e generali con incremento della frequenza degli attacchi epilettici. Può comparire dopo alcuni giorni o alcune settimane dall'inizio della terapia e regredisce con la sospensione del valproato. L'encefalopatia non è dose-correlata, e i cambiamenti dell'EEG sono caratterizzati da comparsa di onde lente e incremento delle scariche epilettiche (vedere paragrafi 4.3 e 4.4 "Pazienti con malattia mitocondriale nota o sospetta" e "Disturbi del ciclo dell'urea e rischio di iperammoniemia" e "Pazienti a rischio di ipocarnitinemia").

Non nota: ipocarnitinemia (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

- Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)

Raro: sindrome mielodisplastica.

- Patologie del sistema nervoso

Molto comune: tremore.

Comune: parestesie dose-dipendente, disturbi extrapiramidali, (incapacità di stare fermi, rigidità, tremori, movimenti lenti, movimenti involontari, contrazioni muscolari), stupore, tremore posturale, sonnolenza, convulsioni, memoria insufficiente, mal di testa, nistagmo, capogiri (dopo iniezione endovenosa, entro pochi minuti possono presentarsi capogiri che generalmente si risolvono in modo spontaneo entro pochi minuti).

Non comune: spasticità, atassia, in particolare all'inizio del trattamento, coma, encefalopatia, letargia, parkinsonismo reversibile, peggioramento delle convulsioni (vedere paragrafo 4.4).

Raro: demenza reversibile associata ad atrofia cerebrale reversibile, disturbi cognitivi, stati confusionali. Stato stuporoso e letargia che qualche volta hanno portato a coma transitorio (encefalopatia); erano casi isolati o associati con un aumento dell'incidenza di attacchi epilettici durante la terapia e sono regrediti con l'interruzione del trattamento o con la diminuzione della dose. Questi casi sono stati segnalati principalmente durante la terapia combinata (in particolare con fenobarbital o topiramato) o dopo un brusco

aumento delle dosi di valproato.

È stata segnalata sedazione.

Diplopia.

- Disturbi psichiatrici

Comune: stato confusionale, allucinazioni, aggressività\*, agitazione\*, disturbi dell'attenzione\*.

Non comune: irritabilità, iperattività e confusione, in particolare all'inizio del trattamento (occasionalmente aggressività, disturbi comportamentali).

Raro: comportamento anomalo\*, iperattività psicomotoria\*, disturbi nell'apprendimento\*

\* Questi effetti indesiderati sono stati osservati principalmente nei bambini.

- Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune: anemia, trombocitopenia,

Non comune: neutropenia, leucopenia o pancitopenia, ipoplasia dei globuli rossi. Edema periferico, sanguinamento.

Raro: insufficienza midollare inclusa aplasia midollare pura a carico dei globuli rossi.

Agranulocitosi. Anemia macrocitica, macrocitosi.

- Esami diagnostici

Raro: diminuzione dei fattori della coagulazione (almeno uno), carenza del fattore VIII (fattore von Willebrand), test della coagulazione anomali (come prolungamento del tempo di protrombina, prolungamento del tempo di tromboplastina parziale attivato, prolungamento del tempo di trombina, INR prolungato) (vedere paragrafo anche 4.4 e 4.6).

Sono stati segnalati casi isolati di riduzione del fibrinogeno.

Carenza di biotina/biotinidasi.

Non nota: anomalia acquisita di Pelger-Huet\*

\*L'anomalia acquisita di Pelger-Huet è stata segnalata in casi con e senza sindrome mielodisplastica.

- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: ipersensibilità, alopecia transitoria e (o) dose-correlata, disturbi alle unghie e al letto ungueale.

Non comune: angioedema, eruzione cutanea, alterazioni dei capelli (come struttura anomala dei capelli, cambi nel colore dei capelli, crescita anomala dei capelli).

Raro: necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme. Eruzione cutanea da Farmaci con Eosinofilia e Sintomi Sistemici (DRESS), reazioni allergiche.

Non nota: iperpigmentazione.

- Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Elevati livelli di testosterone. Sono stati segnalati casi di frequenza dell'ovaio policistico in pazienti che hanno avuto un significativo aumento di peso.

Comune: dismenorrea.  
Non comune: amenorrea.  
Raro: infertilità maschile (vedere paragrafo 4.6).

- Patologie vascolari

Comune: emorragia (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)  
Non comune: vasculiti.

- Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: ipotermia

- Patologie dell'orecchio e del labirinto

Comune: sordità, tinnito.

- Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: versamento pleurico (eosinofilo).

- Patologie renali e urinarie

Comune: Incontinenza urinaria

Non comune: insufficienza renale

Raro: enuresi, nefrite tubulo-interstiziale, sindrome di Fanconi reversibile, il meccanismo di azione non è ancora chiaro.

- Disturbi del sistema immunitario

Raro: Lupus eritematoso sistemico, rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.4).

- Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Ci sono state segnalazioni di diminuzione della densità minerale ossea, osteopenia, osteoporosi e fratture nei pazienti in terapia a lungo termine con Depakin. Il meccanismo con cui Depakin influenza il metabolismo delle ossa rimane poco chiaro.

Per quanto riguarda gli effetti indesiderati relativi al S.N.C. e il possibile rischio teratogeno, questi potrebbero avere un'incidenza minore rispetto a quelli che si presentano dopo somministrazione di Depakin. Infatti DEPAKIN granulato a rilascio modificato ha un profilo plasmatico più regolare, con minori fluttuazioni delle concentrazioni di acido valproico per riduzione dei livelli dei picchi ( $C_{max}$ ) e con livelli di "cavo" immodificati.

#### *Popolazione pediatrica*

Il profilo di sicurezza del valproato nella popolazione pediatrica è paragonabile a quello degli adulti, ma alcuni effetti indesiderati sono più gravi o sono osservati principalmente nella popolazione pediatrica. Esiste un rischio particolare di grave danno al fegato nei neonati e nei bambini piccoli, specialmente di età inferiore ai 3 anni. I bambini piccoli sono particolarmente a rischio anche di pancreatite. Questi rischi diminuiscono con l'aumentare dell'età (vedere

paragrafo 4.4). Disturbi psichiatrici come aggressività, agitazione, disturbi dell'attenzione, comportamento anomalo, iperattività psicomotoria e disturbi dell'apprendimento sono principalmente osservati nella popolazione pediatrica.

#### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

### **4.9 Sovradosaggio**

#### Segni e sintomi

Ai livelli sierici terapeutici (50–100 µg/ml), l'acido valproico ha una tossicità relativamente bassa. Molto raramente, intossicazione acuta da acido valproico a livelli sierici superiori a 100 µg/ml si è verificato negli adulti e nei bambini.

I segni di massivo sovradosaggio acuto generalmente comprendono coma con ipotonia muscolare, iporeflessia, miosi, compromissione della funzione respiratoria, acidosi metabolica, ipotensione, disturbi cardiovascolari, collasso/shock circolatorio e ipernatremia. La presenza di sodio nella formulazione del valproato può portare a ipernatremia, quando assunto in overdose.

In entrambi, adulti e bambini, alti livelli sierici causano anomali disturbi neurologici, come ad esempio una maggiore tendenza a crisi epilettiche e cambiamenti comportamentali.

In seguito a sovradosaggio massivo si sono verificati dei decessi, tuttavia la prognosi delle intossicazioni è generalmente favorevole.

I sintomi comunque possono essere variabili e attacchi epilettici sono stati segnalati in presenza di livelli plasmatici molto elevati.

Sono stati segnalati casi di ipertensione intracranica collegata a edema cerebrale.

#### Trattamento

Nessun antidoto specifico è noto.

La gestione clinica del sovradosaggio deve quindi essere limitato a misure di carattere generale volte a eliminazione delle tossine e al supporto delle funzioni vitali.

Le misure da intraprendere a livello ospedaliero devono essere sintomatiche: lavanda gastrica, che può essere utile fino a 10-12 ore dopo l'ingestione; monitoraggio cardiaco e respiratorio. Il naloxone è stato utilizzato con successo in pochi casi isolati. In caso di massivo sovradosaggio, sono state utilizzate con successo l'emodialisi e l'emoperfusione.

In caso di sovradosaggio di valproato con conseguente iperammoniemia, la carnitina può essere somministrata per via endovenosa per tentare di normalizzare i livelli di ammoniemia.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antiepilettici derivati degli acidi grassi Codice ATC: N03AG01

Il valproato esercita il suo effetto soprattutto sul sistema nervoso centrale.

Studi farmacologici sugli animali hanno dimostrato che ha proprietà anticonvulsivanti in vari modelli di epilessia sperimentale (attacchi generalizzati e parziali).

Anche nell'uomo ha dimostrato un'attività antiepilettica in vari tipi di epilessia e antimaniacale.

Il suo principale meccanismo d'azione sembra collegato ad un rafforzamento della via gabaergica.

Si è evidenziato che il valproato di sodio è in grado di stimolare la replicazione del virus HIV-1 in alcuni studi effettuati in vitro; tuttavia questo effetto è modesto, incostante, non correlato con la dose e non segnalato nei pazienti.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Sodio valproato

#### *Assorbimento*

La biodisponibilità del sodio valproato è prossima al 100% dopo somministrazione orale o e.v.

#### *Distribuzione*

Il volume di distribuzione si limita soprattutto al sangue e al liquido extracellulare di rapido scambio.

La concentrazione di acido valproico nel liquido cerebrospinale è vicina alla concentrazione plasmatica libera.

#### *Passaggio transplacentare (vedere paragrafo 4.6).*

Il valproato attraversa la barriera placentare sia nella specie animale che in quella umana:

- nella specie animale il valproato attraversa la placenta in misura simile a quella dell'uomo.
- nell'uomo diverse pubblicazioni hanno valutato la concentrazione di valproato nel cordone ombelicale dei neonati al momento del parto. La concentrazione sierica di valproato nel cordone ombelicale, che rappresenta quella dei feti, era simile o leggermente superiore a quella delle madri.

Somministrato durante l'allattamento il valproato viene escreto nel latte materno a concentrazioni molto basse (tra l'1 e il 10% della concentrazione sierica totale).

