

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 EG 300 mg compresse a rilascio prolungato
ACIDO VALPROICO E SODIO VALPROATO EG 500 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ACIDO VALPROICO E SODIO VALPROATO EG 300 mg
1 compressa a rilascio prolungato contiene 200 mg di sodio valproato e 87 mg di acido valproico (equivalente a 300 mg di sodio valproato).

Eccipiente(i) con effetto noto

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene fino a 29,1 mg di sodio.

ACIDO VALPROICO E SODIO VALPROATO EG 500 mg
1 compressa a rilascio prolungato contiene 333 mg di sodio valproato e 145 mg di acido valproico (equivalente a 500 mg di sodio valproato).

Eccipiente(i) con effetto noto

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene fino a 48,5 mg di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato.

ACIDO VALPROICO E SODIO VALPROATO EG 300 mg
Compresse a rilascio prolungato, allungate, di colore bianco con linea d'incisione su entrambi i lati. La compressa può essere divisa in dosi uguali.

ACIDO VALPROICO E SODIO VALPROATO EG 500 mg
Compresse a rilascio prolungato, allungate, di colore bianco con linea d'incisione su entrambi i lati. La compressa può essere divisa in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Per il trattamento di:

- epilessia generalizzata in forma di assenze, attacchi mioclonici e tonico-clonici
- crisi epilettiche parziali (focali) e generalizzate secondarie e nel trattamento di associazione se queste forme di epilessia non rispondono al normale trattamento antiepilettico.

Nota:

Nei bambini piccoli fino a 3 anni compiuti gli antiepilettici contenenti acido valproico rappresentano solo in casi eccezionali la terapia di prima scelta (vedere paragrafo 4.4).

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 EG a rilascio prolungato, ci si deve assicurare che siano mantenuti adeguati livelli sierici di acido valproico.

Posologia

La dose deve essere stabilita e monitorata da uno specialista su base individuale. La determinazione della dose deve basarsi essenzialmente sulla risposta clinica piuttosto che sul monitoraggio routinario delle concentrazioni sieriche. La determinazione dei livelli sierici può risultare utile in caso di sintomi tossici o di mancanza di efficacia (vedere paragrafo 5.2). Lo scopo è quello di eliminare gli attacchi epilettici utilizzando la più bassa dose possibile.

Si raccomanda di incrementare la dose (in modo graduale) fino a raggiungere la dose ottimale efficace. Sono disponibili differenti dosaggi e forme farmaceutiche per facilitare l'aumento graduale della dose e la precisa titolazione della dose di mantenimento.

In monoterapia l'abituale **dose iniziale** equivale a 5-10 mg di acido valproico/kg peso corporeo da aumentare di circa 5 mg di acido valproico/kg peso corporeo ogni 4-7 giorni.

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

L'abituale **dose media giornaliera** durante un trattamento a lungo termine corrisponde a:

- 20 mg di acido valproico/kg peso corporeo per adulti e persone anziane,
- 25 mg di acido valproico/kg peso corporeo per gli adolescenti,
- 30 mg di acido valproico/kg peso corporeo per i bambini.

Per questo motivo si raccomandano come linee guida le seguenti dosi giornaliere di mantenimento:

Età	Peso corporeo	Dose media di mantenimento in mg*/die
Bambini**		
3 - 6 anni	ca. 15-25 kg	450-600
7 - 14 anni	ca. 25-40 kg	750-1200
Adolescenti da 14 anni	ca. 40-60 kg	1000-1500
Adulti	da ca. 60 kg	1200-2100

*Dati basati su mg di sodio valproato.

**Nota:

nei bambini fino a 3 anni devono essere utilizzate preferibilmente formulazioni con un contenuto di principio attivo inferiore (per es. soluzione). Per il trattamento nei bambini di età maggiore o uguale ai 3 anni può essere usato Acido Valproico e Sodio Valproato EG 300 mg compresse a rilascio prolungato, che possono essere divise in dosi uguali.

Se il valproato viene assunto **in associazione con** oppure in **sostituzione di** un medicinale somministrato precedentemente, la dose di qualsiasi altro antiepilettico somministrato contemporaneamente, soprattutto se si tratta di fenobarbital, deve essere immediatamente ridotta. Se il medicinale assunto in precedenza deve essere sospeso, ciò deve avvenire in modo graduale.

Dato che l'effetto di induzione enzimatica di altri antiepilettici è reversibile, è necessario monitorare i livelli sierici dell'acido valproico per circa 4-6 settimane dopo l'ultima assunzione di qualsiasi principio attivo di tale genere e, se opportuno, ridurre la dose giornaliera.

Insufficienza renale

Può essere necessario ridurre il dosaggio nei pazienti con insufficienza renale o aumentare il dosaggio nei pazienti in emodialisi. Il valproato è dializzabile (vedere paragrafo 4.9). Il dosaggio deve essere modificato in base al monitoraggio clinico del paziente (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con ipoproteinemia

Nei pazienti con ipoproteinemia, si deve tenere presente l'aumento dell'acido valproico in forma libera nel siero e, se necessario, bisogna ridurre la dose. Il quadro clinico rappresenta in ogni caso il fattore determinante per qualsiasi aggiustamento della dose, dato che 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.

