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 contiene200 mg di sodio valproato.

DEPAKIN 500 mg compresse gastroresistenti
Una compressa gastroresistente contiene500 mg di sodio valproato.

DEPAKIN 200 mg/ml soluzione orale
100 ml di soluzione contengono20 g di sodio valproato.

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 dovrebbero 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.).

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 γ (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).

- 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

- Il medico prescrittore deve 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.

Contraccezione

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). Il medico prescrittore deve 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 la 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 informativo

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 educazionale 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 la 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.

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

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.

EPATOPATIE
- 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 malattia metabolica o degenerativa congenita.
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 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. 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 γ (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).

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.

<u>Precauzioni d'impiego</u>

- 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).
  L'uso concomitante di salicilati deve essere evitato nei bambini al di sotto dei 3 anni per il rischio di epatotossicità.
- 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.
- Qualora si sospetti un ciclo dell'urea alterato, prima del trattamento si deve valutare l'iperammoniemia poiché con valproato è possibile un peggioramento (vedere paragrafo 4.3 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.
- 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).
- I pazienti con un deficit sottostante di carnitina palmitoiltransferasi (CPT) di tipo II devono essere avvertiti del maggiore rischio di rabdomiolisi quando assumono valproato.
- 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 27,66 mg di **sodio** per compressa
- DEPAKIN 500 mg compresse gastroresistenti contiene 69,16 mg di **sodio** per compressa
- DEPAKIN 200 mg/ml soluzione orale contiene 27,66 mg di **sodio** per ml di soluzione

Da tenere in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

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.
- 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.

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.

Altre interazioni
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-glucoronosiltransferasi (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 catatonia.

- Quetiapina

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

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Il valproato è controindicato in gravidanza come trattamento per l'epilessia, eccetto il caso in cui non vi sia un'alternativa adeguata per trattare l'epilessia. 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).

Gravidanza

Teratogenicità ed effetti sullo sviluppo

Rischio di esposizione in gravidanza legato al valproato

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

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 dello sviluppo neurologico
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, iper-eccitabilità, 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.

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:	≥ 1/10
Comune:	≥ 1/100, < 1/10
Non comune:	≥ 1/1000, < 1/100
Raro:	≥ 1/10000, < 1/1000
Molto raro:	< 1/10000

- 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.

- 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.

- 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.

- 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

- 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 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.

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 sianella 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 1250 mg/kg/die e 150 mg/kg/die.

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 acetoftalato, 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 gastroresistenti40 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

luglio 2022

11. CLASSE DI RIMBORSABILITA': A

12. CLASSE DI DISPENSAZIONE: RR

13. PREZZI AL PUBBLICO:
DEPAKIN 200 mg 40 compresse gastroresistenti: 4,60€
DEPAKIN 500 mg 40 compresse gastroresistenti: 7,89€
DEPAKIN 200 mg/ml soluzione orale: 4,84€