

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

Depamag 200 mg compresse gastroresistenti

Depamag 500 mg compresse gastroresistenti

Depamag 100 mg/ml soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa di Depamag 200 mg compresse gastroresistenti contiene 200 mg di magnesio valproato.

Ogni compressa di Depamag 500 mg compresse gastroresistenti contiene 500 mg di magnesio valproato.

100 ml di soluzione di Depamag 100 mg/ml soluzione orale contengono 10 g di magnesio valproato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse gastroresistenti.

Soluzione orale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- piccolo male tipo assenza, dove è normalmente utilizzato da solo;
- grande male, dove è utilizzato più frequentemente in associazione con barbiturici;
- epilessia mista essenziale grande male/piccolo male, dove può essere utilizzato sia da solo che in associazione ai barbiturici, e, nei casi particolarmente ribelli resistenti alla terapia, può essere associato ad altri medicinali con cui il paziente era già stato trattato in precedenza;

- differenti forme di epilessia focalizzata, che reagiscono male ai medicinali antiepilettici classici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti

4-6 compresse da 200 mg; 2-3 compresse da 500 mg; 8-12 ml di soluzione al giorno (in due-tre somministrazioni).

Popolazione pediatrica

20-30 mg per kg di peso al giorno in due-tre somministrazioni.

Bambine, adolescenti, donne in età fertile e donne in gravidanza

DEPAMAG deve essere iniziato e supervisionato da uno specialista esperto nella gestione dell'epilessia. Il trattamento deve essere iniziato solo se gli altri trattamenti sono inefficaci o non tollerati (vedere paragrafo 4.4 e 4.6) e i benefici e i rischi devono essere attentamente riconsiderati durante regolari rivalutazioni del trattamento. Preferibilmente, DEPAMAG deve essere prescritto in monoterapia e alla dose minima efficace, se possibile come formulazione a rilascio prolungato per evitare alti picchi di concentrazioni plasmatiche. La dose giornaliera deve essere divisa in almeno due singole dosi.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;

Epatite acuta;

Epatite cronica;

Anamnesi personale o familiare di grave epatopatia, soprattutto indotta da farmaci;

Ipersensibilità verso i componenti o altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico;

Porfiria;

Emorragie in atto;

Allattamento;

Generalmente controindicato nei neonati e nei bambini al di sotto dei tre anni di età.

Valproato è controindicato nei pazienti in cui si osservano disturbi mitocondriali causati da mutazioni del gene nucleare codificante l'enzima mitocondriale polimerasi γ (POLG),

per esempio la sindrome di Alpers-Huttenlocher, oltre che nei bambini di età inferiore ai due anni con sospetto disturbo associato a POLG (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Bambine/Adolescenti/Donne in età fertile/Gravidanza

DEPAMAG non deve essere utilizzato in bambine, adolescenti, in donne in età fertile e donne in gravidanza, a meno che i trattamenti alternativi siano inefficaci o non tollerati, a causa del suo elevato potenziale teratogeno e del rischio di disturbi dello sviluppo in neonati esposti in utero al valproato. I rischi e benefici devono essere attentamente riconsiderati durante regolari rivalutazioni del trattamento, in pubertà e con urgenza quando una donna in età fertile trattata con DEPAMAG pianifica o inizia una gravidanza. Le donne in età fertile devono usare una forma di contraccezione efficace durante il trattamento ed essere informate dei rischi associati all'uso di DEPAMAG durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Il prescrittore deve accertarsi che alla paziente siano fornite informazioni complete sui rischi nonché i materiali pertinenti, come un opuscolo informativo per la paziente, al fine di aiutare la sua comprensione dei rischi.

In particolare, il prescrittore deve accertarsi che la paziente comprenda:

- La natura e la portata dei rischi dell'esposizione in gravidanza, in particolare i rischi teratogeni e i rischi relativi a disturbi dello sviluppo.
- La necessità di utilizzare una forma di contraccezione efficace.
- La necessità di un regolare riesame del trattamento.
- La necessità di consultare rapidamente il suo medico se pensa di iniziare una gravidanza o che vi sia la possibilità di una gravidanza.

Nelle donne che stanno pianificando una gravidanza, occorre fare il possibile per passare a un trattamento alternativo appropriato prima del concepimento, se possibile (vedere paragrafo 4.6).

La terapia con valproato deve essere proseguita solo dopo una rivalutazione dei benefici e dei rischi del trattamento con valproato per la paziente da parte di un medico esperto nella gestione dell'epilessia.

Epatopatie

E' stato eccezionalmente riportato un grave danno epatico che talvolta si è rivelato fatale. I pazienti più a rischio, soprattutto in caso di terapia anticonvulsiva multipla, sono i neonati ed i bambini sotto i tre anni con gravi forme di epilessia, in particolare quelli con

danno cerebrale, ritardo psichico e/o con malattia metabolica o degenerativa congenita. Dopo il compimento dei tre anni l'incidenza si riduce significativamente e diminuisce progressivamente con l'età.

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

I sintomi clinici sono essenziali per una diagnosi precoce. In particolare, soprattutto nei pazienti a rischio, devono essere prese in considerazione due tipi di manifestazioni che possono precedere l'ittero: ricomparsa degli attacchi epilettici; sintomi non specifici, generalmente a rapida insorgenza, quali astenia, anoressia, letargia, sonnolenza, a volte associati a vomito ripetuto e dolore addominale.

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

La funzionalità epatica deve essere controllata periodicamente durante i primi sei mesi di terapia. Tra le analisi abituali le più pertinenti sono quelle che riflettono la sintesi proteica, soprattutto il tempo di protrombina. La conferma di una percentuale di attività protrombinica particolarmente bassa, soprattutto se associata ad altri rilievi biologici anormali (significativa diminuzione del fibrinogeno e dei fattori della coagulazione; aumento dei livelli di bilirubina e aumento delle transaminasi) richiede l'interruzione della terapia con valproato. Come precauzione e in caso essi siano assunti contemporaneamente, devono essere interrotti anche i salicilati, poiché metabolizzati per la stessa via.

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

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

La prescrizione di una monoterapia è raccomandata nei bambini al di sotto dei tre anni, ma il beneficio potenziale deve essere valutato prima dell'inizio della terapia in confronto

all'elevato rischio di danno epatico in questi pazienti. L'uso concomitante di salicilati deve essere evitato nei bambini al di sotto dei tre anni per il rischio di epatotossicità.

Si raccomanda di eseguire le analisi del sangue (emocromo completo con conta delle piastrine, tempo di sanguinamento e prove di coagulazione) prima dell'inizio della terapia o prima di un intervento chirurgico e nel caso di ematomi o sanguinamenti spontanei (vedere paragrafo 4.8).

Nei pazienti con insufficienza renale è necessario tenere conto dell'aumento dei livelli sierici di acido valproico libero e diminuire di conseguenza la posologia.

Sebbene siano state solo eccezionalmente riscontrate malattie immunitarie durante l'uso di valproato, è bene considerare il potenziale beneficio del valproato rispetto al potenziale rischio in pazienti con lupus erythematosus sistemico.

Poiché sono stati riportati dei casi eccezionali di pancreatite, è raccomandabile che nei pazienti con dolore addominale acuto venga dosata l'amilasemia.

Qualora si sospetti un ciclo dell'urea alterato, prima del trattamento si deve valutare l'iperammoniemia, poiché con valproato è possibile un peggioramento.

Durante il trattamento terapeutico è opportuno che venga controllata periodicamente la magnesemia.

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

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

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

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

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 codificate 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 paragrafo 4.3).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti del valproato su altri farmaci:

- *Neurolettici, anti-MAO e antidepressivi*

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

- *Fenobarbital*

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

- *Primidone*

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

- *Fenitoina*

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

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

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

- *Lamotrigina*

Il valproato può ridurre il metabolismo della lamotrigina, quindi quando necessario è opportuno diminuire il dosaggio di quest'ultima.

- *Etosuccimide*

Il valproato può causare aumento delle concentrazioni plasmatiche della etosuccimide.

- *Carbapenemi*

Riduzioni tra il 60% ed il 100% dei livelli ematici di acido valproico sono state riportate nei due giorni successivi alla co-somministrazione di carbapenemi. A causa dell'entità e della rapidità di queste riduzioni, la co-somministrazione di carbapenemi in pazienti in trattamento stabile con acido valproico non può considerarsi idonea e va pertanto evitata (vedere paragrafo 4.4).

- *Effetti di altri farmaci sul valproato*

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

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

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

I livelli sierici di valproato possono aumentare (per effetto di un metabolismo epatico ridotto) in caso di uso concomitante di cimetidina o eritromicina.

- *Altre interazioni*

Il valproato generalmente non ha un effetto di induzione enzimatica; di conseguenza non riduce l'efficacia degli estroprogestinici in caso di contraccezione ormonale. In

caso di uso concomitante di farmaci anticoagulanti orali deve essere effettuato un attento monitoraggio del tempo di protrombina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

DEPAMAG non deve essere usato in bambine, adolescenti, donne in età fertile e donne in gravidanza a meno che gli altri trattamenti siano inefficaci o non tollerati. Le donne in età fertile devono usare una forma di contraccezione efficace durante il trattamento. Nelle donne che stanno pianificando una gravidanza, occorre fare il possibile per passare a un trattamento alternativo appropriato prima del concepimento, se possibile.

Gravidanza

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'umentata 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 positiva per 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 un rischio aumentato 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).

Bambine, adolescenti e donne in età fertile (vedere sopra e il paragrafo 4.4).

Se una donna desidera pianificare una gravidanza

- Durante la gravidanza, le crisi tonico-cloniche materne e lo stato epilettico con ipossia possono comportare un particolare rischio di decesso per la madre e il feto.

- Nelle donne che stanno pianificando una gravidanza o che sono in gravidanza la terapia a base di valproato deve essere rivalutata.
- Nelle donne che stanno pianificando una gravidanza, occorre fare ogni sforzo possibile per passare a un trattamento alternativo appropriato prima del concepimento, se possibile.

La terapia con valproato non deve essere interrotta senza una rivalutazione dei benefici e dei rischi del trattamento con valproato per la paziente da parte di un medico esperto nella gestione dell'epilessia. Se, a fronte di un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici, il trattamento con valproato viene continuato durante la gravidanza, si raccomanda di:

- Usare la dose efficace minima e dividere la dose giornaliera di valproato in diverse piccole dosi da assumere nel corso della giornata. L'uso di una formulazione a rilascio prolungato può essere preferibile rispetto al trattamento con altre formulazioni per evitare alti picchi di concentrazioni plasmatiche.
- L'integrazione di acido folico prima della gravidanza potrebbe ridurre il rischio di difetti del tubo neurale comune a tutte le gravidanze. Tuttavia, le prove disponibili non suggeriscono che prevenga i difetti o le malformazioni alla nascita, dovute all'esposizione al valproato.
- Istituire un monitoraggio prenatale specializzato al fine di rilevare la possibile insorgenza di difetti del tubo neurale o altre malformazioni.

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 DEPAMAG 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 somministrazione contemporanea con barbiturici o altri farmaci ad attività depressiva del sistema nervoso centrale si possono riscontrare, in alcuni soggetti, manifestazioni di astenia e sonnolenza.

Le stesse manifestazioni si possono osservare dopo assunzione di bevande alcoliche.

Di ciò devono essere avvertiti questi soggetti che durante il trattamento potrebbero condurre veicoli o attendere ad operazioni richiedenti integrità del grado di vigilanza.

4.8 Effetti indesiderati

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

Rari casi di epatite (vedere paragrafo 4.4).

Stati confusionali o convulsivi: qualche caso di stato stuporoso è stato descritto durante la terapia con l'acido valproico; erano casi isolati o associati ad un aumento dell'incidenza di attacchi epilettici durante la terapia e sono regrediti con l'interruzione del trattamento o con la diminuzione del dosaggio. Questi casi sono stati riportati soprattutto durante la terapia combinata (in particolare con fenobarbital) o dopo un brusco aumento delle dosi di valproato.

Disturbi digestivi (nausea, gastralgia) si verificano frequentemente in alcuni pazienti all'inizio del trattamento, ma generalmente scompaiono dopo qualche giorno senza interrompere il trattamento.

Spesso sono stati riportati effetti indesiderati transitori e/o dose-dipendenti: perdita dei capelli, fine tremore posturale.

Sono stati riportati casi isolati di riduzione del fibrinogeno o di allungamento del tempo di sanguinamento, generalmente senza segni clinici associati e in particolare con alte dosi (il valproato ha un effetto inibitore sulla seconda fase dell'aggregazione piastrinica).

Comparsa frequente di: trombocitopenia, rari casi di anemia, leucopenia o pancitopenia.

Sono stati occasionalmente riportati casi di pancreatite, talvolta letale.

E' stata riportata la comparsa di vasculiti.

Può frequentemente presentarsi una moderata iperammoniemia isolata, senza alterazione dei test di funzionalità epatica e ciò non deve essere causa di interruzione del trattamento.

Tuttavia in corso di monoterapia o di politerapia (fenobarbitale, carbamazepina, fenitoina, topiramato) si può avere una sindrome acuta di encefalopatia iperammoniemica, con normale funzione epatica ed assenza di citolisi. La sindrome encefalopatica iperammoniemica indotta dal valproato si manifesta in forma acuta ed è caratterizzata da perdita della coscienza, e segni neurologici focali e generali con incremento della frequenza degli attacchi epilettici. Può comparire dopo alcuni giorni o alcune settimane dall'inizio della terapia e regredisce con la sospensione del valproato. L'encefalopatia non è dose-correlata, e i cambiamenti dell'EEG sono caratterizzati da comparsa di onde lente e incremento delle scariche epilettiche.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione: Obesità è stata riportata con frequenza rara; sono state anche riportate amenorrea e mestruazioni irregolari.

Raramente è stata riportata perdita dell'udito, sia reversibile che irreversibile; comunque non è stato stabilito un rapporto causa-effetto.

Rash, irritabilità (occasionalmente aggressività, iperattività e disturbi comportamentali), ipoplasia dei globuli rossi, riduzione del fibrinogeno.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: Disordini dell'unghia e del letto ungueale sono stati riportati con frequenza comune. Sono stati riportati anche casi di sindrome di Stevens-Johnson e di necrolisi epidermica tossica.

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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Il quadro clinico di intossicazione acuta massima comporta generalmente un coma più o meno profondo con ipossia muscolare, iporiflessia, miosi, diminuzione dell'autonomia respiratoria. Le misure da intraprendere in ambito ospedaliero sono: lavanda gastrica, instaurazione di una diuresi osmotica, sorveglianza delle funzioni cardiorespiratorie.

Nei casi molto gravi, si potrà praticare una dialisi o una trasfusione di sangue.

Può essere tentato l'impiego del naloxone. La prognosi di tali intossicazioni è in genere benigna.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica: Antiepilettici, derivati degli Acidi grassi Codice ATC: N03AG01.

Depamag è un farmaco antiepilettico caratterizzato strutturalmente da due molecole di acido valproico salificate con un atomo di magnesio.

La salificazione con questo ione esalta la già nota attività antiepilettica dell'acido valproico per la capacità del magnesio di modulare l'attività sinaptica in alcune particolari condizioni, quale quella comiziale.

Lo ione magnesio, oltre a rappresentare un importante fattore di bilanciamento dell'equilibrio elettrolitico intra-extracellulare, sia in maniera diretta che indiretta tramite l'attività di alcune ATPasi, svolge un'azione di inibizione specifica dei recettori glutamnergici, che tanto pesantemente entrano nei meccanismi epilettogeni, tale

azione può manifestarsi purchè la membrana cellulare si trovi nella condizione di iperpolarizzazione, quale quella indotta dall'acido valproico.

Il Depamag pertanto risulta essere un farmaco antiepilettico in cui le attività anticomiziali dell'acido valproico si esaltano e si complementano con quelle possedute dallo ione magnesio, con il quale l'acido valproico stesso è salificato.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

Dopo somministrazione orale, l'acido valproico passa molto rapidamente in circolo e altrettanto rapidamente viene distribuito a livello dei vari organi e tessuti, ivi compreso il SNC, dove è presente già dopo i primi 5 minuti. Gli organi più interessati sono nell'ordine: fegato, tessuto muscolare, rene, testicolo, cervello, occhio e tiroide, dove le concentrazioni tissutali raggiungono il picco entro 30-60 minuti, riducendosi quindi gradualmente fino alla pressochè totale scomparsa alla 24^a ora.

Studi autoradiografici sul topo evidenziano che nel SNC l'acido valproico si concentra più nella sostanza bianca che nella corteccia, localizzandosi soprattutto nelle aree dove l'attività GABA-transaminasica è maggiore (nucleo caudato, putamen, n. accumbens, substantia nigra, nucleo rosso, formazione reticolare).

Nell'uomo, utilizzando dosi orali di 500 mg, la biodisponibilità del Depamag è risultata sovrapponibile a quella del valproato sodico. La somministrazione orale di 500 mg di Depamag, sotto forma di compresse, ha comportato un massimo della concentrazione ematica (C_{max}) pari a 61,67 µg/ml dopo 2,50 h (T_{max}), l'emivita (T_{1/2}) è di 7,20 h.

Nel sangue l'acido valproico è estesamente legato alle proteine plasmatiche (circa il 90%).

L'entità del legame è comparabile tra le diverse specie animali esaminate (topi, ratti, cani) e l'uomo. Nell'uomo il legame è di circa il 90% (di cui il 60% con le albumine), ma subisce variazioni considerevoli in rapporto a fattori individuali e dietetici, essendo influenzato dal livello circolante di acidi grassi: questi, aumentando dopo i pasti, tendono a spiazzarlo dai siti di legame, con conseguente aumento della quota di valproato "libero" e della clearance plasmatica del composto.

Nell'animale in stato di gravidanza (ratto, scimmia) l'acido valproico supera la barriera placentare, raggiungendo nel feto concentrazioni plasmatiche comparabili a quelle materne e distribuendosi estesamente in tutti i tessuti.

Biotrasformazione

Il metabolismo avviene, in tutte le specie animali, molto rapidamente per beta ossidazione, con formazione di metaboliti idrofili (tra i quali principalmente 5-idrossi-2-propilvalerato e 2-propilglutarato) che vengono escreti come tali o glicuronati, in parte per via biliare e, in maggior misura, con le urine, mentre solo minime quantità di acido valproico sono eliminate in forma inalterata.

Studi comparativi dimostrano nell'uomo un comportamento metabolico del tutto simile a quello rilevato nelle diverse specie animali esaminate.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

Per via orale.

La DL₅₀ determinata nel topo e nel ratto è risultata essere, rispettivamente di 932 mg/kg e 885 mg/kg.

Per via intraperitoneale.

La DL₅₀ determinata nel topo e nel ratto è risultata essere rispettivamente di 592 mg/kg e 537 mg/kg.

Tossicità per somministrazioni ripetute

E' stata studiata per via orale fino a dosi di 300 mg/kg nel ratto in accrescimento (tossicità subacuta) e 200 mg/kg nel ratto e nel minipig (tossicità cronica) somministrate rispettivamente per 30 e 180 giorni. Una modesta e transitoria sedazione si è riscontrata nelle due ore successive al trattamento con dosi uguali o superiori a 200 mg/kg, ma è stata interpretata come attività farmacologica del Depamag e non come manifestazione di tossicità a carico del SNC.

Tossicità fetale ed esame della funzione riproduttiva

Negli studi di embriotossicità (nel ratto e nel coniglio) e negli studi di fertilità peri- e post-natale (nel ratto) la dose di 25 mg/kg di Depamag non influenza la funzione riproduttiva e non esplica alcun effetto embriotossico o teratogeno. A dosi più alte (75-200 mg/kg) il farmaco determina la comparsa di effetti negativi dose-dipendenti, anche se di lieve entità, e più precisamente un modesto aumento dell'incidenza di riassorbimenti uterini e di malformazioni fetali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compresse gastroresistenti da 200 mg e 500 mg

idrossipropilcellulosa, carbossimetilcellulosa sodica, silice precipitata, talco, magnesio stearato, cellulosa microcristallina, cellulosa acetofalato, dietile ftalato, dimeticone 350, idrossipropilmetilcellulosa, polietilenglicole 6000.

Soluzione orale al 10%

acqua depurata F.U.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Sia le compresse che la soluzione orale hanno una validità di 2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna precauzione particolare per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono contenute in blister PVC/PVDC – Alluminio PVDC

Scatola da 40 compresse gastroresistenti da 200 mg

Scatola da 40 compresse gastroresistenti da 500 mg

La soluzione è contenuta in un flacone di vetro giallo.

100 ml di soluzione al 10%

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Alfasigma S.p.A. - Viale Sarca, n. 223 - 20126 Milano (MI)

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

Compresse gastroresistenti da 200 mg A.I.C. n. 027107010

Compresse gastroresistenti da 500 mg	A.I.C. n. 027107022
Soluzione orale al 10%	A.I.C. n. 027107034

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Giugno 1989

Data del rinnovo più recente: Giugno 2010

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agosto 2017

Agenzia Italiana del Farmaco

Agenzia Italiana del Farmaco