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 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).

Modo e durata della somministrazione

Le compresse a rilascio prolungato devono essere assunte preferibilmente 1 ora prima dei pasti (a stomaco vuoto al mattino). In caso di effetti indesiderati a carico del tratto gastrointestinale dovuti al trattamento, le compresse a rilascio prolungato devono essere assunte durante o dopo i pasti. Le compresse devono essere ingerite intere o divise a metà, non devono essere masticate e devono essere assunte con molto liquido (ad es. un bicchiere d'acqua).

La terapia antiepilettica è sempre una terapia a lungo termine.

Uno specialista (neurologo, neuropsichiatra) deve decidere la titolazione della dose, la durata del trattamento e la sospensione della terapia col valproato su base individuale. In generale, 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 - tre anni. La sospensione deve avvenire in forma di riduzione graduale della dose per un periodo che va da parecchi mesi a 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 valproato è limitata, soprattutto in bambini sotto i 6 anni di età.

4.3. Controindicazioni

ACIDO VALPROICO E SODIO VALPROATO EG 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 malattia epatica o grave disfunzione epatica o pancreatica in forma attiva
- disfunzione epatica con esito fatale in un fratello durante il trattamento con acido valproico
- porfiria
- disturbi della coagulazione
- 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 (vedere il 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

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).

Valproato 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.

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.

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

Occasionalmente si è verificato grave danno epatico; raramente sono stati riscontrati danni pancreatici. Questi riguardano per lo più neonati e bambini piccoli con meno di 3 anni che sono a rischio di gravi attacchi epilettici, soprattutto quando l'acido valproico è combinato con altri farmaci anticonvulsivanti oppure in presenza di danni cerebrali, ritardo mentale o di una malattia metabolica ereditaria. In questo gruppo di pazienti la somministrazione di acido valproico deve avvenire con particolare cautela ed in monoterapia e solo dopo che è stato valutato il rapporto rischio/beneficio.

Nella maggior parte dei casi il danno epatico si è verificato durante i primi 6 mesi di terapia, soprattutto tra la seconda e la dodicesima settimana.

L'esperienza ha dimostrato che dopo il compimento dei 3 anni (soprattutto nei pazienti con più di 10 anni) l'incidenza delle malattie epatiche si riduce significativamente.

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

Suicidio/pensieri suicidari o peggioramento clinico

Casi di ideazione e comportamento suicidario sono stati riportati nei pazienti in trattamento con farmaci antiepilettici nelle loro diverse indicazioni. Una meta-analisi di trials clinici randomizzati controllati verso placebo ha inoltre evidenziato la presenza di un moderato 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 acido valproico.

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 insorgano segni di ideazione o comportamento suicidari.

Segni di danno epatico e/o pancreatico

È possibile che un danno epatico e/o pancreatico grave o letale sia preceduto da sintomi aspecifici come un aumento della frequenza/gravità degli attacchi epilettici, alterazione della coscienza con confusione, agitazione, disturbi motori, malessere, astenia, perdita dell'appetito, avversione verso cibo familiare oppure verso l'acido valproico, nausea, vomito, dolore addominale, letargia e, soprattutto in caso di danno epatico, ematomi, epistassi ed edemi locali o generalizzati. I pazienti, soprattutto i lattanti ed i bambini nella prima infanzia, devono essere attentamente monitorati al fine di individuare questi sintomi. Se questi sintomi persistono o sono di grave intensità, devono essere eseguiti opportuni esami di laboratorio (vedere sotto "Misure per una precoce individuazione del danno epatico o pancreatico") ed un'approfondita visita clinica. Il medico curante non deve basarsi sui soli risultati di laboratorio poiché questi non sempre sono al di fuori della norma. Soprattutto dopo l'inizio della terapia, i valori degli enzimi epatici possono aumentare indipendentemente dalla compromissione della funzionalità epatica. Anamnesi e quadro clinico sono pertanto sempre essenziali per la valutazione dei risultati di laboratorio.

Misure per una precoce individuazione del danno epatico e/o pancreatico.

Prima di iniziare il trattamento: devono essere forniti una dettagliata anamnesi particolarmente in relazione a disturbi metabolici, epatopatie, malattie a carico del pancreas e coagulopatie, esami clinici e test di laboratorio (ad es. PTT, fibrinogeno, fattori di coagulazione, INR, proteine totali, conta ematica che includa trombociti, bilirubina, SGOT, SGPT, gamma-GT, lipasi, alfa – amilasi, glucosio ematico).

Quattro settimane dopo l'inizio del trattamento si devono controllare i test di laboratorio dei parametri di coagulazione come INR e PTT, SGOT, SGPT, bilirubina ed amilasi.

Nei bambini che non mostrano sintomi clinici anormali, la conta ematica con inclusione di trombociti, SGOT e SGPT deve essere controllata su base regolare, ad es. ad ogni visita di controllo.

Nei pazienti che dopo quattro settimane di trattamento non mostrano segni clinici ma test di laboratorio patologici, bisogna eseguire controlli di follow-up per tre volte ad intervalli di massimo due settimane e, in seguito, ad intervalli mensili fino al sesto mese di trattamento.

Nei pazienti ≥ 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 si considera sufficiente eseguire 2-3 controlli di follow-up all'anno, se in dodici mesi di trattamento non si sono riscontrati risultati anormali.

I genitori devono essere informati circa i possibili segnali di un danno epatico e/o pancreatico e devono essere avvertiti di informare immediatamente il proprio medico qualora si verificano sintomi clinici insoliti, senza riguardo al programma di controllo sopra indicato.

La terapia deve essere immediatamente sospesa in caso di insorgenza di uno qualsiasi dei seguenti sintomi: inspiegabile decadimento delle condizioni generali, segni clinici di danno epatico e/o pancreatico, disturbi della coagulazione, aumento dei valori di SGPT o SGOT di 2-3 volte anche in assenza di segni clinici (si consideri l'induzione degli enzimi epatici da parte di terapie concomitanti), moderato aumento (da 1 a 1,5 volte) dei valori di SGPT o SGOT accompagnato da infezione acuta con febbre, marcata compromissione dei parametri di coagulazione, insorgenza di effetti indesiderati non dipendenti dalla dose.

Pazienti con malattia mitocondriale nota o sospetta

Il 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 (vedere il paragrafo 4.3).

Ulteriori precauzioni

Iperammoniemia con sintomi neurologici

Se si sospetta una interruzione enzimatica del ciclo dell'urea, bisogna effettuare un'indagine metabolica prima di iniziare una terapia con farmaci contenenti acido valproico in quanto può verificarsi rischio di iperammoniemia in seguito a terapia con acido valproico (vedere anche paragrafo 4.3).

Quindi in caso di insorgenza di sintomi come apatia, sonnolenza, vomito, ipotensione oppure nel caso in cui aumenti la frequenza degli attacchi epilettici, devono essere determinati i valori sierici di ammoniaca e acido valproico e può essere richiesta una diminuzione della dose o la sospensione della terapia con Acido Valproico e Sodio Valproato EG. L'interruzione deve avvenire durante la somministrazione di una dose adeguata di un altro farmaco antiepilettico.

Va notato che dopo l'inizio della terapia con acido valproico, può verificarsi nausea lieve, talvolta associata a vomito e perdita di appetito, che è reversibile spontaneamente o dopo la riduzione della dose.

Ematologia

Si consiglia il monitoraggio della conta ematica, incluse le piastrine, il tempo di sanguinamento ed i test di coagulazione prima di iniziare la terapia, prima di un intervento chirurgico o odontoiatrico ed in caso di ematomi spontanei o di sanguinamento (vedere paragrafo 4.8).

Nel caso in cui vengano somministrati in concomitanza antagonisti della vitamina K, si raccomanda un attento monitoraggio dei valori INR.

Danno al midollo osseo

I pazienti con preesistente danno al midollo osseo devono essere attentamente monitorati.

Reazioni del sistema immunitario

L'acido valproico, anche se raramente, può portare lupus eritematoso sistemico e peggiorare lupus eritematosi sistemici esistenti. Quindi, nei pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico i farmaci contenenti acido valproico devono essere somministrati solo dopo attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio. La combinazione di lamotrigina e acido valproico provoca un aumento del rischio di reazioni cutanee (gravi), specialmente nei bambini.

Insufficienza renale ed ipoproteinemia

Nei pazienti con insufficienza renale o ipoproteinemia è necessario tenere conto dell'aumento dei livelli di acido valproico non legato alle proteine sieriche e diminuire la posologia, se necessario. Può essere necessario un aumento della dose nei pazienti sottoposti a emodialisi (vedere paragrafo 4.2).

Aumento ponderale

È opportuno informare i pazienti circa un possibile aumento ponderale e le misure attuabili per tenere il peso sotto controllo.

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

Carbapenemi

Non è raccomandato l'uso concomitante di acido valproico/valproato sodico e carbapenemi (vedere paragrafo 4.5).

Ormone tiroideo

A seconda della sua concentrazione plasmatica il valproato può spostare gli ormoni tiroidei dai siti di legame proteico e aumentare il loro metabolismo che può portare alla falsa diagnosi di ipotiroidismo.

Eccipienti:

ACIDO VALPROICO E SODIO VALPROATO EG 300 mg

Questo medicinale contiene fino a 29,1 mg di sodio per compressa a rilascio prolungato, equivalente a 1,5% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

ACIDO VALPROICO E SODIO VALPROATO EG 500 mg

Questo medicinale contiene fino a 48,5 mg di sodio per compressa a rilascio prolungato, equivalente a 2,4% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'associazione di valproato con altri farmaci anticonvulsivi può causare effetti additivi sulle concentrazioni sieriche dei principi attivi.