Lo steady-state della concentrazione plasmatica si raggiunge rapidamente (3-4 giorni) dopo somministrazione orale; con la forma e.v. lo steady-state della concentrazione plasmatica si può raggiungere in pochi minuti e mantenere con un'infusione e.v.

#### *Biotrasformazione/Eliminazione*

Il legame proteico è molto elevato, è dose dipendente e saturabile.

La molecola di valproato può essere dializzata, ma viene escreta soltanto la forma libera (circa il 10%).

Diversamente dalla maggior parte degli altri antiepilettici il sodio valproato non accelera la propria degradazione, né quella di altri agenti quali gli estroprogestinici. Ciò è dovuto all'assenza dell'effetto enzima-induttore che coinvolge il citocromo P 450.

L'emivita è di circa 8 - 20 ore. Nei bambini è generalmente più breve.

Il sodio valproato è soprattutto escreto nelle urine in seguito a metabolizzazione per glucurono-coniugazione e beta-ossidazione

La via di biotrasformazione principale del valproato è la glucuronidazione (circa 40%), principalmente attraverso UGT1A6, UGT1A9 UGT2B7.

#### **DEPAKIN granulato a rilascio modificato**

DEPAKIN granulato a rilascio modificato è la forma a rilascio modificato di DEPAKIN. Confrontato con la forma a rilascio immediato di DEPAKIN è caratterizzato a dosi equivalenti da:

- biodisponibilità simile
- $C_{max}$  più bassa (diminuzione di circa il 25%),
- un plateau relativamente stabile tra 4 e 14 ore dopo la somministrazione.

Come risultato di questo livellamento dei picchi, le concentrazioni di acido valproico sono più regolari e hanno una distribuzione nictemerale più omogenea: dopo somministrazione due volte al giorno di una stessa dose, il range delle fluttuazioni plasmatiche si riduce approssimativamente della metà.

Il picco plasmatico si raggiunge circa 7 ore dopo la somministrazione, con un'emivita di eliminazione tra 13 e 16 ore.

Il profilo farmacocinetico non è influenzato dall'assunzione del farmaco con il cibo.

#### *Pazienti pediatrici*

Sopra ai 10 anni, i bambini e gli adolescenti hanno clearance del valproato simili a quelle riportate negli adulti. Nei pazienti pediatrici di età inferiore ai 10 anni, la clearance sistemica del valproato varia con l'età. Nei neonati e nei bambini fino a 2 mesi di età, la clearance del valproato è ridotta rispetto a quella degli adulti ed è minima subito dopo la nascita. In una revisione della letteratura scientifica, l'emivita del valproato nei bambini di età inferiore a due mesi ha mostrato una considerevole variabilità che va da 1 a 67 ore. Nei bambini di età compresa tra 2 e 10 anni, la clearance del valproato è del 50% superiore rispetto a quella degli adulti.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Il valproato non era né mutageno nei batteri, né nel saggio del linfoma del topo in vitro e non ha indotto la riparazione del DNA nelle colture primarie di epatociti di ratto. Tuttavia, in vivo a dosi teratogene, sono stati ottenuti risultati contraddittori a seconda della via di somministrazione. Dopo somministrazione orale, la via prevalente nell'uomo, il valproato non ha indotto aberrazioni cromosomiche nel midollo osseo di ratto o effetti letali dominanti nei topi. L'iniezione intraperitoneale di valproato ha aumentato le rotture del filamento di DNA e il danno cromosomico nei roditori. Inoltre in studi pubblicati sono stati segnalati aumenti degli scambi dei cromatidi fratelli in pazienti epilettici esposti a valproato rispetto a soggetti sani non trattati. Tuttavia sono stati ottenuti risultati contrastanti confrontando i dati dei pazienti epilettici trattati con valproato con quelli dei pazienti epilettici non trattati. Non è nota la rilevanza clinica di questi risultati sul DNA/cromosoma.

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di

cancerogenicità.

#### *Tossicità riproduttiva*

Valproato ha indotto effetti teratogeni (malformazioni di molteplici sistemi di organi) in topi, ratti e conigli.

Dopo esposizione in utero sono state segnalate anomalie comportamentali nella prole di prima generazione di topi e ratti. Alcuni cambiamenti comportamentali sono stati osservati anche nella seconda generazione e meno pronunciati nella terza generazione di topi in seguito all'esposizione acuta in utero della prima generazione a dosi teratogene di valproato. Non sono noti i meccanismi sottostanti e la rilevanza clinica di questi risultati.

Studi su animali dimostrano che l'esposizione al valproato in utero provoca alterazioni morfologiche e funzionali del sistema uditivo nei ratti e nei topi.

#### *Tossicità acuta*

La DL<sub>50</sub> per via orale nel topo è di 1700 mg/kg, nel ratto di 1530 mg/kg e nella cavia di 824 mg/kg, mentre per via intraperitoneale nel coniglio la DL<sub>50</sub> è di 1200 mg/kg.

#### *Tossicità cronica*

Nel topo alla dose di 50 mg/kg per via orale non sono stati rilevati fenomeni tossici dopo trattamento per 325 giorni consecutivi.

In studi di tossicità a dosi ripetute, sono state riportate degenerazione/atrofia testicolare o anomalie della spermatogenesi e diminuzione del peso dei testicoli in ratti e cani adulti dopo somministrazione orale a dosi rispettivamente di 400 mg/kg/die e 150 mg/kg/die, con NOAELs per i risultati testicolari pari a 270 mg/kg/giorno nei ratti adulti e 90 mg/kg/giorno nei cani adulti.

I confronti dei margini di sicurezza basati sull'AUC estrapolata nei ratti e nei cani indicano che potrebbe non esserci alcun margine di sicurezza.

Nei giovani ratti è stata osservata una diminuzione del peso dei testicoli solo a dosi superiori alla dose massima tollerata (da 240 mg/kg/die per via intraperitoneale o endovenosa) e senza alterazioni istopatologiche associate. A dosi tollerate (fino a 90 mg/kg/die) non sono stati osservati effetti sugli organi riproduttivi maschili. Sulla base di questi dati, i giovani animali non sono stati considerati più suscettibili agli effetti testicolari rispetto agli adulti. Non è nota la rilevanza degli effetti testicolari nella popolazione pediatrica.

In uno studio sulla fertilità nei ratti, il valproato a dosi fino a 350 mg/kg/die non ha alterato la capacità riproduttiva maschile. Tuttavia, l'infertilità maschile è stata identificata come un effetto indesiderato nell'uomo (vedere paragrafi 4.6 e 4.8).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Paraffina solida, glicerolo dibeenato, silice colloidale idrata.

## **6.2 Incompatibilità**

Il prodotto medicinale non deve essere somministrato con cibi o bevande caldi.

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Conservare nella confezione originale, proteggere il medicinale dall'umidità o da fonti di calore.

Non refrigerare o congelare.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

DEPAKIN 100 mg granulato a rilascio modificato è contenuto in bustine di carta/alluminio/resina complessa ionomer (303 mg equivalenti a 100 mg di sodio valproato)

DEPAKIN 250 mg granulato a rilascio modificato è contenuto in bustine di carta/alluminio/resina complessa ionomer (758 mg equivalenti a 250 mg di sodio valproato)

DEPAKIN 500 mg granulato a rilascio modificato è contenuto in bustine di carta/alluminio/resina complessa ionomer (1515 mg equivalenti a 500 mg di sodio valproato)

DEPAKIN 750 mg granulato a rilascio modificato è contenuto in bustine di carta/alluminio/resina complessa ionomer (2273 mg equivalenti a 750 mg di sodio valproato)

DEPAKIN 1000 mg granulato a rilascio modificato è contenuto in bustine di carta/alluminio/resina complessa ionomer (3030 mg equivalenti a 1000 mg di sodio valproato)

Ciascun dosaggio di DEPAKIN è disponibile in confezioni da 30 e da 50 bustine.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sanofi S.r.l. – Viale L. Bodio, 37/B - Milano

## **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

DEPAKIN 100 mg granulato a rilascio modificato - 30 bustine -	AIC 022483147
DEPAKIN 100 mg granulato a rilascio modificato - 50 bustine -	AIC 022483150
DEPAKIN 250 mg granulato a rilascio modificato - 30 bustine -	AIC 022483162
DEPAKIN 250 mg granulato a rilascio modificato - 50 bustine -	AIC 022483174
DEPAKIN 500 mg granulato a rilascio modificato -30 bustine -	AIC 022483186
DEPAKIN 500 mg granulato a rilascio modificato -50 bustine -	AIC 022483198
DEPAKIN 750 mg granulato a rilascio modificato - 30 bustine -	AIC 022483200
DEPAKIN 750 mg granulato a rilascio modificato - 50 bustine -	AIC 022483212
DEPAKIN 1000 mg granulato a rilascio modificato - 30 bustine -	AIC 022483224
DEPAKIN 1000 mg granulato a rilascio modificato - 50 bustine -	AIC 022483236

## **9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione:

DEPAKIN 100, 250, 500, 750 e 1000 mg granulato a rilascio modificato – 30 bustine: 13 dicembre 2006

DEPAKIN 100, 250, 500, 750 e 1000 mg granulato a rilascio modificato – 50 bustine: 15 gennaio 2007

Data del rinnovo più recente: 1 giugno 2010

## **10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DEPAKIN 400mg/4ml polvere e solvente per soluzione per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino di polvere contiene 400 mg di sodio valproato. Dopo ricostituzione, ogni ml di soluzione contiene 100 mg di sodio valproato.

Eccipienti con effetti noti: sodio 55,35 mg (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione per infusione.

Polvere: polvere di colore biancastro

Solvente: soluzione chiara incolore

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Nel trattamento dell'epilessia generalizzata, in particolare in attacchi di tipo:

- assenza,
- mioclonico,
- tonico-clonico,
- atonico,
- misto,

e nell'epilessia parziale:

- semplice o complessa,
- secondariamente generalizzata.

Nel trattamento di sindromi specifiche (West, Lennox-Gastaut).

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

La posologia giornaliera deve essere stabilita in base all'età ed al peso corporeo; tuttavia deve anche essere presa in considerazione la sensibilità individuale al valproato.

Non è stata stabilita una buona correlazione tra la dose giornaliera, la concentrazione sierica e l'effetto terapeutico e la posologia ottimale deve essere determinata essenzialmente in base alla risposta clinica; la determinazione dei livelli plasmatici di acido valproico può essere presa in considerazione a complemento del monitoraggio clinico, quando non si arrivi ad ottenere un adeguato controllo degli attacchi o quando vi sia il sospetto di effetti indesiderati. Le concentrazioni sieriche generalmente ritenute terapeutiche sono comprese tra 40 e 100 mg/l (300-700 µmol/litro) di acido valproico.

### *Somministrazione di Depakin 400mg/4ml polvere e solvente per soluzione per infusione*

I pazienti già in trattamento con una forma orale alla posologia ottimale, possono ricevere la stessa dose in infusione continua o ripetuta; a titolo d'esempio un paziente stabilizzato ad una posologia quotidiana di 25 mg/kg riceverà DEPAKIN in infusione alla dose di 1 mg/kg/ora.

Gli altri pazienti riceveranno una dose iniziale di 15 mg/kg somministrata in iniezione e.v. lenta (3 minuti); questa iniezione sarà seguita da una infusione generalmente di 1-2 mg/kg/ora e sarà adattata alla risposta clinica.

Il trattamento per via orale deve essere ripristinato appena possibile, alle dosi raccomandate.

### *Popolazione pediatrica*

Tra le forme farmaceutiche orali, quelle più appropriate per la somministrazione nei bambini sotto gli 11 anni sono la soluzione orale e il granulato.

### *Bambine e donne in età fertile*

Il trattamento con valproato deve essere iniziato e supervisionato da uno specialista esperto nella gestione dell'epilessia. 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 Depakin venga avviato e supervisionato da uno specialista esperto nel trattamento dell'epilessia (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

### *Pazienti con insufficienza renale/ipoproteinemia*

Può essere necessario ridurre la dose nei pazienti con insufficienza renale o aumentare la dose nei pazienti in emodialisi. Valproato è dializzabile (vedere paragrafo 4.9). La dose deve essere modificata in base al monitoraggio clinico del paziente. Nei pazienti con ipoproteinemia si deve considerare l'aumento dell'acido valproico in forma libera e, se necessario, la dose deve essere ridotta. (vedere paragrafo 4.4).

#### Modo di somministrazione

Depakin flaconcino di polvere è solo monouso.

Depakin può essere somministrato tramite iniezione endovenosa lenta diretta o tramite infusione (vedere sottoparagrafo “*Somministrazione di Depakin 400mg/4ml polvere e solvente per soluzione per infusione*”), utilizzando una linea endovenosa separata quando anche altri medicinali vengono somministrati tramite infusione.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

Depakin è controindicato nelle seguenti situazioni:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
  - Epatite acuta.
  - Epatite cronica.
  - Anamnesi personale o familiare di grave epatopatia, soprattutto indotta da farmaci.
  - Porfiria epatica.
  - Disordini di coagulazione
  - Valproato è controindicato nei pazienti in cui si osservano disturbi mitocondriali causati da mutazioni del gene nucleare codificante l'enzima mitocondriale polimerasi  $\gamma$  (POLG), per esempio la sindrome di Alpers-Huttenlocher, oltre che nei bambini di età inferiore ai due anni con sospetto disturbo associato a POLG (cfr. il paragrafo 4.4).
  - Pazienti con disturbi noti del ciclo dell'urea (vedere paragrafo 4.4).
  - Pazienti con deficit primitivo sistemico di carnitina non corretto (vedere paragrafo 4.4 “Pazienti a rischio di ipocarnitinemia”).
- in gravidanza, eccetto il caso in cui non vi siano trattamenti alternativi adeguati (vedere paragrafi 4.4 e 4.6);
  - in donne in età fertile, eccetto in presenza dei requisiti previsti dal programma di prevenzione delle gravidanze (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Avvertenze speciali

#### **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).

Depakin è controindicato nelle seguenti situazioni:

- 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).

#### 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 neuro sviluppo 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;
- 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) 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

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.

#### 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 prenatale 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 se appropriato.

Sono disponibili materiali educativi 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.

Nei bambini di età inferiore o uguale a tre anni, gli antiepilettici contenenti acido valproico rappresentano solo in casi eccezionali la terapia di prima scelta

### Ideazione e comportamento suicidari

Casi di ideazione e comportamento suicidari sono stati segnalati nei pazienti in trattamento con farmaci antiepilettici nelle loro diverse indicazioni. Una meta-analisi di studi clinici randomizzati verso placebo ha, inoltre, evidenziato la presenza di un modesto incremento del rischio di ideazione e comportamento suicidario.

Il meccanismo di tale rischio non è stato stabilito e i dati disponibili non escludono la possibilità di un incremento di rischio con Depakin.

Pertanto, i pazienti dovrebbero essere monitorati per eventuali segni di ideazione e comportamento suicidari ed in tal caso dovrebbe essere preso in considerazione un appropriato trattamento. I pazienti (e chi ne ha cura) dovrebbero essere istruiti ad avvertire il proprio medico curante qualora emergano segni di ideazione o comportamento suicidari.

Non si consiglia l'assunzione di alcol durante il trattamento con valproato.

Poiché il valproato è escreto principalmente per via renale, in parte come corpi chetonici, il test dell'escrezione dei corpi chetonici può dare risultati falsi positivi nei pazienti diabetici.

### **GRAVE DANNO EPATICO**

#### - Condizioni di insorgenza

È stato eccezionalmente segnalato un grave danno epatico che talvolta si è rivelato fatale. I pazienti più a rischio soprattutto in casi di terapia anticonvulsiva multipla sono i neonati ed i bambini sotto i 3 anni con gravi forme di epilessia, in particolare quelli con danno cerebrale, ritardo psichico e (o) con disturbi metabolici congeniti, inclusi disturbi mitocondriali come carenza di carnitina, disturbi del ciclo dell'urea, mutazioni di POLG (vedere paragrafi 4.3 e 4.4) o malattia degenerativa.

Nel caso il Medico ritenesse indispensabile somministrare il farmaco a bambini al di sotto dei tre anni di età per il trattamento di un tipo di epilessia responsiva al valproato, nonostante il rischio di epatopatia, l'utilizzo di Depakin deve avvenire in monoterapia per ridurre tale rischio.

Dopo il compimento dei tre anni l'incidenza si riduce significativamente e diminuisce progressivamente con l'età.

Nella maggior parte dei casi il danno epatico si è verificato durante i primi 6 mesi di terapia.

#### - Sintomatologia

I sintomi clinici sono essenziali per una diagnosi precoce. In particolare, soprattutto nei pazienti a rischio (vedere paragrafo condizioni di insorgenza), devono essere prese in considerazione due tipi di manifestazioni che possono precedere l'ittero:

- ricomparsa degli attacchi epilettici
- sintomi non specifici, generalmente a rapida insorgenza, quali astenia, anoressia, letargia, sonnolenza, a volte associati a vomito ripetuto e dolore addominale.

I pazienti (o i loro genitori, se si tratta di bambini) devono essere avvertiti di informare immediatamente il proprio medico qualora si verifichi uno qualsiasi dei segni sopra segnalati. Oltre ai controlli clinici dovrà essere intrapreso il controllo ematochimico immediato della funzionalità epatica.

#### - Rilevazione

La funzionalità epatica deve essere controllata prima di iniziare la terapia e periodicamente durante i primi 6 mesi di terapia, specialmente nei pazienti a rischio. In caso di modifiche nei medicinali concomitanti (aumento della dose o aggiunte) che sono noti per avere un impatto sul fegato, si deve ricominciare il monitoraggio della funzionalità epatica in modo appropriato (vedere anche il paragrafo 4.5 sul rischio di danno epatico con salicilati, altri anticonvulsivanti incluso il cannabidiolo). Tra le analisi abituali, le più pertinenti sono quelle che riflettono la sintesi proteica, soprattutto il tempo di protrombina. La conferma di una percentuale di attività protrombinica particolarmente bassa, soprattutto se associata ad altri rilievi biologici anormali (significativa diminuzione del fibrinogeno e dei fattori della coagulazione; aumento dei livelli di bilirubina e aumento delle transaminasi, SGOT, SGPT, gamma-GT, lipasi, alfa-amilasi, glicemia) richiede l'interruzione della terapia con valproato. Come precauzione e in caso essi siano assunti contemporaneamente, devono essere interrotti anche i salicilati, poiché metabolizzati per la stessa via.

Quattro settimane dopo l'inizio del trattamento, devono essere controllati i test di laboratorio dei parametri della coagulazione quali INR e PTT, SGOT, SGPT, bilirubina e amilasi.

Nei bambini che non presentano sintomi clinici anomali, la conta ematica, compresi trombociti, SGOT e SGPT deve essere controllata ad ogni visita.

#### PANCREATITI

Sono state segnalate molto raramente pancreatiti gravi che possono avere esito fatale. I bambini più piccoli sono particolarmente a rischio. Il rischio diminuisce con l'aumentare dell'età. Attacchi epilettici gravi, disturbi neurologici o politerapia anticonvulsivante possono essere fattori di rischio. La presenza di insufficienza epatica concomitante alla pancreatite aumenta il rischio di esito fatale. I pazienti che manifestano dolori addominali acuti devono essere immediatamente visitati da un medico. In caso di pancreatite, il valproato va sospeso.

#### PAZIENTI CON PATOLOGIA MITOCONDRIALE NOTA O SOSPETTA

Valproato può scatenare o peggiorare i segni clinici di concomitanti malattie mitocondriali causate da mutazioni del DNA mitocondriale oltre che del gene nucleare codificante POLG. In particolare, nei pazienti con sindromi neurometaboliche ereditarie causate da mutazioni del gene per l'enzima mitocondriale polimerasi  $\gamma$  (POLG), per esempio la sindrome di Alpers-Huttenlocher, sono state segnalate con maggior frequenza insufficienza epatica acuta e decessi per epatopatie indotti da valproato.

Si devono sospettare disturbi associati al gene POLG in pazienti con una storia familiare o sintomi suggestivi di un disturbo di questo genere, compresi a titolo meramente esemplificativo encefalopatia inspiegata, epilessia refrattaria (focale, mioclonica), stato epilettico alla presentazione, ritardi dello sviluppo, regressione psicomotoria, neuropatia assonale sensitivo-motoria, miopatia, atassia cerebellare, oftalmoplegia o emicrania complicata con aura occipitale. Il test della mutazione POLG va effettuato in conformità con la pratica clinica attuale per la valutazione diagnostica di tali disturbi (cfr. il paragrafo 4.3).

Disturbi del ciclo dell'urea e rischio di iperammonemia

Qualora si sospetti un ciclo dell'urea alterato, prima del trattamento si deve valutare l'iperammoniemia poiché con valproato è possibile un peggioramento (vedere paragrafi 4.3, 4.4 "Pazienti a rischio di ipocarnitinemia" e "Grave danno epatico" e 4.8).

Quindi se compaiono sintomi quali apatia, sonnolenza, vomito, ipotensione ed aumento della frequenza delle crisi convulsive, devono essere determinati i livelli sierici di ammoniaca e di acido valproico; se necessario la dose del medicinale deve essere ridotta. Se si sospetta una interruzione enzimatica del ciclo dell'urea, si deve determinare il livello sierico di ammoniaca prima di iniziare la terapia con medicinali contenenti acido valproico.

#### Pazienti a rischio di ipocarnitinemia

La somministrazione di valproato può innescare la comparsa o il peggioramento di ipocarnitinemia che può provocare iperammoniemia (che può portare a encefalopatia iperammoniemica). Sono stati osservati altri sintomi come tossicità epatica, ipoglicemia ipochetotica, miopatia inclusa cardiomiopatia, rabdomiolisi, sindrome di Fanconi, principalmente in pazienti con fattori di rischio per ipocarnitinemia o ipocarnitinemia preesistente. I pazienti ad aumentato rischio di ipocarnitinemia sintomatica quando trattati con valproato includono pazienti con disordini metabolici, inclusi disturbi mitocondriali correlati alla carnitina (vedere anche paragrafo 4.4 "Pazienti con malattia mitocondriale nota o sospetta" e "Disturbi del ciclo dell'urea e rischio di iperammoniemia"), compromissione dell'assunzione nutrizionale di carnitina, pazienti di età inferiore ai 10 anni, uso concomitante di medicinali coniugati con pivalato o di altri antiepilettici.

I pazienti devono essere avvertiti di segnalare immediatamente qualsiasi segno di iperammoniemia come atassia, coscienza alterata, vomito. Si deve prendere in considerazione un supplemento di carnitina quando si osservano sintomi di ipocarnitinemia.

I pazienti con deficit primitivo sistemico di carnitina e corretti per ipocarnitinemia possono essere trattati con valproato solo se in questi pazienti i benefici del trattamento con valproato superano i rischi e non vi è alcuna alternativa terapeutica. In questi pazienti si deve implementare il monitoraggio della carnitina.

I pazienti con un deficit sottostante di carnitina palmitoiltransferasi (CPT) di tipo II devono essere avvertiti del maggiore rischio di rabdomiolisi quando assumono valproato. In questi pazienti si deve prendere in considerazione un supplemento di carnitina. Vedere anche i paragrafi 4.5, 4.8 e 4.9.

#### PEGGIORAMENTO DELLE CONVULSIONI

Come con altri farmaci antiepilettici assumendo valproato alcuni pazienti, invece di un miglioramento, possono avere un peggioramento, reversibile, nella frequenza e nella gravità delle convulsioni (compreso lo stato epilettico) o manifestare l'insorgenza di nuovi tipi di convulsioni (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere avvertiti che, in caso di aggravamento delle convulsioni, devono consultare immediatamente il proprio medico.

#### Reazioni avverse cutanee gravi ed angioedema

In associazione al trattamento con valproato sono state segnalate reazioni avverse cutanee gravi (SCAR), quali sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN) e reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), eritema multiforme e angioedema.

I pazienti devono essere informati sui segni e sintomi di manifestazioni cutanee gravi e monitorati attentamente. Nel caso in cui si osservino segni di SCAR o angioedema, è necessaria una valutazione tempestiva e il trattamento deve essere interrotto se viene confermata la diagnosi di SCAR o angioedema.

#### *Precauzioni d'impiego*

- Prima dell'inizio della terapia devono essere eseguiti test di funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.3), che periodicamente devono essere ripetuti durante i primi 6 mesi, soprattutto nei pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4).

Come per la maggior parte dei farmaci antiepilettici si possono notare aumenti degli enzimi epatici, particolarmente all'inizio della terapia; essi sono transitori e isolati, non accompagnati da segni clinici. In questi pazienti si raccomandano indagini di laboratorio più approfondite (compreso il tempo di protrombina), si può inoltre prendere in considerazione un aggiustamento della posologia e, se necessario, si devono ripetere le analisi.

- Nei bambini di età inferiore ai 3 anni la somministrazione di Depakin deve avvenire in monoterapia anche se il suo beneficio potenziale deve essere valutato prima dell'inizio del trattamento, in confronto al rischio di danno epatico o di pancreatite in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4 Grave danno epatico ed anche il paragrafo 4.5).

L'uso concomitante di salicilati deve essere evitato nei bambini al di sotto dei 3 anni di età per il rischio di epatotossicità (vedere anche paragrafo 4.5).

- Si raccomanda di eseguire le analisi del sangue (emocromo completo con conta delle piastrine, tempo di sanguinamento e prove di coagulazione) prima dell'inizio della terapia o prima di un intervento chirurgico, e nel caso di ematomi o sanguinamenti spontanei (vedere paragrafo 4.8).
- Nei pazienti con insufficienza renale o ipoproteinemia è necessario diminuire la posologia. Poiché il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche può dare risultati non attendibili, la posologia deve essere adeguata in base ad un monitoraggio clinico (vedere paragrafo 5.2)
- Sebbene siano state solo eccezionalmente riscontrate malattie immunitarie durante l'uso di valproato, è bene considerare il potenziale beneficio del valproato rispetto al potenziale rischio in pazienti con lupus erythematosus sistemico.
- Poiché sono stati segnalati dei casi eccezionali di pancreatite, i pazienti con dolore addominale acuto, devono venire immediatamente sottoposti a esame medico. In caso di pancreatite si deve interrompere la terapia con valproato.

- Prima dell'inizio della terapia i pazienti devono essere avvertiti del rischio di aumento del peso e devono essere adottate le opportune misure per minimizzare tale rischio (vedere paragrafo 4.8).

- Non si consiglia l'uso concomitante di acido valproico/sodio valproato e medicinali contenenti carbapenemi (vedere paragrafo 4.5).

- Ematologia

È opportuno monitorare la conta delle cellule ematiche, inclusi la conta delle piastrine, il tempo di sanguinamento e i test di coagulazione prima di iniziare la terapia, prima di un

intervento chirurgico o odontoiatrico ed in caso di ematomi spontanei o emorragie (vedere paragrafo 4.8)

In caso di assunzione concomitante di antagonisti della vitamina K, si raccomanda uno stretto monitoraggio dei valori INR.

- Danni al midollo osseo

I pazienti con precedente danno midollare osseo devono essere rigorosamente tenuti sotto controllo.

#### **Depakin contiene sodio**

Questo medicinale contiene 55,35 mg di **sodio** per flaconcino equivalente a 2,77% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

#### *Effetti del valproato su altri farmaci*

- Neurolettici, anti-MAO, antidepressivi e benzodiazepine.

Il valproato può potenziare l'effetto di altri farmaci psicotropi come i neurolettici, gli anti-MAO e gli antidepressivi e le benzodiazepine quindi si consiglia di eseguire un monitoraggio clinico e, quando necessario, un aggiustamento della dose.

- Clozapina

Il trattamento concomitante di valproato e clozapina può aumentare il rischio di neutropenia e miocardite indotta da clozapina. Se è necessario l'uso concomitante di valproato con clozapina, è richiesto un attento monitoraggio per entrambi gli eventi.

- Fenobarbital

Poiché il valproato aumenta le concentrazioni plasmatiche di fenobarbital (per inibizione del catabolismo epatico) può verificarsi sedazione soprattutto nei bambini. Si raccomanda quindi un monitoraggio clinico per i primi 15 giorni del trattamento combinato, con immediata riduzione delle dosi di fenobarbital in caso di sedazione, e controllo eventuale dei livelli plasmatici di fenobarbital.

- Primidone

Il valproato aumenta i livelli plasmatici di primidone con potenziamento dei suoi effetti indesiderati (sedazione); questa interazione cessa con il trattamento a lungo termine. Si raccomanda il monitoraggio clinico specialmente all'inizio della terapia combinata con un aggiustamento della dose del primidone quando necessario.

- Fenitoina

Inizialmente il valproato diminuisce la concentrazione plasmatica totale della fenitoina aumentandone però la frazione libera, con possibili sintomi di sovradosaggio (l'acido valproico sposta la fenitoina dai suoi siti di legame proteico e rallenta il suo catabolismo epatico).

Si raccomanda pertanto il monitoraggio clinico; in caso di dosaggio plasmatico della fenitoina si deve tenere in considerazione soprattutto la frazione libera.

Successivamente, in seguito a trattamento cronico, le concentrazioni di fenitoina tornano ai valori iniziali pre valproato.

- Carbamazepina  
È stata segnalata tossicità a livello clinico in caso di somministrazione contemporanea di valproato e carbamazepina poiché il valproato può potenziare la tossicità della carbamazepina. È quindi raccomandato un monitoraggio clinico soprattutto all'inizio del trattamento con l'associazione dei due farmaci, con un aggiustamento della posologia, se necessario.
- Lamotrigina  
Depakin riduce il metabolismo della lamotrigina e ne aumenta l'emivita media di quasi 2 volte. Questa interazione può portare ad un aumento della tossicità della lamotrigina, in particolare gravi eruzioni cutanee. Quindi si raccomanda un monitoraggio clinico e, quando necessario, è opportuno diminuire la dose di lamotrigina.
- Etosuccimide  
Il valproato può causare aumento delle concentrazioni plasmatiche della etosuccimide.
- Zidovudina  
Il valproato può aumentare la concentrazione plasmatica di zidovudina con il conseguente aumento di rischi di tossicità di quest'ultima.
- Felbamato  
L'acido valproico può diminuire la clearance media del felbamato fino al 16%.
- Olanzapina  
L'acido valproico può diminuire la concentrazione plasmatica dell'olanzapina.
- Rufinamide  
L'acido valproico può indurre un aumento del livello plasmatico della rufinamide. Questo aumento è correlato alla concentrazione dell'acido valproico. Prestare attenzione in particolare nei bambini, poiché in questa popolazione l'effetto è maggiore.
- Propofol  
L'acido valproico può indurre un aumento del livello ematico del propofol. Si deve prendere in considerazione una riduzione della dose del propofol quando somministrato in concomitanza a valproato.
- Nimodipina  
Nei pazienti trattati contemporaneamente con sodio valproato e nimodipina, l'esposizione a nimodipina può aumentare del 50%. Pertanto in caso di ipotensione la dose di nimodipina deve essere ridotta.

#### *Effetti di altri farmaci sul valproato*

Gli antiepilettici con effetto di induzione enzimatica (in particolare fenitoina, fenobarbital e carbamazepina) diminuiscono le concentrazioni sieriche di acido valproico. Nel caso di terapia combinata le dosi vanno aggiustate in base ai livelli ematici.

D'altra parte l'associazione di felbamato e valproato diminuisce la clearance dell'acido valproico dal 22% al 50% e di conseguenza aumenta la concentrazione plasmatica di acido valproico. È necessario un monitoraggio dei tassi plasmatici del valproato.

I livelli dei metaboliti dell'acido valproico possono aumentare in caso di utilizzo concomitante con fenitoina o fenobarbital. Quindi segni e sintomi di iperammoniemia devono essere attentamente monitorati nei pazienti trattati con questi due farmaci.

La meflochina aumenta il metabolismo dell'acido valproico ed ha effetto convulsivante; quindi nei casi di terapia combinata possono verificarsi attacchi epilettici.

In caso di uso concomitante di valproato e di sostanze che si legano altamente alle proteine (acido acetilsalicilico), i livelli sierici liberi di acido valproico possono aumentare.

I medicinali contenenti acido valproico non devono essere somministrati in concomitanza con l'acido acetilsalicilico per trattare febbre e dolore, in modo particolare nei neonati e nei bambini.

Un attento monitoraggio del tempo di protrombina deve essere effettuato in caso di uso concomitante di fattori anticoagulanti vitamina K dipendenti.

I livelli sierici di acido valproico possono aumentare (per effetto di un metabolismo epatico ridotto) in caso di uso concomitante di cimetidina o eritromicina e fluoxetina. Ci sono però anche state segnalazioni di casi in cui la concentrazione sierica di acido valproico è stato abbassato a seguito di assunzione concomitante di fluoxetina.

#### Medicinali contenenti carbapenemi

In caso di somministrazione concomitante con medicinali contenenti carbapenemi è stata segnalata una diminuzione dei livelli ematici di acido valproico, che si è evidenziata con una riduzione del 60-100% di tali livelli ematici in circa due giorni. Per la rapida insorgenza e per la notevole diminuzione, non si considera fattibile la somministrazione concomitante di medicinali contenenti carbapenemi in pazienti stabilizzati con acido valproico e pertanto deve essere evitata (vedere paragrafo 4.4).

La rifampicina può diminuire i livelli plasmatici di acido valproico portando all'interruzione dell'effetto terapeutico. Quindi può essere necessario, in caso di co-somministrazione con rifampicina, un aggiustamento della dose del valproato.

#### Inibitori della proteasi

In caso di co-somministrazione gli inibitori della proteasi, come il lopinavir e il ritonavir, diminuiscono il livello plasmatico del valproato.

#### Colestiramina

In caso di co-somministrazione la colestiramina può portare ad una diminuzione del livello plasmatico del valproato.

#### Metamizolo

Il metamizolo può ridurre i livelli sierici di valproato quando somministrato in concomitanza, questo può comportare una potenziale diminuzione dell'efficacia clinica del valproato. I medici prescrittori devono monitorare la risposta clinica (controllo delle convulsioni) e prendere in considerazione il monitoraggio dei livelli sierici di valproato, come appropriato.

#### Metotressato

Alcuni casi clinici descrivono una diminuzione significativa dei livelli sierici di valproato, con insorgenza di crisi convulsive, dopo somministrazione di metotressato.

I medici prescrittori devono monitorare la risposta clinica (controllo della crisi convulsiva o controllo dell'umore) e prendere in considerazione il monitoraggio dei livelli sierici di valproato, come appropriato.

## Altre interazioni

### Rischio di danno epatico

Si deve evitare l'uso concomitante di salicilati nei bambini di età inferiore a 3 anni per il rischio di tossicità epatica (vedere paragrafo 4.4).

L'uso concomitante di valproato e di terapia anticonvulsivante multipla aumenta il rischio di danno epatico, specialmente nei bambini piccoli (vedere paragrafo 4.4).

L'uso concomitante con cannabidiolo aumenta l'incidenza dell'incremento delle transaminasi. In studi clinici su pazienti di tutte le età che ricevevano in concomitanza cannabidiolo a dosi tra 10 e 25 mg/kg e valproato, nel 19% dei pazienti sono stati riportati aumenti dell'alanina aminotransferasi (ALT) 3 volte superiori al limite superiore della norma. Si deve effettuare un appropriato monitoraggio della funzionalità epatica quando il valproato è usato in concomitanza con altri anticonvulsivanti con potenziale epatotossicità, incluso il cannabidiolo, e si deve prendere in considerazione la riduzione della dose o l'interruzione del trattamento, in caso di anomalie significative dei parametri epatici (vedere paragrafo 4.4).

### Medicinali coniugati con pivalato

La somministrazione concomitante di valproato e di medicinali coniugati con pivalato (come cefditoren pivoxil, adefovir dipivoxil, pivmecillinam e pivampicillina) deve essere evitata a causa dell'aumento del rischio di deplezione di carnitina (vedere paragrafo 4.4 "Pazienti a rischio di ipocarnitinemia"). I pazienti nei quali la somministrazione concomitante non può essere evitata devono essere attentamente monitorati per segni e sintomi di ipocarnitinemia.

La somministrazione concomitante di valproato e topiramato o acetazolamide è stata associata all'insorgenza di encefalopatia e/o iperammoniemia. I pazienti trattati con questi due farmaci devono essere monitorati con particolare attenzione per segni e sintomi di encefalopatia iperammoniemica.

### Prodotti contenenti estrogeni, inclusi contraccettivi ormonali contenenti estrogeni

Gli estrogeni sono induttori delle isoforme UDP-glucuronosiltransferasi (UGT) coinvolte nella glucuronidazione del valproato e possono aumentare la clearance del valproato, che potrebbe portare ad una diminuzione della concentrazione sierica del valproato e potenzialmente della sua efficacia (vedere paragrafo 4.4). Prendere in considerazione il monitoraggio dei livelli sierici del valproato.

Al contrario, il valproato non ha un effetto di induzione enzimatica; di conseguenza non riduce l'efficacia degli estroprogestinici in caso di contraccezione ormonale.

Nei volontari sani il valproato ha spostato il diazepam dai suoi siti di legame con l'albumina plasmatica e ne ha inibito il metabolismo. Nella terapia combinata la concentrazione di diazepam libero può risultare aumentata, mentre la clearance plasmatica e il volume di distribuzione della frazione libera del diazepam possono essere ridotti (rispettivamente del 25% e del 20%). L'emivita, comunque, rimane invariata.

In soggetti sani il trattamento concomitante con valproato e lorazepam ha determinato una riduzione della clearance plasmatica del lorazepam di oltre il 40%.

In seguito ad un trattamento combinato di acido valproico e clonazepam si è verificato uno stato di assenza in pazienti con anamnesi di epilessia con crisi di assenza.

In seguito a trattamento concomitante con acido valproico, sertralina e risperidone, in una paziente affetta da disturbo schizoaffettivo è insorta catatonìa.

- Quetiapina

La somministrazione concomitante di valproato e quetiapina può aumentare il rischio di neutropenia/leucopenia.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

##### Gravidanza e donne in età fertile

###### Trattamento dell'epilessia

- Il valproato è controindicato durante la gravidanza, a meno che non vi sia un trattamento alternativo adeguato
- Il valproato è controindicato nelle donne in età fertile, eccetto in presenza dei requisiti previsti dal programma di prevenzione delle gravidanze (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)

###### Trattamento del disturbo bipolare

- Il valproato è controindicato durante la gravidanza
- Il valproato è controindicato nelle donne in età fertile, eccetto in presenza dei requisiti previsti dal programma di prevenzione delle gravidanze (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)

##### 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*

Una meta-analisi (che includeva registri e studi di coorte) ha dimostrato che circa l'11% dei figli di donne epilettiche esposte a valproato in monoterapia in gravidanza ha avuto malformazioni congenite maggiori. Questo è maggiore del rischio di malformazioni maggiori nella popolazione generale (circa il 2-3%). Il rischio di malformazioni congenite maggiori nei bambini dopo esposizione in utero alla politerapia con farmaci antiepilettici, valproato incluso,

è superiore a quello della politerapia con farmaci antiepilettici che non include il valproato. Questo rischio è dose-dipendente nella monoterapia con valproato, e i dati disponibili suggeriscono che è dose-dipendente nella politerapia con valproato. Tuttavia non può essere stabilita una dose soglia al di sotto della quale non esiste alcun rischio.

I dati disponibili dimostrano un'accresciuta incidenza di malformazioni maggiori e minori. I tipi di malformazioni più comuni includono difetti del tubo neurale, dismorfismo facciale, labiopalatoschisi, craniostenosi, difetti cardiaci, renali e urogenitali, difetti a carico degli arti (inclusa l'aplasia bilaterale del radio) e anomalie multiple a carico dei vari sistemi dell'organismo.

L'esposizione in utero al valproato può portare anche a compromissione dell'udito o a sordità dovute a malformazioni dell'orecchio e/o del naso (effetto secondario) e/o a tossicità diretta sulla funzionalità uditiva. I casi descrivono sia la sordità unilaterale e bilaterale che la compromissione uditiva.

Non sono stati segnalati gli esiti per tutti i casi. Quando gli esiti sono stati segnalati, la maggior parte dei casi non si era risolta.

L'esposizione in utero al valproato può provocare malformazioni oculari (inclusi colobomi e microftalmo) che sono state segnalate insieme ad altre malformazioni congenite. Queste malformazioni oculari possono influenzare la vista.

#### *Disturbi del neurosviluppo da esposizione in utero*

I dati hanno dimostrato che l'esposizione a valproato in utero può avere effetti avversi sullo sviluppo mentale e fisico dei bambini esposti. Il rischio dei disturbi dello sviluppo neurologico (incluso quello dell'autismo) sembra dipendere dalla dose quando il valproato è usato in monoterapia, ma in base ai dati disponibili, non può essere stabilita una dose soglia al di sotto della quale non esiste alcun rischio. Quando il valproato viene somministrato in politerapia con altri farmaci antiepilettici durante la gravidanza, i rischi di disturbi dello sviluppo neurologico nella prole sono anche significativamente aumentati rispetto a quelli nei bambini della popolazione generale o nati da madri epilettiche non trattate. Il preciso periodo di gestazione a rischio per tali effetti non è certo e la possibilità di rischio nell'intero corso della gravidanza non può essere esclusa.

Quando il valproato viene somministrato in monoterapia, gli studi su bambini in età prescolare esposti in utero a valproato dimostrano che fino al 30-40% manifesta ritardi nella fase iniziale dello sviluppo, ad esempio parlare e camminare in ritardo, minori capacità intellettive, scarse capacità di linguaggio (parlare e comprendere) e problemi di memoria.

Il quoziente intellettivo (QI) misurato nei bambini in età scolare (6 anni) con anamnesi di esposizione a valproato in utero era in media inferiore di 7-10 punti rispetto a quello dei bambini esposti ad altri antiepilettici. Sebbene non possa essere escluso il ruolo dei fattori confondenti, vi sono evidenze nei bambini esposti al valproato che il rischio di compromissione intellettiva possa essere indipendente dal QI materno.

Esistono dati limitati sugli esiti a lungo termine.

I dati disponibili provenienti da uno studio basato sulla popolazione dimostrano che i bambini esposti al valproato in utero sono a maggior rischio di sviluppare disturbi dello spettro autistico (3 volte circa) e di autismo infantile (5 volte circa) rispetto alla popolazione non esposta dello studio.

I dati disponibili provenienti da un altro studio basato sulla popolazione dimostrano che i bambini esposti al valproato in utero sono a maggiore rischio di sviluppare il disturbo da deficit di attenzione e iperattività (attention deficit/hyperactivity disorder, ADHD) (circa 1,5 volte) rispetto alla popolazione non esposta dello studio.

#### *Se una donna pianifica una gravidanza*

Se una donna pianifica una gravidanza, uno specialista esperto nella gestione dell'epilessia deve rivalutare la terapia con valproato e prendere in considerazione opzioni terapeutiche alternative. Deve essere messo in atto ogni sforzo per passare ad un trattamento alternativo adeguato prima del concepimento e prima di interrompere la contraccezione (vedere paragrafo 4.4). 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.

#### *Donne in gravidanza*

Il valproato è controindicato in gravidanza come trattamento per l'epilessia, eccetto il caso in cui non vi sia un trattamento alternativo adeguato (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Se una donna che assume valproato rimane incinta, deve essere immediatamente indirizzata ad uno specialista, per prendere in considerazione opzioni di trattamento alternative. Durante la gravidanza, attacchi tonico-clonici e stato epilettico con ipossia della madre possono comportare un particolare rischio di decesso per la madre e per il feto.

Qualora in circostanze eccezionali, nonostante i rischi noti del valproato in gravidanza e dopo un'attenta valutazione dei trattamenti alternativi, una donna incinta debba assumere il valproato per l'epilessia, si raccomanda di:

- Utilizzare la dose efficace minima e suddividere la dose giornaliera di valproato in diverse piccole dosi da assumere nel corso della giornata. L'uso di una formulazione a rilascio prolungato può essere preferibile rispetto ad altre formulazioni per evitare alti picchi di concentrazioni plasmatiche (vedere paragrafo 4.2). La dose giornaliera deve essere data in diverse piccole dosi durante tutta la giornata nelle donne che potrebbero restare incinte e certamente tra il giorno 20 e 40 dopo il concepimento. Inoltre, le concentrazioni plasmatiche devono essere regolarmente monitorate, considerando la possibilità di fluttuazioni considerevoli che si possono verificare durante la gravidanza anche con una dose costante.

Tutte le pazienti con gravidanza esposta al valproato, e i loro compagni, devono essere indirizzati ad uno specialista prenatale per una valutazione e una consulenza in merito alla gravidanza esposta. Per individuare la possibile presenza di difetti del tubo neurale o di altre malformazioni, si deve effettuare un monitoraggio prenatale specialistico. L'integrazione di folati prima della gravidanza può ridurre il rischio di difetti del tubo neurale, che possono verificarsi in tutte le gravidanze. Tuttavia, i dati disponibili non suggeriscono che prevenga difetti alla nascita o malformazioni dovute all'esposizione al valproato.

#### *Bambine, ragazze e donne in età fertile*

Prodotti contenenti estrogeni

I prodotti contenenti estrogeni, inclusi contraccettivi ormonali contenenti estrogeni, possono aumentare la clearance del valproato, comportando una diminuzione della concentrazione sierica di valproato e potenzialmente della sua efficacia (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)

#### Rischi per il neonato

- Molto raramente, sono stati segnalati casi di sindrome emorragica in neonati le cui madri hanno assunto valproato in gravidanza. Tale sindrome emorragica è correlata a trombocitopenia, ipofibrinogenemia e/o a una riduzione di altri fattori della coagulazione. È stata segnalata anche afibrinogenemia che potrebbe essere fatale. Tuttavia, questa sindrome deve essere distinta dalla diminuzione dei fattori della vitamina K indotta da fenobarbital e induttori enzimatici. Di conseguenza, occorre esaminare nei neonati la conta piastrinica, il livello di fibrinogeno plasmatico, i test di coagulazione e i fattori della coagulazione.
- Sono stati segnalati casi di ipoglicemia in neonati le cui madri hanno assunto valproato nel terzo trimestre di gravidanza.
- Sono stati segnalati casi di ipotiroidismo in neonati le cui madri hanno assunto valproato durante la gravidanza.
- Può insorgere sindrome da astinenza (ad es., in particolare, agitazione, irritabilità, ipereccitabilità, nervosismo, ipercinesia, disturbi della tonicità, tremore, convulsioni e disturbi alimentari) in neonati le cui madri hanno assunto valproato nell'ultimo trimestre di gravidanza.

Il trattamento con acido valproico durante la gravidanza non dovrebbe essere interrotto senza consultare il medico, così come qualsiasi interruzione brusca del trattamento o una riduzione incontrollata della dose. Questo potrebbe portare a crisi epilettiche nella donna incinta, che potrebbero recare pregiudizio alla madre e / o al nascituro.

#### 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 se appropriato.

#### Allattamento

Il valproato viene escreto nel latte umano con una concentrazione che va dall'1% al 10% dei livelli sierici materni. Nei neonati allattati al seno di donne trattate sono stati osservati disturbi ematologici (vedere paragrafo 4.8).

Occorre decidere se interrompere l'allattamento al seno o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Depakin tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

#### Fertilità

Sono stati segnalati amenorrea, ovaio policistico e livelli aumentati di testosterone nelle donne che utilizzano valproato (vedere paragrafo 4.8). La somministrazione di valproato può inoltre compromettere la fertilità negli uomini (vedere paragrafo 4.8). Le disfunzioni della fertilità sono in alcuni casi reversibili almeno nei 3 mesi dopo l'interruzione del trattamento. Un numero limitato di segnalazioni di casi suggerisce che una forte riduzione della dose può migliorare la funzione della fertilità. Tuttavia, in alcuni altri casi, non era nota la reversibilità dell'infertilità maschile.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

In caso di somministrazione contemporanea con barbiturici o altri farmaci ad attività depressiva del sistema nervoso centrale si possono riscontrare, in alcuni soggetti, manifestazioni di astenia, sonnolenza o confusione, che possono così alterare la risposta alla capacità di guidare un veicolo, utilizzare macchinari o svolgere attività connesse con il rischio di caduta o incidente, la capacità è alterata a prescindere dalla malattia di base. Le stesse manifestazioni si possono osservare dopo assunzione di bevande alcoliche. Di ciò devono essere avvertiti quei soggetti che durante il trattamento potrebbero condurre veicoli o attendere ad operazioni richiedenti integrità del grado di vigilanza.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Molto comune:	$\geq 1/10$
Comune:	$\geq 1/100, < 1/10$
Non comune:	$\geq 1/1000, < 1/100$
Raro:	$\geq 1/10000, < 1/1000$
Molto raro:	$< 1/10000$
Non nota:	La frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

- Patologie congenite, familiari e genetiche  
Malformazioni congenite e disturbi dello sviluppo (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.6).
- Patologie epatobiliari  
Comune: può verificarsi disfunzione epatica grave (talvolta fatale), è dose-indipendente. Nei bambini, in particolare in terapia di combinazione con altri antiepilettici, il rischio di danno epatico è notevolmente aumentato (vedere paragrafo 4.4).
- Patologie gastrointestinali  
Molto comune: nausea osservata pochi minuti dopo l'iniezione endovenosa e che scompare spontaneamente entro pochi minuti  
Comune: vomito, disturbi gengivali (principalmente iperplasia gengivale), stomatite, dolori alla parte superiore dell'addome e diarrea che si verificano frequentemente in alcuni pazienti all'inizio del trattamento, ma che generalmente scompaiono dopo qualche giorno senza interrompere il trattamento.  
Non comune: ipersalivazione, pancreatite, talvolta letale (vedere paragrafo 4.4).
- Patologie endocrine  
Non comune: sindrome da Inappropriata Secrezione di ADH (SIADH), iperandrogenismo (irsutismo, virilismo, acne, alopecia maschile e/o aumento degli ormoni androgeni).  
Raro: ipotiroidismo (vedere paragrafo 4.6).
- Disturbi del metabolismo e della nutrizione  
Comune: iponatriemia, aumento di peso dose-dipendente o perdita di peso, aumento dell'appetito e perdita di appetito.  
L'aumento di peso deve essere attentamente monitorato poiché è un fattore di rischio per la sindrome dell'ovaio policistico (vedere paragrafo 4.4).  
In uno studio clinico con 75 bambini, una ridotta attività biotinidasi è stata osservata durante il trattamento con medicinali contenenti acido valproico. Ci sono state anche segnalazioni di carenza di biotina.  
Raro: iperammoniemia, obesità.  
Può presentarsi una moderata iperammoniemia isolata, senza alterazione dei test di

funzionalità epatica e ciò non deve essere causa di interruzione del trattamento. Tuttavia in corso di monoterapia o di politerapia (fenobarbitale, carbamazepina, fenitoina, topiramato) si può avere una sindrome acuta di encefalopatia iperammoniemica, con normale funzione epatica ed assenza di citolisi. La sindrome encefalopatica iperammoniemica indotta dal valproato si manifesta in forma acuta ed è caratterizzata da perdita della coscienza, stupore, debolezza muscolare (ipotensione muscolare), disturbi motori (discinesia choreoid), gravi mutamenti generalizzati nel EEG e segni neurologici focali e generali con incremento della frequenza degli attacchi epilettici. Può comparire dopo alcuni giorni o alcune settimane dall'inizio della terapia e regredisce con la sospensione del valproato. L'encefalopatia non è dose-correlata, e i cambiamenti dell'EEG sono caratterizzati da comparsa di onde lente e incremento delle scariche epilettiche (vedere paragrafi 4.3 e 4.4 "Pazienti con malattia mitocondriale nota o sospetta" e "Disturbi del ciclo dell'urea e rischio di iperammoniemia" e "Pazienti a rischio di ipocarnitinemia").

Non nota: ipocarnitinemia (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

- Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)

Raro: sindrome mielodisplastica.

- Patologie del sistema nervoso

Molto comune: tremore.

Comune: parestesie dose-dipendente, disturbi extrapiramidali (incapacità di stare fermi, rigidità, tremori, movimenti lenti, movimenti involontari, contrazioni muscolari), stupore, tremore posturale, sonnolenza, convulsioni, memoria insufficiente, mal di testa, nistagmo, capogiri (dopo iniezione endovenosa, entro pochi minuti possono presentarsi capogiri che generalmente si risolvono in modo spontaneo entro pochi minuti).

Non comune: spasticità, atassia, in particolare all'inizio del trattamento, coma, encefalopatia, letargia, parkinsonismo reversibile, peggioramento delle convulsioni (vedere paragrafo 4.4).

Raro: demenza reversibile associata ad atrofia cerebrale reversibile, disturbi cognitivi, stati confusionali. Stato stuporoso e letargia, che qualche volta hanno portato a coma transitorio (encefalopatia); erano casi isolati o associati ad un aumento dell'incidenza di attacchi epilettici durante la terapia e sono regrediti con l'interruzione del trattamento o con la diminuzione della dose. Questi casi sono stati segnalati principalmente durante la terapia combinata (in particolare con fenobarbital o topiramato) o dopo un brusco aumento delle dosi di valproato. È stata segnalata sedazione.

Quando Depakin viene somministrato per via endovenosa possono verificarsi capogiri pochi minuti dopo l'iniezione. I capogiri scompaiono spontaneamente entro pochi minuti.

È stata segnalata sedazione.

Diplopia.

- Disturbi psichiatrici

Comune: stato confusionale, allucinazioni, aggressività\*, agitazione\*, disturbi dell'attenzione\*.

Non comune: irritabilità, iperattività e confusione, in particolare all'inizio del trattamento (occasionalmente aggressività, disturbi comportamentali).

Raro: comportamento anomalo\*, iperattività psicomotoria\*, disturbi nell'apprendimento\*.  
\* Questi effetti indesiderati sono stati osservati principalmente nei bambini

- Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune: anemia, trombocitopenia,

Non comune: neutropenia, leucopenia o pancitopenia, ipoplasia dei globuli rossi. Edema periferico, sanguinamento

Raro: insufficienza midollare inclusa aplasia midollare pura a carico dei globuli rossi.

Agranulocitosi, anemia macrocitica, macrocitosi.

- Esami diagnostici

Raro: diminuzione dei fattori della coagulazione (almeno uno), carenza del fattore VIII (fattore von Willebrand), test della coagulazione anomali (come prolungamento del tempo di protrombina), prolungamento del tempo di tromboplastina parziale attivato, prolungamento del tempo di trombina, INR prolungato) (vedere paragrafi anche 4.4 e 4.6).

Sono stati segnalati casi isolati di riduzione del fibrinogeno.

Carenza di biotina/biotinidasi.

Non nota: anomalia acquisita di Pelger-Huet\*

\*L'anomalia acquisita di Pelger-Huet è stata segnalata in casi con e senza sindrome mielodisplastica.

- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: ipersensibilità, alopecia transitoria e (o) dose-correlata, disturbi alle unghie e al letto ungueale.

Non comune: angioedema, eruzione cutanea, alterazioni dei capelli (come struttura anomala dei capelli, cambi nel colore dei capelli, crescita anomala dei capelli).

Raro: necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme.

Eruzione cutanea da Farmaci con Eosinofilia e Sintomi Sistemici (DRESS), reazioni allergiche.

Non nota: iperpigmentazione.

- Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Elevati livelli di testosterone. Sono stati segnalati casi di frequenza dell'ovaio policistico in pazienti che hanno avuto un significativo aumento di peso.

Comune: dismenorrea,

Non comune: amenorrea.

Raro: infertilità maschile (vedere paragrafo 4.6).

- Patologie vascolari

Comune: emorragia (vedere paragrafo 4.4 e 4.6)

Non comune: vasculiti.

- Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: ipotermia

- Patologie dell'orecchio e del labirinto  
Comune: sordità, tinnito.
- Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche  
Non comune: versamento pleurico (eosinofilo).
- Patologie renali e urinarie  
Comune: incontinenza urinaria  
Non comune: insufficienza renale  
Raro: enuresi, nefrite tubulo-interstiziale, sindrome di Fanconi reversibile, ma il meccanismo di azione non è ancora chiaro.
- Disturbi del sistema immunitario  
Raro: Lupus eritematoso sistemico, rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.4).
- Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo  
Ci sono state segnalazioni di diminuzione della densità minerale ossea, osteopenia, osteoporosi e fratture nei pazienti in terapia a lungo termine con Depakin. Il meccanismo con cui Depakin influenza il metabolismo delle ossa rimane poco chiaro.

#### *Popolazione pediatrica*

Il profilo di sicurezza del valproato nella popolazione pediatrica è paragonabile a quello degli adulti, ma alcuni effetti indesiderati sono più gravi o sono osservati principalmente nella popolazione pediatrica. Esiste un rischio particolare di grave danno al fegato nei neonati e nei bambini piccoli, specialmente di età inferiore ai 3 anni. I bambini piccoli sono particolarmente a rischio anche di pancreatite. Questi rischi diminuiscono con l'aumentare dell'età (vedere paragrafo 4.4). Disturbi psichiatrici come aggressività, agitazione, disturbi dell'attenzione, comportamento anomalo, iperattività psicomotoria e disturbi dell'apprendimento sono principalmente osservati nella popolazione pediatrica.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

##### Segni e sintomi

Ai livelli sierici terapeutici (50–100 µg/ml), l'acido valproico ha una tossicità relativamente bassa. Molto raramente, intossicazione acuta da acido valproico a livelli sierici superiori a 100 µg/ml si è verificato negli adulti e nei bambini.

I segni di massivo sovradosaggio acuto generalmente comprendono coma con ipotonia muscolare, iporeflessia, miosi, compromissione della funzione respiratoria, acidosi

metabolica, ipotensione, disturbi cardiovascolari, collasso/shock circolatorio e ipernatremia. La presenza di sodio nella formulazione del valproato può portare a ipernatremia, quando assunto in overdose. In entrambi, adulti e bambini, alti livelli sierici causano anomali disturbi neurologici, come ad esempio una maggiore tendenza a crisi epilettiche e cambiamenti comportamentali.

In seguito a sovradosaggio massivo si sono verificati dei decessi, tuttavia la prognosi delle intossicazioni è generalmente favorevole.

I sintomi comunque possono essere variabili e attacchi epilettici sono stati segnalati in presenza di livelli plasmatici molto elevati. Sono stati segnalati casi di ipertensione intracranica collegata a edema cerebrale.

### Trattamento

Nessun antidoto specifico è noto.

La gestione clinica del sovradosaggio deve quindi essere limitata a misure di carattere generale volte a eliminazione delle tossine e al supporto delle funzioni vitali.

Le misure da intraprendere a livello ospedaliero devono essere sintomatiche: lavanda gastrica, che può essere utile fino a 10-12 ore dopo l'ingestione; monitoraggio cardiaco e respiratorio. Il naloxone è stato utilizzato con successo in pochi casi isolati. In caso di massivo sovradosaggio, sono state utilizzate con successo l'emodialisi e l'emoperfusione.

In caso di sovradosaggio di valproato con conseguente iperammoniemia, la carnitina può essere somministrata per via endovenosa per tentare di normalizzare i livelli di ammoniemia.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antiepilettici derivati degli acidi grassi

Codice ATC: N03AG01

Antiepilettico a largo spettro. Il valproato esercita il suo effetto soprattutto sul sistema nervoso centrale. Studi farmacologici sugli animali hanno dimostrato che ha proprietà anticonvulsivanti in vari modelli di epilessia sperimentale (attacchi generalizzati e parziali). Anche nell'uomo ha dimostrato un'attività antiepilettica in vari tipi di epilessia. Il suo principale meccanismo d'azione sembra collegato ad un rafforzamento della via gabaergica.

Si è evidenziato che il valproato di sodio è in grado di stimolare la replicazione del virus HIV in alcuni studi effettuati in vitro; tuttavia questo effetto è modesto, incostante, non correlato con la dose e non segnalato nei pazienti.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### *Assorbimento*

La biodisponibilità del sodio valproato è prossima al 100% dopo somministrazione orale o e.v.

#### *Distribuzione*

Il volume di distribuzione si limita soprattutto al sangue e al liquido extracellulare di rapido scambio. La concentrazione di acido valproico nel liquido cerebrospinale è vicina alla concentrazione plasmatica libera.

*Passaggio transplacentare (vedere paragrafo 4.6).*

Il valproato attraversa la barriera placentare sia nella specie animale che in quella umana:

- nella specie animale il valproato attraversa la placenta in misura simile a quella dell'uomo.
- nell'uomo diverse pubblicazioni hanno valutato la concentrazione di valproato nel cordone ombelicale dei neonati al momento del parto. La concentrazione sierica di valproato nel cordone ombelicale, che rappresenta quella dei feti, era simile o leggermente superiore a quella delle madri.

Somministrato durante l'allattamento il valproato viene escreto nel latte materno a concentrazioni molto basse (tra l'1 e il 10% della concentrazione sierica totale).

Lo steady-state della concentrazione plasmatica si raggiunge rapidamente (3-4 giorni) dopo somministrazione orale; con la forma e.v. lo steady-state della concentrazione plasmatica si può raggiungere in pochi minuti e mantenere con un'infusione e.v.

*Biotrasformazione/Eliminazione*

Il legame proteico è molto elevato, è dose dipendente e saturabile.

La molecola di valproato può essere dializzata, ma viene escreta soltanto la forma libera (circa il 10%).

Diversamente dalla maggior parte degli altri antiepilettici il sodio valproato non accelera la propria degradazione, né quella di altri agenti quali gli estroprogestinici. Ciò è dovuto all'assenza dell'effetto enzima-induttore che coinvolge il citocromo P 450.

L'emivita è di circa 8-20 ore. Nei bambini è generalmente più breve.

Il sodio valproato è soprattutto escreto nelle urine in seguito a metabolizzazione per glucurono-coniugazione e beta-ossidazione.

La via di biotrasformazione principale del valproato è la glucuronidazione (circa il 40 %), principalmente attraverso UGT1A6, UGT1A9 e UGT2B7.

*Pazienti pediatrici*

Sopra ai 10 anni, i bambini e gli adolescenti hanno clearance del valproato simili a quelle riportate negli adulti. Nei pazienti pediatrici di età inferiore ai 10 anni, la clearance sistemica del valproato varia con l'età. Nei neonati e nei bambini fino a 2 mesi di età, la clearance del valproato è ridotta rispetto a quella degli adulti ed è minima subito dopo la nascita. In una revisione della letteratura scientifica, l'emivita del valproato nei bambini di età inferiore a due mesi ha mostrato una considerevole variabilità che va da 1 a 67 ore. Nei bambini di età compresa tra 2 e 10 anni, la clearance del valproato è del 50% superiore rispetto a quella degli adulti.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Il valproato non era né mutageno nei batteri, né nel saggio del linfoma del topo in vitro e non ha indotto la riparazione del DNA nelle colture primarie di epatociti di ratto. Tuttavia, in vivo a dosi teratogene, sono stati ottenuti risultati contraddittori a seconda della via di

somministrazione. Dopo somministrazione orale, la via prevalente nell'uomo, il valproato non ha indotto aberrazioni cromosomiche nel midollo osseo di ratto o effetti letali dominanti nei topi. L'iniezione intraperitoneale di valproato ha aumentato le rotture del filamento di DNA e il danno cromosomico nei roditori. Inoltre in studi pubblicati sono stati segnalati aumenti degli scambi dei cromatidi fratelli in pazienti epilettici esposti a valproato rispetto a soggetti sani non trattati. Tuttavia sono stati ottenuti risultati contrastanti confrontando i dati dei pazienti epilettici trattati con valproato con quelli dei pazienti epilettici non trattati. Non è nota la rilevanza clinica di questi risultati sul DNA/cromosoma.

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di cancerogenicità.

#### *Tossicità riproduttiva*

Valproato ha indotto effetti teratogeni (malformazioni di molteplici sistemi di organi) in topi, ratti e conigli.

Dopo esposizione in utero sono state segnalate anomalie comportamentali nella prole di prima generazione di topi e ratti. Alcuni cambiamenti comportamentali sono stati osservati anche nella seconda generazione e meno pronunciati nella terza generazione di topi in seguito all'esposizione acuta in utero della prima generazione a dosi teratogene di valproato. Non sono noti i meccanismi sottostanti e la rilevanza clinica di questi risultati.

Studi su animali dimostrano che l'esposizione al valproato in utero provoca alterazioni morfologiche e funzionali del sistema uditivo nei ratti e nei topi.

#### Tossicità acuta

La DL50 per via orale nel topo è di 1700 mg/kg, nel ratto di 1530 mg/kg, nella cavia di 824 mg/kg, mentre per via intraperitoneale nel coniglio la DL50 è di 1200 mg/kg.

La DL50 per via endovenosa è compresa tra 700 e 1500 mg/kg nel topo, tra 700 e 1000 mg/kg nel ratto e tra 500 e 1350 mg/kg nel coniglio.

#### Tossicità cronica

Nel topo alla dose di 50 mg/kg per via orale non sono stati rilevati fenomeni tossici dopo trattamento per 325 giorni consecutivi.

Considerata la durata del trattamento per via iniettiva sono stati condotti solo studi di tossicità subacuta (4 settimane) nel ratto e nel cane: non sono stati rilevati fenomeni tossici alle dosi di 90 mg/kg e di 50 mg/kg rispettivamente nel ratto e nel cane.

In studi di tossicità a dosi ripetute, sono state riportate degenerazione/atrofia testicolare o anomalie della spermatogenesi e diminuzione del peso dei testicoli in ratti e cani adulti dopo somministrazione orale a dosi rispettivamente di 400 mg/kg/die e 150 mg/kg/die, con NOAELs per i risultati testicolari pari a 270 mg/kg/giorno nei ratti adulti e 90 mg/kg/giorno nei cani adulti.

I confronti dei margini di sicurezza basati sull'AUC estrapolata nei ratti e nei cani indicano che potrebbe non esserci alcun margine di sicurezza.

Nei giovani ratti è stata osservata una diminuzione del peso dei testicoli solo a dosi superiori alla dose massima tollerata (da 240 mg/kg/die per via intraperitoneale o endovenosa) e senza alterazioni istopatologiche associate. A dosi tollerate (fino a 90 mg/kg/die) non sono stati

osservati effetti sugli organi riproduttivi maschili. Sulla base di questi dati, i giovani animali non sono stati considerati più suscettibili agli effetti testicolari rispetto agli adulti. Non è nota la rilevanza degli effetti testicolari nella popolazione pediatrica.

In uno studio sulla fertilità nei ratti, il valproato a dosi fino a 350 mg/kg/die non ha alterato la capacità riproduttiva maschile. Tuttavia, l'infertilità maschile è stata identificata come un effetto indesiderato nell'uomo (vedere paragrafi 4.6 e 4.8).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

1 fiala solvente contiene acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2 Incompatibilità**

Se altri medicinali vengono somministrati per infusione, Depakin deve essere somministrato tramite una linea endovenosa separata.

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati al paragrafo 6.6

### **6.3 Periodo di validità**

Flaconcino di polvere non aperto:  
3 anni.

Medicinale dopo ricostituzione:

La stabilità chimica e fisica in uso della soluzione ricostituita è stata dimostrata per 24 ore se conservata a 25°C in posizione verticale. Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di ricostituzione non escluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

La soluzione residua non utilizzata deve essere smaltita.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.  
Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Polvere: flaconcino di vetro con tappo in gomma clorobutilica con sigillo in alluminio e capsula di chiusura a strappo in plastica.

Solvente: fiala di vetro

Scatola contenente 4 flaconcini di polvere + 4 fiale solvente.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ogni flaconcino di Depakin polvere per soluzione per infusione è monouso.

Il flaconcino e la fiala contengono un sovrariempimento che consente di ottenere il prelievo della quantità nominale indicata:

- Flaconcino: 415 mg di polvere liofilizzata di sodio valproato (coefficiente di spostamento: 8,65%)
- Fiala: 4,25 ml di solvente (acqua per preparazioni iniettabili).

Ricostituzione:

- Utilizzare una siringa graduata per prelevare dalla fiala 3,8 ml di solvente acqua per preparazioni iniettabili e iniettarli nel flaconcino di polvere liofilizzata.
- Consentire la completa dissoluzione
- Il volume totale della soluzione ricostituita è 4,15 ml con una concentrazione di 100 mg/ml
- È possibile prelevare dal flaconcino 4 ml della soluzione iniettabile ricostituita (100 mg/ml).

La soluzione ricostituita è chiara e quasi incolore.

Depakin deve essere somministrato in iniezione endovenosa lenta (3 minuti) o in infusione; qualora altre sostanze dovessero essere infuse, si deve utilizzare una via d'accesso separata.

È stata studiata la compatibilità chimico-fisica di 400 mg di Depakin 400 mg polvere e solvente per soluzione per infusione in 500 ml di ciascuna delle soluzioni seguenti (in 250 ml nel caso del trometamolo):

- sodio cloruro 0,9 g in 100 ml
- glucosio 5 g in 100 ml
- glucosio 10 g in 100 ml
- glucosio 20 g in 100 ml
- glucosio 30 g in 100 ml
- glucosio 2,55 g + sodio cloruro 0,45 g in 100 ml
- sodio bicarbonato 0,14 g in 100 ml
- trometamolo (THAM) 3,66 g + NaCl 0,172 g in 100 ml

La soluzione endovenosa può essere usata per infusione in contenitori in PVC, polietilene e vetro.

Depakin deve essere ricostituito immediatamente prima dell'utilizzo. La soluzione per infusione contenente il medicinale deve essere usata entro 24 ore, vedere paragrafo 6.3.

Per le istruzioni di somministrazione, vedere paragrafo 4.2

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sanofi S.r.l. – Viale L. Bodio, 37/B - Milano

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC 022483061

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 27 marzo 2000

Data del rinnovo più recente: 1 giugno 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco