

## 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

ACIDO VALPROICO E SODIO VALPROATO ratiopharm  
300 mg compresse a rilascio prolungato

ACIDO VALPROICO E SODIO VALPROATO ratiopharm  
500 mg compresse a rilascio prolungato

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Acido valproico e Sodio valproato ratiopharm 300 mg compresse a rilascio prolungato  
Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 200 mg di sodio valproato e 87 mg di acido valproico (equivalente ad un totale di 300 mg di sodio valproato)

Acido valproico e Sodio valproato ratiopharm 500 mg compresse a rilascio prolungato  
Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 333 mg di sodio valproato e 145 mg di acido valproico (equivalente ad un totale di 500 mg di sodio valproato)

Eccipiente con effetti noti:

ACIDO VALPROICO E SODIO VALPROATO ratiopharm 300 mg compresse a rilascio prolungato  
Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 27,7 mg di sodio.

ACIDO VALPROICO E SODIO VALPROATO ratiopharm 500 mg compresse a rilascio prolungato  
Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 46,2 mg di sodio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa a rilascio prolungato.

Compresa, bianca, di forma oblunga, rivestita con film, con una linea di frattura su entrambi i lati.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Per il trattamento di:

- **attacchi epilettici generalizzati** in forma di assenze, attacchi mioclonici e tonico-clonici
- **attacchi focali e generalizzati secondari**

e nel trattamento combinato di altre forme di crisi epilettiche, per es. crisi focali con sintomi semplici e complessi e crisi focali con generalizzazione secondaria, qualora queste forme non rispondano agli usuali trattamenti antiepilettici.

Nota:

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.

Trattamento di **episodi maniacali nel disturbo bipolare**, quando il litio è controindicato o non tollerato.

Il proseguimento della terapia dopo l'episodio maniacale può essere preso in considerazione nei pazienti che hanno risposto alla somministrazione di valproato per la mania acuta.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Nota:

Quando si passa da un trattamento precedente con forme farmaceutiche non a rilascio prolungato all'*ACIDO VALPROICO E SODIO VALPROATO* ratiopharm, ci si deve assicurare che siano mantenuti adeguati livelli sierici di acido valproico.

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

### Attacchi epilettici

La dose deve essere stabilita e monitorata da uno specialista su base individuale. La determinazione della dose deve essere basata primariamente sulla risposta clinica piuttosto che sul monitoraggio di routine della concentrazione sierica. La determinazione dei livelli sierici può risultare utile in caso di presenza di sintomi tossici o assenza di efficacia (vedere paragrafo 5.2). Lo scopo è di ottenere l'assenza di attacchi epilettici utilizzando la più bassa dose possibile.

Sono raccomandati incrementi (graduali) della dose fino a raggiungere la dose efficace ottimale. Sono disponibili differenti forme farmaceutiche e dosaggi al fine di facilitare l'incremento graduale della dose e una precisa titolazione della dose di mantenimento.

In monoterapia la **dose abituale iniziale** è di 5-10 mg di acido valproico/kg di peso corporeo, e questa deve essere aumentata di circa 5 mg di acido valproico/kg di peso corporeo ogni 4-7 giorni.

In alcuni casi, l'effetto pieno non si manifesta prima di 4-6 settimane. La dose giornaliera non deve perciò essere aumentata troppo rapidamente al di sopra delle quantità medie.

La **dose media giornaliera** abituale nei trattamenti a lungo termine è:

- 20 mg di acido valproico/ kg di peso corporeo nei pazienti adulti e negli anziani,
- 25 mg di acido valproico/ kg di peso corporeo negli adolescenti,
- 30 mg di acido valproico/ kg di peso corporeo nei bambini.

Di conseguenza sono raccomandate, come linea guida, le seguenti dosi di mantenimento giornaliere:

Età	Peso corporeo	Dose media di mantenimento in mg*/die
Bambini **		
3-6 anni	circa 15-25 kg	450-600
7-14 anni	circa 25-40 kg	750-1200

Adolescenti dai 14 anni	circa 40-60 kg	1000-1500
Adulti	da circa 60 kg	1200-2100

\* dati riferiti ai mg di sodio valproato

\*\* Nota:

Nei bambini fino ai 3 anni di età, si deve ricorrere preferibilmente a forme di dosaggio con un più basso contenuto di principio attivo (per es. soluzioni). Per il trattamento di bambini di età pari o superiore ai 3 anni di età può essere utilizzato Acido valproico e Sodio valproato ratiopharm 300 mg compresse a rilascio prolungato che può essere diviso in due dosi uguali

Se *ACIDO VALPROICO E SODIO VALPROATO ratiopharm* viene assunto **in associazione** con o **come terapia sostitutiva** di un medicinale somministrato in precedenza, la dose di qualsiasi altro antiepilettico somministrato contemporaneamente, in particolare il fenobarbitale, deve essere immediatamente ridotta. Se il medicinale precedente deve essere sospeso, ciò deve avvenire in modo graduale.

Poiché l'effetto di induzione enzimatica di altri antiepilettici è reversibile, devono essere monitorati i livelli sierici di acido valproico per circa 4-6 settimane dopo l'ultima assunzione di qualsiasi principio attivo simile e, se necessario, la dose giornaliera deve essere ridotta.

Nei pazienti con insufficienza renale o ipoproteinemia, si deve prendere in considerazione l'aumento dell'acido valproico in forma libera nel siero e, se necessario, la dose deve essere ridotta. Il quadro clinico, comunque, rappresenta il fattore decisivo per qualsiasi aggiustamento della dose, poiché la determinazione della concentrazione sierica totale di acido valproico può portare a conclusioni errate (vedere paragrafo 5.2)

La dose giornaliera viene somministrata in 1-2 dosi separate.

### **Episodi maniacali nel disturbo bipolare:**

#### Negli adulti:

La dose giornaliera deve essere stabilita e controllata su base individuale dal medico curante.

La dose giornaliera iniziale raccomandata è di 750 mg. Inoltre, negli studi clinici si è osservato che anche una dose iniziale di 20 mg di valproato/kg di peso corporeo ha 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 fino al raggiungimento della dose terapeutica minima in grado di produrre 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 media giornaliera varia solitamente tra 1000 e 2000 mg di valproato. I pazienti che ricevono dosi giornaliere superiori a 45 mg/kg/die di peso corporeo devono essere attentamente monitorati.

La prosecuzione del trattamento degli episodi maniacali nel disturbo bipolare deve essere adattata su base individuale utilizzando la dose minima efficace

#### Nei bambini e negli adolescenti:

La sicurezza e l'efficacia di *ACIDO VALPROICO E SODIO VALPROATO ratiopharm* nel trattamento degli episodi maniacali nel disturbo bipolare non sono state valutate in pazienti di età inferiore ai 18 anni.

### Metodo e durata della somministrazione

Le compresse a rilascio prolungato devono essere assunte preferibilmente 1 ora prima dei pasti (la mattina a stomaco vuoto). In caso di effetti collaterali a carico del tratto gastrointestinale dovuti al trattamento, le compresse a rilascio prolungato devono essere assunte durante o dopo i pasti. Devono essere ingerite intere

oppure divise a metà, non devono essere masticate e devono essere assunte con un'abbondante quantità di liquido (ad es. un bicchiere d'acqua).

La durata del trattamento viene stabilita dal medico curante.

**Attacchi epilettici:**

La terapia antiepilettica è sempre una terapia a lungo termine.

Un medico specialista (un neurologo o un neuropsichiatra) deve decidere su base individuale la titolazione della dose, la durata del trattamento e l'interruzione della terapia con *ACIDO VALPROICO E SODIO VALPROATO ratiopharm*.

Generalmente non devono essere tentate riduzioni della dose o interruzioni del trattamento col medicinale finché il paziente non sia stato libero da attacchi per almeno due o tre anni. L'interruzione deve avvenire in forma di riduzione graduale della dose in un arco di tempo compreso fra uno e due anni. Nei bambini può essere permesso aumentare la dose in base ai kg di peso corporeo invece di aggiustare la dose in base all'età, e in questo modo i risultati dell'EEG non dovrebbero deteriorarsi.

L'esperienza con l'utilizzo a lungo termine di *ACIDO VALPROICO E SODIO VALPROATO ratiopharm* è limitata, soprattutto nei bambini di età inferiore a 6 anni.

### 4.3 Controindicazioni

Acido Valproico e Sodio Valproato ratiopharm è controindicato nelle seguenti situazioni:

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- anamnesi personale o familiare di epatopatia o gravi disfunzioni epatiche o pancreatiche;
- disfunzione epatica con esito fatale in un fratello durante trattamento con acido valproico
- porfiria
- patologie della coagulazione
- difetti del ciclo dell'urea (vedere anche paragrafo 4.4)
- il 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 (vedere il paragrafo 4.4).

#### 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

#### **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).

Acido Valproico e Sodio Valproato ratiopharm 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

- 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.

#### 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.

#### 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 esperto in teratologia 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 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 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.

### Avvertenze

L'insorgenza di un danno epatico grave si verifica raramente e rara è la comparsa di danno pancreatico. Questi danni colpiscono con maggiore frequenza i neonati e i bambini piccoli al di sotto dei 3 anni che sono suscettibili di gravi crisi epilettiche, in particolare quando l'acido valproico è combinato con altri agenti anticonvulsivanti o quando è presente anche un danno cerebrale, un ritardo mentale o una malattia metabolica ereditaria. In questo gruppo di pazienti la somministrazione dell'acido valproico deve essere effettuata con particolare cautela ed in forma di monoterapia.

Nella maggioranza dei casi il danno epatico si osserva entro i primi sei mesi di terapia, particolarmente tra la seconda e la dodicesima settimana.

L'esperienza ha dimostrato che dopo il compimento dei 3 anni (soprattutto in pazienti di età superiore ai 10 anni) la frequenza di epatopatia si riduce in modo considerevole.

Il decorso di queste malattie può essere fatale. L'insorgenza simultanea di epatite e pancreatite aumenta il rischio di un decorso letale.

### Suicidio/pensieri suicidari o peggioramento clinico

Nei pazienti trattati con farmaci antiepilettici per varie indicazioni sono stati osservati ideazione e comportamento suicidario. Una meta-analisi relativa a studi clinici controllati verso placebo con farmaci antiepilettici ha inoltre mostrato un leggero aumento del rischio di ideazione e comportamento suicidario. Il meccanismo alla base di questo rischio non è noto, e i dati disponibili non escludono la possibilità di un aumento di tale rischio con l'utilizzo di Acido valproico e sodio valproato ratiopharm.

Pertanto i pazienti devono essere monitorati per possibili segni di ideazione e comportamento suicidario, prendendo in considerazione un trattamento appropriato. I pazienti (e chi si prende cura di essi) devono essere avvertiti di informare subito il medico in caso di comparsa di segni di ideazione e comportamento suicidario.

### Segni di danno epatico e/o pancreatico

Un danno epatico e/o pancreatico grave o letale può essere preceduto da sintomi aspecifici, quali aumento della frequenza e gravità degli attacchi epilettici, compromissione dello stato di coscienza con confusione, agitazione, disturbi del movimento, malessere, astenia, perdita dell'appetito, avversione verso i cibi familiari o l'acido valproico, nausea, vomito, dolori addominali, letargia e, soprattutto in caso di danno epatico, ematomi, epistassi ed edemi locali o generalizzati. I pazienti, soprattutto i neonati e i bambini piccoli, devono essere accuratamente monitorati con particolare attenzione a questa sintomatologia. Se questi sintomi persistono e sono di grave intensità, devono essere effettuati appropriati esami di laboratorio (vedere paragrafo seguente "Misure per una diagnosi precoce") oltre ad una approfondita visita clinica.

Il medico curante non deve affidarsi soltanto ai risultati di laboratorio poiché questi ultimi non risultano in tutti i casi al di fuori della norma. Specialmente dopo l'inizio della terapia, gli enzimi epatici possono subire un innalzamento indipendentemente dalla compromissione della funzionalità epatica. Di conseguenza, l'anamnesi e il quadro clinico sono sempre fondamentali per la valutazione dei risultati di laboratorio.

### Misure per una diagnosi precoce del danno epatico e/o pancreatico

Prima di iniziare il trattamento devono essere resi disponibili: una dettagliata anamnesi, con particolare attenzione a disturbi metabolici, epatopatie, affezioni pancreatiche e coagulopatie, esami clinici e test di laboratorio (per esempio PTT, fibrinogeno, fattori di coagulazione, INR, proteine totali, conta ematica comprendente trombociti, bilirubina, SGOT, SGPT, gamma-GT, lipasi, alfa-amilasi, glicemia).

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 altra visita.

Nei pazienti senza segni clinici, ma con test di laboratorio patologici dopo 4 settimane di trattamento, devono essere effettuati controlli di follow-up per tre volte ad intervalli massimi di due settimane e, successivamente, ad intervalli mensili fino al sesto mese di trattamento.

Nei pazienti di età superiore/uguale a 15 anni e negli adulti, i controlli degli esami clinici e di laboratorio devono essere eseguiti prima dell'inizio della terapia e ad intervalli mensili durante i primi sei mesi di trattamento.

In generale dopo 12 mesi di trattamento senza risultati anomali, sono considerati sufficienti 2-3 controlli di follow-up ogni anno.

I genitori devono essere informati sui possibili segni di danno epatico e/o pancreatico e devono essere avvertiti di comunicare immediatamente al medico curante la comparsa di sintomi clinici inusuali, indipendentemente dal prospetto sopra riportato.

La terapia deve essere immediatamente interrotta se insorge uno dei seguenti sintomi:

inspiegabile deterioramento delle condizioni generali, segni clinici di danno epatico e/o pancreatico, disturbi della coagulazione, incremento di 2 o 3 volte dei valori di SGPT o SGOT anche in assenza di segni clinici (è da prendere in considerazione l'induzione degli enzimi epatici da parte di farmaci concomitanti), moderato incremento (da 1 a 1,5 volte) di SGPT o di SGOT accompagnato da infezione febbrile acuta, marcata compromissione dei parametri della coagulazione, insorgenza di effetti indesiderati indipendenti dalla dose.

#### Ulteriori precauzioni

L'uso concomitante di acido valproico, sodio valproato e agenti carbapenem non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

#### Malattie metaboliche, in particolare enzimopatie ereditarie

Se si sospetta un disturbo enzimatico nel ciclo dell'urea, devono essere effettuate delle analisi metaboliche prima che il trattamento con acido valproico abbia inizio, in accordo con il rischio di iperammoniemia a seguito dell'acido valproico (vedere anche paragrafo 4.3)

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 o è richiesta l'interruzione del trattamento con Acido valproico e Sodio valproato ratiopharm.

L'interruzione del trattamento deve avvenire mentre si somministra un'adeguata dose di un altro medicinale antiepilettico.

Occorre notare, che dopo l'inizio della terapia con acido valproico, può verificarsi nausea innocua, talvolta associata a vomito e perdita di appetito, in genere reversibile spontaneamente o dopo la riduzione della dose.

#### 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.

#### Reazioni del sistema immunitario

L'acido valproico può, anche se raramente, indurre lupus eritematoso sistemico e causare riacutizzazioni nei casi di lupus eritematoso sistemico esistente. Pertanto nei pazienti con lupus eritematoso sistemico, il

beneficio di Acido valproico e Sodio valproato ratiopharm deve essere valutato in relazione ai possibili rischi. La combinazione di lamotrigina e acido valproico può aumentare il rischio di reazioni cutanee (gravi), soprattutto nei bambini.

#### Insufficienza renale ed ipoproteinemia

Nei pazienti con insufficienza renale o ipoproteinemia deve essere tenuto in considerazione l'aumento dei livelli di acido valproico non legato alle proteine sieriche e, se necessario, la dose deve essere ridotta.

#### Aumento di peso

I pazienti devono essere informati di un possibile aumento di peso corporeo e delle possibili misure per il controllo dello stesso.

Poiché l'aumento di peso costituisce un fattore di rischio per la sindrome dell'ovaio policistico, deve essere attentamente monitorato.

#### Ormone tiroideo:

In base alla concentrazione plasmatica, il valproato può spostare gli ormoni tiroidei dai siti di legame con le proteine plasmatiche ed aumentare il loro metabolismo; questo può portare ad una falsa diagnosi di ipotiroidismo.

#### Pazienti con malattia 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 (vedere il paragrafo 4.3).

#### Acido valproico e Sodio valproato ratiopharm 300 mg compresse a rilascio prolungato :

Questo medicinale contiene 27,7 mg di sodio per compressa a rilascio prolungato, equivalente all'1,4% della dose giornaliera massima raccomandata dall'OMS di 2 g di sodio per un adulto.

#### Acido valproico e Sodio valproato ratiopharm 500 mg compresse a rilascio prolungato :

Questo medicinale contiene 46,2 mg di sodio per compressa a rilascio prolungato, equivalente all' 2,3% della dose giornaliera massima raccomandata dall'OMS di 2 g di sodio per un adulto.

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

Se *ACIDO VALPROICO E SODIO VALPROATO ratiopharm* viene assunto in combinazione con altri agenti anticonvulsivanti, possono verificarsi effetti additivi sulle concentrazioni sieriche dei principi attivi.

#### L'acido valproico viene influenzato da:

Gli antiepilettici con effetti di induzione enzimatica, come il fenobarbitale, la fenitoina, il primidone e la carbamazepina, aumentano l'eliminazione dell'acido valproico e in tal modo ne riducono l'effetto.

Questo deve essere tenuto in considerazione alla sospensione di questi induttori durante il trattamento con acido valproico poiché le concentrazioni plasmatiche dell'acido valproico possono aumentare nelle due settimane successive all'interruzione del trattamento con l'induttore.

Il felbamato causa un aumento dose-dipendente, lineare, pari al 18% della concentrazione sierica dell'acido valproico in forma libera.

La meflochina aumenta il metabolismo dell'acido valproico ed ha anche il potenziale di provocare crisi convulsive. In caso di assunzione concomitante possono quindi verificarsi crisi epilettiche.

Sono stati riportati diminuzioni dei livelli ematici di acido valproico se somministrato in concomitanza con agenti carbapenem risultanti in una diminuzione del 60-100 % dei livelli di acido valproico 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 4.4).

La concentrazione sierica di acido valproico può essere aumentata dall'assunzione contemporanea di cimetidina, eritromicina e fluoxetina. Tuttavia, sono stati riportati anche casi in cui l'assunzione concomitante della fluoxetina ha determinato una riduzione della concentrazione sierica dell'acido valproico.

L'assunzione concomitante di acido valproico e di anticoagulanti o di acido acetilsalicilico può aumentare la tendenza all'emorragia. L'acido acetilsalicilico riduce inoltre il legame dell'acido valproico con le proteine plasmatiche.

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.

È raccomandato pertanto un regolare monitoraggio dei parametri della coagulazione del sangue quando i due farmaci sono usati congiuntamente.

#### L'acido valproico influenza:

L'aumento delle concentrazioni di fenobarbitale dovute all'acido valproico sono di particolare importanza clinica, in quanto possono provocare profonda sedazione (soprattutto nei bambini). In tali casi, è necessario ridurre la dose di fenobarbitale o di primidone (il primidone viene parzialmente metabolizzato in fenobarbitale). Pertanto si raccomanda un attento monitoraggio durante i primi 15 giorni di terapia combinata.

Nei pazienti già in terapia con fenitoina, la somministrazione aggiuntiva di acido valproico o un aumento della dose di quest'ultimo può causare un incremento della fenitoina in forma libera (concentrazione della frazione efficace non legata alle proteine) senza innalzare i livelli sierici di fenitoina totale. Ciò può aumentare il rischio di effetti indesiderati, in particolare danni cerebrali (vedere paragrafo 4.8)

Durante terapia combinata con acido valproico e carbamazepina sono stati descritti sintomi che possono essere dovuti ad un potenziamento dell'effetto tossico della carbamazepina indotto dall'acido valproico. Il monitoraggio clinico è particolarmente indicato all'inizio della terapia combinata e la dose deve essere aggiustata in base alle necessità.

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, tuttavia, 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%.

Nei bambini, i livelli di fenitoina sierica possono aumentare in seguito alla co-somministrazione di clonazepam ed acido valproico.

L'acido valproico inibisce il metabolismo della lamotrigina e quindi può rendersi necessario un aggiustamento della dose di quest'ultima. Ci sono alcune evidenze che la combinazione di lamotrigina e acido valproico può aumentare il rischio di reazioni cutanee, in particolare nei bambini in quanto sono stati riportati casi isolati di gravi reazioni cutanee che si sono verificate durante le prime 6 settimane dall'inizio

della terapia combinata. Tali reazioni si sono parzialmente attenuate dopo interruzione dell'assunzione del medicinale o dopo un appropriato trattamento.

L'acido valproico può aumentare i livelli sierici di felbamato di circa il 50%.

Il metabolismo e il legame proteico di altre sostanze attive, quali la codeina, sono influenzati.

In associazione con barbiturici, neurolettici ed antidepressivi, l'acido valproico può potenziare l'effetto depressivo centrale di questi farmaci. I pazienti trattati con queste associazioni devono quindi essere tenuti sotto stretta sorveglianza e la dose deve essere opportunamente adattata.

Poiché l'acido valproico viene parzialmente metabolizzato in corpi chetonici, nei pazienti diabetici con sospetta chetoacidosi deve essere considerata la possibilità di falsi positivi al test di eliminazione dei corpi chetonici.

L'acido valproico può aumentare le concentrazioni sieriche di zidovudina e indurre quindi un aumento della tossicità di zidovudina.

#### Altre interazioni

La somministrazione concomitante di topiramato e acido valproico è stata associata ad iperammonemia con o senza encefalopatia in pazienti che avevano tollerato entrambi i farmaci presi singolarmente. Questo evento avverso non è dovuto ad un'interazione farmacocinetica.

Può essere prudente esaminare i livelli di ammoniaca nel sangue nei pazienti sui quali è stata riportata l'insorgenza di ipotermia. Nella maggior parte dei casi, i segni ed i sintomi diminuiscono dopo sospensione di ciascuno dei due farmaci.

L'efficacia dei contraccettivi orali ("pillola") non è compromessa dall'acido valproico, in quanto quest'ultimo non ha effetto di induzione enzimatica.

Principi attivi potenzialmente epatotossici e alcol possono aumentare l'epatotossicità dell'acido valproico.

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

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

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

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'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).

#### Teratogenicità ed effetti sullo sviluppo

##### Rischio di esposizione in gravidanza legato al valproato

Sia il valproato in monoterapia che il valproato in politerapia sono associati a esiti anomali della gravidanza. I dati disponibili suggeriscono che la politerapia antiepilettica che include il valproato è associata a un rischio accresciuto di malformazioni congenite rispetto al valproato in monoterapia.

### Malformazioni congenite

I dati derivati da una meta-analisi (che includeva registri e studi di coorte) hanno dimostrato che il 10,73% dei figli di donne epilettiche esposte a valproato in monoterapia in gravidanza soffrono di malformazioni congenite (IC al 95%: 8,16 -13,29). Esiste un rischio maggiore di malformazioni importanti rispetto alla popolazione generale, per la quale il rischio è pari a circa il 2-3%. Il rischio dipende dalla dose ma 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.

### Disturbi dello sviluppo

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 sembra dipendere dalla dose ma, in base ai dati disponibili, non può essere stabilita una dose soglia al di sotto della quale non esiste alcun rischio. 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.

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 dimostrano che i bambini esposti al valproato *in utero* sono a maggior rischio di disturbi dello spettro autistico (tre volte circa) e di autismo infantile (cinque volte circa) rispetto alla popolazione generale di studio.

Dati limitati suggeriscono che i bambini esposti al valproato *in utero* potrebbero avere una maggiore probabilità di sviluppare sintomi del disturbo da deficit di attenzione e iperattività (attention deficit/hyperactivity disorder, ADHD).

### *Bambinee donne in età fertile (vedere sopra e il paragrafo 4.4)*

#### *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 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 minima efficace e suddividere la dose giornaliera di valproato in diverse piccole dosi, da assumere nel corso della giornata. L'utilizzo di una formulazione a rilascio prolungato può essere preferibile rispetto ad altre formulazioni, per evitare picchi elevati di concentrazioni plasmatiche (vedere paragrafo 4.2).

Tutte le pazienti con gravidanza esposta al valproato, e i loro compagni, devono essere indirizzati ad uno specialista esperto in teratologia 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.

#### 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.

#### 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 *ACIDO VALPROICO E SODIO VALPROATO ratiopharm* 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). Casi clinici indicano che le disfunzioni della fertilità sono reversibili dopo l'interruzione del trattamento.

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

All'inizio del trattamento, se *ACIDO VALPROICO E SODIO VALPROATO ratiopharm* viene assunto in dosi maggiori o in associazione con principi attivi ad azione centrale, possono verificarsi effetti sul sistema nervoso centrale, per esempio sonnolenza e confusione, che possono alterare i riflessi in modo tale che la capacità di guidare un veicolo, usare macchinari o svolgere attività associate a rischio di caduta o incidente sia compromessa indipendentemente dalla malattia di base. Questo effetto è più pronunciato dalla contemporanea assunzione di alcol.

### **4.8 Effetti indesiderati**

Molto comune	$\geq 1/10$
Comune	$\geq 1/100, < 1/10$
Non comune	$\geq 1/1000, < 1/100$
Raro	$\geq 1/10.000, < 1/1000$
Molto raro	$\leq 10.000$
Non nota	La frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

### Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune: Trombocitopenia o leucopenia. Sono spesso completamente reversibili in caso di continuazione della terapia e sempre reversibili alla sospensione del trattamento con acido valproico.

Non comune: Edema periferico, sanguinamento.

Raro: Ridotta concentrazione di fibrinogeno; nella maggior parte dei casi senza sintomi clinici ed in particolare con alte dosi (il sodio valproato ha un effetto inibitore sulla seconda fase dell'aggregazione piastrinica).

Molto raro: La compromissione della funzionalità del midollo osseo può portare a linfopenia, neutropenia, pancitopenia o anemia o agranulocitosi.

Prolungato tempo di sanguinamento, come conseguenza di una ridotta concentrazione di fibrinogeno, disturbi dell'aggregazione piastrinica e/o trombocitopenia dovuta a carenza del fattore VIII/fattore di Von Willebrand (vedere paragrafo 4.4)

### Disturbi del sistema immunitario

Raro: Lupus eritematoso

Non nota: Angioedema, sindrome da Rush da Farmaci con Eosinofilia e Sintomi Sistemici (sindrome DRESS).

### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto comune: Iperammoniemia isolata e moderata, senza modificazioni dei parametri di funzionalità epatica, che non richiede l'interruzione della terapia.

Sono stati riportati inoltre casi di iperammoniemia accompagnati da sintomi neurologici. In questi casi sono necessari ulteriori accertamenti (vedere anche paragrafo 4.3 e 4.4).

Comune: Aumento o perdita di peso dipendenti dalla dose, aumento o perdita dell'appetito.

Raro: Obesità

Molto raro: Iponatriemia

Non nota: Sindrome da Inappropriata Secrezione di ADH (SIADH).

In uno studio clinico condotto su 75 bambini, è stata osservata una riduzione dell'attività della biotinidasi durante il trattamento con medicinali contenenti acido valproico. Sono stati riportati anche deficit di biotina.

### Disturbi psichiatrici

Non comune: Irritabilità, iperattività e confusione, particolarmente all'inizio del trattamento.

Sono stati osservati casi di allucinazioni.

### Patologie del sistema nervoso

Comune: Sonnolenza dipendente dalla dose, tremore o parestesie.

Affaticamento e sonnolenza, apatia e atassia sono stati comunemente osservati durante il trattamento combinato con altri antiepilettici.

Non comune: Cefalea, spasticità, atassia, soprattutto all'inizio del trattamento. È stata osservata encefalopatia poco dopo l'assunzione di medicinali contenenti acido valproico. La patogenesi non è stata stabilita e

l'encefalopatia è reversibile con la sospensione del medicinale. In alcuni casi sono stati osservati, elevati livelli di ammoniaca e, in terapie di associazione con fenobarbitale, è stato descritto un aumento dei livelli di fenobarbitale.

Non comuni sono anche casi di stato di incoscienza, culminanti talora con il coma, parzialmente associati ad un aumento della frequenza degli attacchi epilettici. I sintomi si attenuano riducendo la posologia o interrompendo l'assunzione del medicinale. La maggioranza di questi casi si è verificata durante terapia combinata (soprattutto con fenobarbitale) o a seguito di un rapido aumento della dose.

In casi rari, soprattutto con alte dosi o in caso di terapia combinata con altri antiepilettici, sono state descritte encefalopatia cronica con sintomi neurologici e disturbi della funzione corticale superiore. La patogenesi di tali disturbi non è stata stabilita con precisione.

Raro: Diplopia

Molto raro: Demenza in associazione con atrofia cerebrale, reversibile con l'interruzione dell'assunzione del medicinale.

È stata segnalata l'insorgenza di una sindrome parkinsoniana reversibile.

Nella terapia a lungo termine con acido valproico in combinazione con altri antiepilettici, in particolare fenitoina, possono manifestarsi segni di danno cerebrale (encefalopatia): aumento degli attacchi epilettici, mancanza di stimoli, stupore, debolezza muscolare (ipotonia muscolare), disturbi motori (discinesia di tipo corea) e alterazioni gravi e generalizzate dell'EEG.

Non nota: Sedazione, disturbi extrapiramidali.

#### **Patologie dell'orecchio e del labirinto**

È stato osservato tinnito. È stata riportata perdita dell'udito reversibile o irreversibile, ma non è stata definita una relazione di causalità con medicinali contenenti acido valproico.

#### **Patologie vascolari**

Raro: Vasculite

#### **Patologie gastrointestinali**

Non comune: Ipersalivazione, diarrea. Soprattutto all'inizio della terapia vi sono state segnalazioni non comuni di disturbi gastrointestinali (nausea, mal di stomaco), che di solito scompaiono dopo pochi giorni anche proseguendo la terapia.

Raro: Danno pancreatico, a volte con esito fatale (vedere paragrafo 4.4)

#### **Patologie epatobiliari**

Non comune: Si può verificare disfunzione epatica grave (talvolta fatale) non dipendente dalla dose. Nei bambini, in particolar modo in quelli trattati con terapie combinate con altri antiepilettici, il rischio di danno epatico è notevolmente più elevato (vedere paragrafo 4.4)

#### **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo**

Comune: Perdita di capelli temporanea dipendente dalla dose, assottigliamento dei capelli, patologie di unghie e letto ungueale.

Raro: Eritema multiforme

Molto raro: Gravi reazioni cutanee (sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica o sindrome di Lyell)

#### **Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo**

Sono stati segnalati casi di diminuzione della densità minerale ossea, osteopenia, osteoporosi e fratture nei pazienti in terapia a lungo termine con acido valproico. Il meccanismo attraverso il quale l'acido valproico influenza il metabolismo osseo non è stato ancora identificato.

### **Patologie renali e urinarie**

Raro: Sindrome di Fanconi (acidosi metabolica, fosfaturia, amminoaciduria, glicosuria) reversibile con la sospensione del trattamento con acido valproico.

Nei bambini è stata osservata enuresi.

### **Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella**

Comune: Mestruazioni irregolari.

Raro: Amenorrea, dismenorrea, elevati livelli di testosterone e ovaio policistico.

### **Patologie congenite, familiari e genetiche**

Non nota: Malformazioni congenite e disturbi dello sviluppo (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.6).

### **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione**

Molto raro: Ipotermia, reversibile con l'interruzione del trattamento con acido valproico.

### **Segnalazione della 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 [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

## **4.9 Sovradosaggio**

In tutti i casi in cui si stia valutando un'intossicazione, deve essere considerata la possibilità di una intossicazione multipla, per esempio per assunzione di diversi medicinali con intento suicida.

A livelli sierici terapeutici (50-100 µg/ml) l'acido valproico ha una tossicità relativamente bassa. Molto raramente, in adulti e bambini si sono verificate intossicazioni acute da acido valproico a livelli sierici sopra i 100 µg/ml.

Nella letteratura scientifica sono riportati isolati casi di sovradosaggio acuto e cronico con esito fatale.

#### Sintomi di sovradosaggio:

L'intossicazione è caratterizzata da confusione, sedazione, talvolta fino al coma, debolezza muscolare, iporeflessia e areflessia.

Sono stati riportati casi isolati di ipotensione, miosi, disturbi cardiovascolari e respiratori, edema cerebrale, acidosi metabolica e ipernatriemia.

Sia negli adulti che nei bambini livelli sierici elevati hanno causato disturbi neurologici anomali, come un'aumentata tendenza agli attacchi epilettici e alterazioni comportamentali.

#### Trattamento del sovradosaggio:

Non è noto alcun antidoto specifico.

Il trattamento clinico del sovradosaggio si deve perciò limitare a misure generali volte all'eliminazione della tossina e al supporto delle funzioni vitali.

Se possibile, entro 30 minuti dall'assunzione, deve essere indotto il vomito, eseguita una lavanda gastrica o somministrato carbone attivo. La lavanda gastrica è utile se intrapresa entro 10-12 ore dal sovradosaggio.

È indispensabile un monitoraggio presso un'unità di terapia intensiva.

L'emodialisi e la diuresi forzata possono essere efficaci. Meno efficace è invece la dialisi peritoneale. Non vi è sufficiente esperienza per consentire una valutazione dell'efficacia di una perfusione ematica di carbone attivo o di una completa sostituzione e trasfusione del plasma. È quindi raccomandata una terapia medica intensiva con il monitoraggio dei livelli sierici ma senza alcuna procedura specifica di disintossicazione, soprattutto nei bambini.

In un caso si è dimostrata efficace la somministrazione di naloxone per via endovenosa per diminuire l'offuscamento della coscienza.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Antiepilettici, derivati degli acidi grassi  
Codice ATC: N03AG01

L'acido valproico è un agente antiepilettico che non ha similitudini strutturali con altri principi attivi anticonvulsivanti. Il più probabile meccanismo d'azione dell'acido valproico è il potenziamento dell'inibizione GABA-mediata attraverso un effetto presinaptico sul metabolismo del GABA e/o un effetto diretto postsinaptico sui canali ionici della membrana neuronale.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'acido valproico è molto poco solubile in acqua (1:800), il sale sodico è molto solubile in acqua (1:0,4).

#### - **Assorbimento:**

Dopo somministrazione orale l'acido valproico ed il suo sale sodico sono assorbiti nel tratto gastrointestinale rapidamente e quasi completamente.

#### - **Livelli sierici, legame con le proteine plasmatiche, distribuzione**

Il tempo delle concentrazioni sieriche di picco dipende dalla formulazione galenica:

*Acido valproico e valproato di sodio ratiopharm 300 mg compresse a rilascio prolungato:*

In uno studio per dose singola dopo un pasto ad alto contenuto di grassi la concentrazione sierica massima è stata ottenuta circa 5-12 ore dopo l'assunzione di una compressa a rilascio prolungato. Dopo una dose di 300 mg di sodio valproato sono state ottenute concentrazioni sieriche massime di 10-29 µg/ml.

*Acido valproico e valproato di sodio ratiopharm 500 mg compresse a rilascio prolungato:*

In uno studio per dose singola dopo un pasto ad alto contenuto di grassi la concentrazione sierica massima è stata ottenuta circa 4-24 ore dopo l'assunzione di una compressa a rilascio prolungato. Dopo una dose di 500 mg di sodio valproato sono state ottenute concentrazioni sieriche massime di 17-42 µg/ml.

C'è una correlazione pressoché lineare tra la dose delle compresse a rilascio prolungato e la concentrazione sierica.

L'intervallo terapeutico medio della concentrazione sierica è compreso tra 50 e 100 µg/ml.

Gli effetti indesiderati, compresa l'intossicazione, sono più probabili sopra i 100 µg/ml.

In genere i livelli allo stato stazionario vengono raggiunti entro 3-5 giorni (5 volte l'emivita).

Nel liquido cerebrospinale le concentrazioni di acido valproico corrispondono alla frazione libera di acido valproico nel plasma.

Il volume di distribuzione dipende dall'età ed è in genere pari a 0,13 – 0,23 l/kg; nei pazienti più giovani è di 0,13 – 0,19 l/kg.

L'acido valproico è legato alle proteine plasmatiche per il 90-95%, prevalentemente all'albumina. Il legame proteico si riduce a dosi più alte. Il legame con le proteine plasmatiche è più basso nei pazienti anziani ed in quelli con disfunzioni epatiche o renali. In uno studio, sono stati osservati valori più elevati di sostanza attiva libera (dall'8,5% ad oltre il 20%) in pazienti con funzionalità renale significativamente ridotta.

La concentrazione totale di acido valproico, costituita dalla frazione libera e da quella legata alle proteine, può rimanere ampiamente immodificata in presenza di ipoproteinemia, ma può anche essere ridotta a causa di un aumentato metabolismo della frazione libera.

#### - **Biotrasformazione, eliminazione**

La biotrasformazione prevede la glucuronidazione e la  $\beta$  (beta),  $\omega$  (omega) e  $\omega-1$  (omega-1) ossidazione. Approssimativamente il 20% della dose somministrata si recupera come estere dell'acido glucuronico nelle urine dopo escrezione renale. Esistono più di 20 metaboliti e fra questi quelli risultanti dall'omega ossidazione sono ritenuti epatotossici.

Meno del 5% della dose di acido valproico si ritrova nelle urine in forma immodificata.

Il metabolita principale è l'acido 3-cheto-valproico, che è presente nelle urine in una percentuale compresa fra il 3 ed il 60%. Questo metabolita ha effetti anticonvulsivanti nel topo, ma questi effetti non sono stati confermati nell'uomo.

#### - **Clearance ed emivita plasmatica**

In uno studio la clearance plasmatica è stata di 12,7 mL/min in pazienti affetti da epilessia. In volontari sani è pari a 5-10 ml/min ed aumenta con l'assunzione di antiepilettici con attività di induzione enzimatica.

In monoterapia, l'emivita media nel plasma è di 12-16 ore e rimane costante nella terapia a lungo termine.

In associazione con altri farmaci (per esempio il primidone, la fenitoina, il fenobarbitale e la carbamazepina) l'emivita si riduce a 4-9 ore, a seconda dell'induzione enzimatica. Nei neonati e nei bambini fino a 18 mesi di età sono riportate emivite plasmatiche fra 10 e 67 ore. Le emivite più lunghe sono state osservate subito dopo la nascita. Oltre i due mesi di età il valore dell'emivita si avvicina a quello degli adulti.

Nei pazienti con epatopatia, l'emivita è più lunga. In casi di sovradosaggio sono stati riportati valori di emivita fino a 30 ore.

Durante la gravidanza, in particolare nel terzo trimestre, si verifica un aumento del volume di distribuzione e un corrispondente incremento della clearance epatica e renale, con possibile riduzione della concentrazione sierica a dose costante.

Si deve inoltre considerare che il legame con le proteine plasmatiche può modificarsi durante la gravidanza e la frazione libera (terapeuticamente attiva) di acido valproico può aumentare.

#### - **Escrezione nel latte materno**

L'acido valproico attraversa la barriera placentare ed è escreto nel latte materno. Allo stato stazionario, la concentrazione nel latte materno è circa il 10% di quella sierica.

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

Durante gli studi di tossicità cronica, ad alte dosi (250 mg/kg nel ratto; 90 mg/kg nel cane) sono stati riscontrati atrofia testicolare, degenerazione del dotto deferente ed insufficiente spermatogenesi, nonché alterazioni dei polmoni e della prostata.

I test di mutagenicità, effettuati sui batteri, sul ratto e sul topo sono risultati negativi.

Sono stati condotti studi a lungo termine nel ratto e nel topo. A dosi molto elevate è stato osservato un aumento dell'incidenza di fibrosarcomi sottocutanei nei ratti maschi. Negli studi sugli animali è stato dimostrato che l'acido valproico è teratogeno.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Nucleo della compressa

Ipromellosa 4000 mPa·s

Ipromellosa 15000 mPa·s  
Acesulfame potassico  
Silice colloidale idrata

#### Rivestimento della compressa

Sodio laurilsolfato  
Dibutile sebacato  
Butile metacrilato copolimero basico  
Magnesio stearato  
Titanio diossido

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

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

Conservare nella confezione originale e mantenere in luogo asciutto per proteggere il medicinale dall'umidità. Questo medicinale è igroscopico. Le compresse a rilascio prolungato non devono essere rimosse dal loro foglio se non immediatamente prima della somministrazione. Il blister non deve essere tagliato.

### **6.5 Natura e contenuto della confezione**

#### Acido Valproico e Sodio Valproato ratiopharm 300 mg compresse a rilascio prolungato

Blister formato da un doppio foglio di alluminio rivestito.

20, 30, 50, 60, 90, 100, 200, 500 (10x50, confezione ad uso ospedaliero) compresse a rilascio prolungato.

#### Acido valproico e Sodio Valproato ratiopharm 500 mg compresse a rilascio prolungato

Blister formato da un doppio foglio di alluminio rivestito.

20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 120, 200, 500 (10x50, confezione ad uso ospedaliero) compresse a rilascio prolungato.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare

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

ratiopharm GmbH – Graf-Arco Strasse, 3 – 89079 Ulm (Germania)

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

300 mg compresse a rilascio prolungato 20 compresse in blister AL/AL AIC n. 037839014  
300 mg compresse a rilascio prolungato 30 compresse in blister AL/AL AIC n. 037839026  
300 mg compresse a rilascio prolungato 50 compresse in blister AL/AL AIC n. 037839038  
300 mg compresse a rilascio prolungato 60 compresse in blister AL/AL AIC n. 037839040  
300 mg compresse a rilascio prolungato 90 compresse in blister AL/AL AIC n. 037839053  
300 mg compresse a rilascio prolungato 100 compresse in blister AL/AL AIC n. 037839065  
300 mg compresse a rilascio prolungato 200 compresse in blister AL/AL AIC n. 037839077

300 mg compresse a rilascio prolungato 500 (50x10) compresse in blister AL/AL conf. ospedaliera AIC n. 037839089  
500 mg compresse a rilascio prolungato 20 compresse in blister AL/AL AIC n. 037839091  
500 mg compresse a rilascio prolungato 28 compresse in blister AL/AL AIC n. 037839103  
500 mg compresse a rilascio prolungato 30 compresse in blister AL/AL AIC n. 037839115  
500 mg compresse a rilascio prolungato 50 compresse in blister AL/AL AIC n. 037839127  
500 mg compresse a rilascio prolungato 56 compresse in blister AL/AL AIC n. 037839139  
500 mg compresse a rilascio prolungato 60 compresse in blister AL/AL AIC n. 037839141  
500 mg compresse a rilascio prolungato 90 compresse in blister AL/AL AIC n. 037839154  
500 mg compresse a rilascio prolungato 100 compresse in blister AL/AL AIC n. 037839166  
500 mg compresse a rilascio prolungato 120 compresse in blister AL/AL AIC n. 037839178  
500 mg compresse a rilascio prolungato 200 compresse in blister AL/AL AIC n. 037839180  
500 mg compresse a rilascio prolungato 500 (50x10) compresse in blister AL/AL conf. ospedaliera AIC n. 037839192

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

Data della prima autorizzazione 03 aprile 2008  
Data del rinnovo più recente: 09 gennaio 2012

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**