L'acido valproico viene influenzato da:

Gli antiepilettici con effetto di induzione enzimatica, come fenobarbital, fenitoina, primidone e carbamazepina, favoriscono l'eliminazione dell'acido valproico, riducendone 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.

I livelli del metabolita acido valproico possono essere aumentati in caso di uso concomitante con fenitoina o fenobarbital. Pertanto, i pazienti trattati con questi due medicinali devono essere attentamente monitorati per segni e sintomi di iperammoniemia.

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

La meflochina determina una diminuzione dei livelli plasmatici dell'acido valproico ed ha anche la capacità di provocare crisi convulsive. Quindi l'uso concomitante può causare attacchi epilettici.

Sono state segnalate riduzioni dei livelli ematici di acido valproico quando questo viene co-somministrato con **carbapenemi** determinando una riduzione del 60-100% dei livelli di acido valproico in circa due giorni. A causa della rapida insorgenza e l'entità della riduzione, la co-somministrazione di carbapenemi in pazienti stabilizzati con acido valproico non si ritiene possa essere gestibile, e quindi deve essere evitata (vedere paragrafo 4.4).

I livelli sierici di acido valproico possono aumentare in caso di uso concomitante di **cimetidina, eritromicina e fluoxetina**. Tuttavia ci sono state segnalazioni di casi in cui le concentrazioni sieriche di acido valproico sono diminuite in seguito alla concomitante assunzione di fluoxetina.

In caso di uso concomitante di acido valproico e di **anticoagulanti o acido acetilsalicilico** si può verificare un aumento della tendenza alle emorragie. L'acido acetilsalicilico riduce anche il legame dell'acido valproico alle proteine plasmatiche e può incrementare il rischio di epatotossicità.

Non somministrare farmaci contenenti acido valproico contemporaneamente ad acido acetilsalicilico per trattare febbre e dolore, soprattutto a lattanti e bambini nella prima infanzia. Durante l'uso concomitante si raccomanda pertanto di monitorare regolarmente i valori di coagulazione ematica.

La somministrazione concomitante di acido valproico con metamizolo, un induttore degli enzimi metabolizzanti che includono CYP2B6 e CYP3A4, può causare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di acido valproico con una potenziale diminuzione dell'efficacia clinica. Pertanto, si consiglia cautela quando metamizolo e acido valproico vengono somministrati in concomitanza; la risposta clinica e/o i livelli di farmaco devono essere monitorati in modo appropriato.

L'acido valproico ha influenza su:

Fenobarbital e primidone. L'acido valproico inibisce il metabolismo del fenobarbital. L'aumento delle concentrazioni di fenobarbital si può manifestare anche con grave sedazione (soprattutto nei bambini) e riveste una particolare rilevanza clinica. Se ciò si verifica è necessario diminuire la dose di fenobarbital o primidone (il primidone viene parzialmente metabolizzato in fenobarbital). Si raccomanda pertanto un attento monitoraggio soprattutto nei primi 15 giorni di trattamento combinato.

In pazienti già in trattamento con **fenitoina** la somministrazione supplementare di acido valproico o un aumento della dose di questo prodotto può causare un incremento della fenitoina in forma libera (concentrazione della frazione efficace non legata alle proteine), senza aumentare i livelli sierici della fenitoina totale. Ciò può far aumentare il rischio di effetti indesiderati, in particolare di danno cerebrale (vedere paragrafo 4.8).

Nell'ambito della terapia combinata con acido valproico e **carbamazepina** sono stati descritti sintomi che possono essere ricondotti a un potenziamento dell'effetto tossico della carbamazepina causato dall'acido valproico. Il monitoraggio clinico è particolarmente indicato soprattutto all'inizio della terapia combinata e la dose deve essere regolata per quanto necessario.

Il valproato influenza il metabolismo e il legame proteico di **codeina, diazepam e lorazepam**.

Nei volontari sani il valproato ha spostato il **diazepam** dai suoi siti di legame all'albumina plasmatica e ne ha inibito il metabolismo. Nel trattamento di associazione è possibile un aumento della concentrazione di diazepam non legato, mentre la clearance plasmatica e il volume di distribuzione della frazione libera di diazepam possono essere ridotti (del 25% e 20%, rispettivamente). L'emivita rimane tuttavia invariata.

Nei soggetti sani il trattamento concomitante con valproato e **lorazepam** ha causato una diminuzione della clearance plasmatica del **lorazepam** fino al 40%.

Nei bambini i livelli sierici di fenitoina possono aumentare in seguito alla co-somministrazione di **clonazepam** e acido valproico.

L'acido valproico inibisce il metabolismo della **lamotrigina** e quindi può essere necessaria una riduzione della dose di quest'ultima. Ci sono alcune evidenze che la combinazione di lamotrigina e acido valproico può far aumentare il rischio di reazioni cutanee, in quanto sono stati segnalati casi isolati di reazioni cutanee gravi manifestatesi entro 6 settimane dall'inizio della terapia combinata. Queste sono scomparse parzialmente dopo la sospensione del farmaco oppure dopo appropriato trattamento.

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

In associazione con **barbiturici, neurolettici e antidepressivi**, l'acido valproico può potenziare l'effetto depressivo centrale di questi medicinali. I pazienti trattati con queste associazioni di farmaci devono essere quindi attentamente monitorati e la dose deve essere opportunamente adattata.

L'acido valproico viene parzialmente metabolizzato in corpi chetonici. Per questa ragione, nei pazienti diabetici in cui si sospetti una chetoacidosi, deve essere considerata la possibilità di una reazione falsamente positiva al **test di eliminazione dei corpi chetonici**.

L'acido valproico può incrementare le concentrazioni sieriche di **zidovudina** con possibile aumento della tossicità della zidovudina.

Altre interazioni:

La somministrazione concomitante di acido valproico e topiramato è stata associata a iperammoniemia con o senza encefalopatia nei pazienti che hanno tollerato anche il medicinale da solo. Questa reazione avversa non è dovuta ad una interazione farmacocinetica. Può essere prudente esaminare i livelli di ammoniaca nel sangue in pazienti in cui è stato riportato inizio di ipotermia. Nella maggior parte dei casi, i sintomi e i segni sono diminuiti con l'interruzione di questi medicinali.

L'acido valproico non ha un effetto di induzione enzimatica; di conseguenza non riduce l'efficacia **dei contraccettivi orali** ("la pillola").

L'assunzione concomitante di principi attivi potenzialmente epatotossici e di alcol può portare ad un aumento dell'epatotossicità dell'acido valproico.

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

In una paziente affetta da disturbo schizoaffettivo si è verificata catatonìa in seguito al trattamento combinato con acido valproico, sertralina e risperidone.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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).

Le donne in età fertile devono usare una forma di contraccezione efficace durante il trattamento.

Teratogenicità ed effetti sullo sviluppo

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.

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 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.

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.

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

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).

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 EG 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

In caso di assunzione di dosi più alte o di somministrazione contemporanea con principi attivi ad azione centrale, all'inizio del trattamento con valproato si possono riscontrare effetti sul sistema nervoso centrale, tra cui sonnolenza o confusione, che possono alterare la capacità di reazione a tal punto da compromettere la capacità di guidare un veicolo, operare su macchinari o svolgere attività associate al rischio di caduta o incidente, indipendentemente dalla malattia di base. Questo effetto è più pronunciato in caso di assunzione concomitante di alcol.

4.8. Effetti indesiderati

Molto comune:	$\geq 1/10$
Comune:	$\geq 1/100, < 1/10$
Non comune:	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Raro:	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
Molto raro:	$< 1/10.000$
Non nota:	La frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

Patologie congenite, familiari e genetiche (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.6).

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: sanguinamento.

Molto raro: la disfunzione del midollo osseo può causare linfopenia, neutropenia, pancitopenia, anemia o agranulocitosi.

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

Risultati isolati di riduzione di fibrinogeno nel sangue; principalmente senza sintomi clinici e in particolare con alte dosi (il sodio valproato ha un effetto inibitorio sulla seconda fase dell'aggregazione piastrinica).

Disturbi del sistema immunitario

Raro: lupus eritematoso.

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

Molto comune: isolata iperammoniemia di grado moderato senza modificazioni dei parametri di funzionalità epatica, che non richiede la sospensione del trattamento.

Inoltre sono stati riportati casi di iperammoniemia accompagnati da sintomi neurologici. In questi casi si richiedono ulteriori accertamenti (vedere anche paragrafo 4.4).

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

Raro: obesità.

Molto raro: iponatriemia

In uno studio clinico con 75 bambini è stata osservata una riduzione dell'attività della biotinidasi durante il trattamento con farmaci contenenti acido valproico. Vi sono state anche segnalazioni di carenza di biotina.

Disturbi psichiatrici

Non comune: irritabilità, iperattività e confusione, soprattutto all'inizio del trattamento.

Sono stati osservati casi di allucinazioni.

Patologie del sistema nervoso

Comune: sonnolenza dipendente dalla dose, tremore o parestesia.

Stanchezza 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 subito dopo l'utilizzo di farmaci contenenti acido valproico. La patogenesi non è stata stabilita e l'encefalopatia è reversibile alla sospensione del farmaco. In alcuni casi è stato osservato un aumento dei livelli di ammoniaca e, in terapia di associazione con fenobarbital, un aumento dei livelli di fenobarbital.

Non comuni sono anche casi di stato di incoscienza, che talvolta precipitano nel coma, parzialmente associati ad un aumento della frequenza degli attacchi epilettici. I sintomi si attenuano alla riduzione della dose o alla sospensione del farmaco. La maggior parte di questi casi si è verificato durante la terapia combinata (soprattutto con fenobarbital) oppure come conseguenza di un rapido aumento della dose.

Raro: diplopia.

In rari casi, soprattutto dopo somministrazione di alte dosi oppure in caso di terapia combinata con altri antiepilettici, si è manifestata encefalopatia cronica con sintomi neurologici e disturbi della funzione corticale superiore. La patogenesi di tali disturbi non è stata stabilita in modo chiaro.

Molto raro: demenza in associazione con atrofia cerebrale, reversibile alla sospensione del farmaco.

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

Nella terapia a lungo termine con acido valproico in associazione con altri antiepilettici, la fenitoina in modo particolare, possono manifestarsi segni di danno cerebrale (encefalopatia): aumento degli attacchi epilettici, mancanza di impulso, stato di incoscienza, debolezza muscolare (ipotonia muscolare), disturbi motori (discinesia di tipo corea) e gravi modifiche generalizzate nell'EEG.

Non nota: sedazione, disturbi extrapiramidali

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Comune: sordità (parzialmente irreversibile).

Non nota: tinnito.

Patologie vascolari

Raro: vasculite.

Patologie gastrointestinali

Non comune: ipersalivazione, diarrea. Ci sono state segnalazioni non comuni, soprattutto all'inizio del trattamento, di disturbi gastrointestinali (nausea, mal di stomaco), che generalmente scompaiono dopo qualche giorno senza interrompere il trattamento.

Raro: danno pancreatico, talvolta letale (vedere paragrafo 4.4).

Patologie epatobiliari

Non comune: può manifestarsi 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 marcatamente aumentato (vedere paragrafo 4.4).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: ipersensibilità, alopecia transitoria e (o) dose-correlata (perdita di capelli), 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. Sindrome da Eruzione Cutanea indotta da Farmaco con Eosinofilia e Sintomi Sistemici (DRESS).

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Sono state segnalate diminuzione della densità minerale ossea, osteopenia, osteoporosi e fratture in pazienti in terapia a lungo termine con sodio valproato. Il meccanismo tramite il quale il sodio valproato influenza il metabolismo osseo non è stato identificato.

Patologie renali e urinarie

Raro: sindrome di Fanconi (acidosi metabolica, fosfaturia, aminoaciduria, glicosuria), reversibile alla sospensione della terapia con acido valproico.

Nei bambini è stata osservata enuresi.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Raro: amenorrea, dismenorrea, elevati livelli di testosterone e ovaie policistiche.

Non nota: mestruazioni irregolari

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: edema periferico

Molto raro: ipotermia, reversibile alla sospensione del trattamento con acido valproico.

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

Nell'ambito della valutazione di un'intossicazione, deve essere considerata la possibilità di un'intossicazione multipla, dovuta per esempio all'assunzione di diversi farmaci a causa di un tentativo di suicidio.

Ai livelli sierici terapeutici (50-100 µg/ml), l'acido valproico possiede una tossicità relativamente bassa. Molto raramente, in adulti e bambini si sono verificate intossicazioni acute con acido valproico a livelli sierici superiori a 100 µg/ml.

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

Sintomi del sovradosaggio:

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

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

Negli adulti come nei bambini gli alti livelli sierici hanno causato disturbi neurologici anormali, quali un aumento della tendenza agli attacchi epilettici e modifiche comportamentali. Sono stati segnalati casi di ipertensione intracranica collegata a edema cerebrale.

Trattamento del sovradosaggio:

Non è conosciuto un antidoto specifico.

Il trattamento clinico del sovradosaggio deve quindi limitarsi all'utilizzo delle misure generali volte all'eliminazione dell'agente tossico e al supporto delle funzioni vitali.

Se possibile, entro 30 minuti dall'assunzione, si deve indurre il vomito, effettuare una lavanda gastrica o somministrare carbone attivo. La lavanda gastrica si rivela utile se intrapresa entro 10-12 ore dal sovradosaggio. È necessario un monitoraggio in unità di terapia intensiva.

Emodialisi e diuresi forzata possono risultare efficaci. La dialisi peritoneale si è rivelata meno efficace.

L'esperienza maturata è stata insufficiente per permettere una valutazione dell'efficacia della perfusione ematica di carbone attivo o della completa sostituzione e trasfusione di plasma. Si raccomanda quindi una terapia medica intensiva con il monitoraggio delle concentrazioni sieriche ma senza specifiche procedure di disintossicazione, in modo particolare nei bambini.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

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

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

5.2. Proprietà farmacocinetiche

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

Assorbimento

A seguito di somministrazione orale l'acido valproico ed il suo sale sodico vengono assorbiti rapidamente e pressoché completamente nel tratto gastrointestinale.

Livelli sierici, legame alle proteine plasmatiche, distribuzione

Il tempo delle massime concentrazioni sieriche dipende dalla formulazione galenica:

ACIDO VALPROICO E SODIO VALPROATO EG 300 mg

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

ACIDO VALPROICO E SODIO VALPROATO EG 500 mg

Nell'ambito di uno studio a somministrazione unica effettuato dopo l'assunzione di un pasto ad alto contenuto lipidico la massima concentrazione sierica è stata raggiunta circa 4-24 ore dall'assunzione di una compressa a rilascio prolungato. Dopo somministrazione di una dose di 500 mg di sodio valproato sono state ottenute concentrazioni sieriche massime di 17-42 µg/ml.

Sussiste una relazione piuttosto lineare tra la dose delle compresse a rilascio prolungato e la concentrazione sierica.

L'intervallo terapeutico medio di una concentrazione sierica è compreso tra 50-100 µg/ml (300-700 µM). Gli effetti indesiderati, compresa l'intossicazione, sono più probabili a concentrazioni superiori a 100 µg/ml.

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

Il volume di distribuzione dipende dall'età e si pone di solito tra 0,13 e 0,23 l/kg; nei pazienti più giovani esso corrisponde a 0,13-0,19 l/kg.

L'acido valproico si lega alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina, per il 90-95%. Il legame alle proteine si riduce dopo somministrazione di dosi più alte. Il legame alle proteine plasmatiche è inferiore nelle persone anziane e nei pazienti con disfunzione renale o epatica. Nell'ambito di uno studio, sono stati osservati valori maggiori di principio attivo in forma libera (da 8,5 ad oltre 20%) in pazienti con significativa compromissione della funzionalità renale.

La concentrazione totale di acido valproico, composta da frazioni libere e da frazioni legate alle proteine, può essere in larga parte immodificata in presenza di ipoproteinemia, ma anche essere ridotta a causa dell'aumentato metabolismo della frazione libera.

Metabolismo, eliminazione

La biotrasformazione implica la glucuronidazione e la β (beta), ω (omega) e ω-1 (omega-1) ossidazione. Circa il 20% della dose somministrata viene recuperata nelle urine come estere dell'acido glucuronico dopo escrezione renale. Esistono più di 20 metaboliti; quelli risultanti dall'omega-ossidazione sono considerati epatotossici. Meno del 5% della dose di acido valproico viene recuperata nelle urine in forma immodificata. Il maggiore metabolita è l'acido 3-cheto-valproico, rilevabile nelle urine in una percentuale tra il 3 e 60%. Questo metabolita ha effetti anticonvulsivanti nel topo, ma questi effetti non sono stati confermati nell'uomo.

Clearance plasmatica, emivita plasmatica

Nell'ambito di uno studio la clearance plasmatica in pazienti affetti da epilessia è stata 12,7 ml/min. Nei volontari sani essa corrisponde a 5-10 ml/min ed aumenta dopo l'assunzione di antiepilettici con effetto di induzione enzimatica.

Nella monoterapia l'emivita plasmatica media è 12-16 ore e resta costante nella terapia a lungo termine. In associazione con altri farmaci (ad es. primidone, fenitoina, fenobarbital e 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 state riportate emivite plasmatiche comprese tra 10 e 67 ore. Le emivite più lunghe sono state osservate immediatamente dopo la nascita. Superati i 2 mesi di età i tempi di emivita si avvicinano a quelli degli adulti. I livelli sierici dello stato stazionario si raggiungono solitamente entro 3-5 settimane (5 volte l'emivita).

In pazienti con disturbi epatici, l'emivita è prolungata. In casi di sovradosaggio sono state riportate emivite fino a 30 ore.

Durante la gravidanza, nel terzo trimestre si verifica un aumento del volume di distribuzione e un corrispondente aumento della clearance epatica e renale, con possibile calo delle concentrazioni sieriche a dose costante.

Si tenga anche presente che il legame alle proteine plasmatiche può cambiare nel corso della gravidanza e la frazione libera (quella terapeuticamente attiva) di acido valproico può aumentare.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

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

Nell'ambito di indagini di tossicità cronica, sono stati segnalati dopo somministrazione di alte dosi (250 mg/kg nei ratti; 90 mg/kg nei cani): atrofia testicolare, degenerazione del dotto deferente ed insufficiente spermatogenesi, nonché alterazioni dei polmoni e della prostata.

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).

I test di mutagenicità su batteri e su ratti e topi si sono rivelati negativi. Sono stati condotti studi a lungo termine su ratti e topi. Dopo somministrazione di dosi molto alte è stato riscontrato nei ratti maschi un aumento dell'incidenza di fibrosarcomi sottocutanei. Negli studi animali è stato dimostrato che l'acido valproico è teratogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Acesulfame potassio
Copolimero di metacrilato butilato basico
Dibutile sebacato
Ipromellosa
Magnesio stearato
Sodio laurilsolfato
Silice colloidale idrata
Titanio diossido (E171)

6.2. Incompatibilità

Non pertinente

6.3. Periodo di validità

3 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione per la conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

300 mg:

Flacone di vetro marrone (vetro di tipo III) con chiusura in plastica (LDPE):
50, 100, 200 e 500 compresse a rilascio prolungato

Blister Al/Al:

7, 10, 20, 30, 50, 84, 90, 100, 120, 150, 200, 2 x 100 e 500 compresse a rilascio prolungato

500 mg:

Flacone di vetro marrone (vetro di tipo III) con chiusura in plastica (LDPE):

50, 100, 200 e 500 compresse a rilascio prolungato

Blister Al/Al:

7, 10, 20, 30, 50, 84, 90, 100, 120, 150, 200, 2 x 100 e 500 compresse a rilascio prolungato

Contenitore per compresse in polipropilene con chiusura con essiccante (contenente silicone diossido):

30, 50, 100, 200 e 500 compresse a rilascio prolungato.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A. Via Pavia, 6 - 20136 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Acido valproico e sodio valproato EG 300 mg cpr ril. prol., 50 cpr (flac. vetro)	AIC n. 038036012
Acido valproico e sodio valproato EG 300 mg cpr ril. prol., 100 cpr (flac. vetro)	AIC n. 038036024
Acido valproico e sodio valproato EG 300 mg cpr ril. prol., 200 cpr (flac. vetro)	AIC n. 038036036
Acido valproico e sodio valproato EG 300 mg cpr ril. prol., 500 cpr (flac. vetro)	AIC n. 038036048
Acido valproico e sodio valproato EG 300 mg cpr ril. prol., 7 cpr	AIC n. 038036051
Acido valproico e sodio valproato EG 300 mg cpr ril. prol., 10 cpr	AIC n. 038036063
Acido valproico e sodio valproato EG 300 mg cpr ril. prol., 20 cpr	AIC n. 038036075
Acido valproico e sodio valproato EG 300 mg cpr ril. prol., 30 cpr	AIC n. 038036087
Acido valproico e sodio valproato EG 300 mg cpr ril. prol., 50 cpr	AIC n. 038036099
Acido valproico e sodio valproato EG 300 mg cpr ril. prol., 84 cpr	AIC n. 038036101
Acido valproico e sodio valproato EG 300 mg cpr ril. prol., 90 cpr	AIC n. 038036113
Acido valproico e sodio valproato EG 300 mg cpr ril. prol., 100 cpr	AIC n. 038036125
Acido valproico e sodio valproato EG 300 mg cpr ril. prol., 120 cpr	AIC n. 038036137
Acido valproico e sodio valproato EG 300 mg cpr ril. prol., 150 cpr	AIC n. 038036149
Acido valproico e sodio valproato EG 300 mg cpr ril. prol., 200 cpr	AIC n. 038036152
Acido valproico e sodio valproato EG 300 mg cpr ril. prol., 2x100 cpr	AIC n. 038036380
Acido valproico e sodio valproato EG 300 mg cpr ril. prol., 500 cpr	AIC n. 038036164
Acido valproico e sodio valproato EG 500 mg cpr ril. prol., 50 cpr (flac. vetro)	AIC n. 038036176
Acido valproico e sodio valproato EG 500 mg cpr ril. prol., 100 cpr (flac. vetro)	AIC n. 038036188
Acido valproico e sodio valproato EG 500 mg cpr ril. prol., 200 cpr (flac. vetro)	AIC n. 038036190
Acido valproico e sodio valproato EG 500 mg cpr ril. prol., 500 cpr (flac. vetro)	AIC n. 038036202
Acido valproico e sodio valproato EG 500 mg cpr ril. prol., 7 cpr	AIC n. 038036214
Acido valproico e sodio valproato EG 500 mg cpr ril. prol., 10 cpr	AIC n. 038036226
Acido valproico e sodio valproato EG 500 mg cpr ril. prol., 20 cpr	AIC n. 038036238
Acido valproico e sodio valproato EG 500 mg cpr ril. prol., 30 cpr	AIC n. 038036240
Acido valproico e sodio valproato EG 500 mg cpr ril. prol., 50 cpr	AIC n. 038036253
Acido valproico e sodio valproato EG 500 mg cpr ril. prol., 84 cpr	AIC n. 038036265
Acido valproico e sodio valproato EG 500 mg cpr ril. prol., 90 cpr	AIC n. 038036277
Acido valproico e sodio valproato EG 500 mg cpr ril. prol., 100 cpr	AIC n. 038036289
Acido valproico e sodio valproato EG 500 mg cpr ril. prol., 120 cpr	AIC n. 038036291
Acido valproico e sodio valproato EG 500 mg cpr ril. prol., 150 cpr	AIC n. 038036303
Acido valproico e sodio valproato EG 500 mg cpr ril. prol., 200 cpr	AIC n. 038036315
Acido valproico e sodio valproato EG 500 mg cpr ril. prol., 2x100 cpr	AIC n. 038036392

Acido valproico e sodio valproato EG 500 mg cpr ril. prol., 500 cpr	AIC n. 038036327
Acido valproico e sodio valproato EG 500 mg cpr ril. prol., 30 cpr (PP)	AIC n. 038036339
Acido valproico e sodio valproato EG 500 mg cpr ril. prol., 50 cpr (PP)	AIC n. 038036341
Acido valproico e sodio valproato EG 500 mg cpr ril. prol., 100 cpr (PP)	AIC n. 038036354
Acido valproico e sodio valproato EG 500 mg cpr ril. prol., 200 cpr (PP)	AIC n. 038036366
Acido valproico e sodio valproato EG 500 mg cpr ril. prol., 500 cpr (PP)	AIC n. 038036378

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 Aprile 2008

Data del rinnovo più recente: 24 Febbraio 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco