

## 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

DEPAMIDE 300 mg compresse gastroresistenti

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene  
300 mg di Valpromide.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse gastroresistenti.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Epilessia generalizzata e focalizzata, piccolo male tipo assenza, piccolo male mioclonico, epilessia psicomotoria, turbe del carattere. Coadiuvante negli stati depressivi e nella agitazione psicomotoria primaria o secondaria a stati tossici endogeni ed esogeni (alterazioni cerebrali senili, tossicomanie).  
Trattamento degli episodi di mania correlati al disturbo bipolare quando il litio è controindicato o non tollerato. La continuazione della terapia dopo l'episodio di mania può essere presa in considerazione nei pazienti che hanno risposto alla valpromide per la mania acuta.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### Epilessia; turbe del carattere; utilizzata come coadiuvante

Da 2 a 6 compresse rivestite al giorno, secondo prescrizione medica.

Prima di iniziare la terapia con DEPAMIDE tenere presente che:

- Se DEPAMIDE viene prescritta da sola, la posologia va aumentata per stadi successivi di 2-3 giorni, per raggiungere quella ottimale nel giro di una settimana circa.
- Nel caso in cui il paziente sia già in trattamento con altri farmaci psicotropi, occorre

aumentare la dose di DEPAMIDE progressivamente, in modo da raggiungere quella ottimale nel giro di due settimane circa e contemporaneamente, se necessario, ridurre gradualmente la posologia degli psicotropi associati per portarla alla metà o anche ad un terzo delle dosi iniziali.

**DEPAMIDE, per la sua forma di presentazione in compresse rivestite di 300 mg, è indicata essenzialmente nel trattamento degli adolescenti e degli adulti. Non è raccomandato nei bambini.**

#### Episodi di mania correlati al disturbo bipolare

##### Adulti

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

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

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

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

##### *Popolazione pediatrica e adolescenti:*

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

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

Il trattamento con valproato deve essere iniziato e supervisionato da uno specialista esperto nella gestione dell'epilessia o del disturbo bipolare. Il valproato non deve essere utilizzato nelle bambine e nelle donne in età fertile, eccetto il caso in cui gli altri trattamenti siano inefficaci o non tollerati.

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

Il beneficio e il rischio dovrebbero essere riconsiderati attentamente in occasione delle regolari revisioni del trattamento.

Il valproato deve essere prescritto preferibilmente in monoterapia e alla dose minima efficace, se possibile nella formulazione a rilascio prolungato. La dose giornaliera deve essere suddivisa in almeno due dosi singole (vedere paragrafo 4.6.).

##### *Pazienti con insufficienza renale*

Può essere necessario ridurre la dose nei pazienti con insufficienza renale o aumentare la dose nei pazienti in emodialisi. Valpromide è dializzabile (vedere paragrafo 4.9). La dose deve essere modificata in base al monitoraggio clinico del paziente (vedere paragrafo 4.4).

### **4.3 Controindicazioni**

Depamide è controindicato nelle seguenti situazioni:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno dei suoi metaboliti o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Epatite acuta
- Epatite cronica
- Anamnesi personale o familiare di grave epatopatia, soprattutto indotta da farmaci
- Porfiria epatica.
- Emorragie in atto.
- Generalmente controindicato nei neonati e nei bambini al di sotto dei tre anni di età.
- Il valproato è controindicato nei pazienti affetti da patologie mitocondriali causate da mutazioni nel gene nucleare che codifica per l'enzima mitocondriale polimerasi gamma (POLG), come per esempio la sindrome di Alpers-Huttenlocher e nei bambini al di sotto dei 2 anni di età in cui si sospetta una patologia correlata al gene POLG (vedere paragrafo 4.4).
- Pazienti con disturbi noti del ciclo dell'urea (vedere paragrafo 4.4).
- Pazienti con deficit primitivo sistemico di carnitina non corretto (vedere paragrafo 4.4 "Pazienti a rischio di ipocarnitinemia").

#### Tattamento dell'epilessia

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

#### Tattamento del disturbo bipolare

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

## 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

### Avvertenze speciali

#### **Programma di prevenzione delle gravidanze**

Il valproato ha un elevato potenziale teratogeno e i bambini esposti *in utero* al valproato presentano un alto rischio di malformazioni congenite e di disturbi del neurosviluppo (vedere paragrafo 4.6).

Depamide è controindicato nelle seguenti situazioni:

#### Tattamento dell'epilessia

- in gravidanza, eccetto il caso in cui non vi siano trattamenti alternativi adeguati (vedere paragrafi 4.3 e 4.6);
- in donne in età fertile, eccetto in presenza dei requisiti previsti dal programma di prevenzione delle gravidanze (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

#### Tattamento del disturbo bipolare

- in gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.6);
- in donne in età fertile, eccetto in presenza dei requisiti previsti dal programma di prevenzione delle gravidanze (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

#### Condizioni del Programma di prevenzione delle gravidanze:

Il medico prescrittore deve accertarsi che

- vengano valutate in ciascun caso le circostanze individuali, coinvolgendo la paziente nel colloquio, per garantire che partecipi attivamente, per discutere le opzioni terapeutiche e assicurarsi che comprenda i rischi e le misure necessarie per minimizzare i rischi;
- la potenziale fertilità sia valutata in tutte le pazienti di sesso femminile;
- la paziente abbia compreso e preso atto dei rischi relativi alle malformazioni congenite e ai disturbi del neuro sviluppo inclusa la portata di tali rischi per i bambini esposti *in utero* al valproato;
- la paziente comprenda la necessità di sottoporsi ad un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento e durante il trattamento, se necessario;
- la paziente riceva una consulenza sulla contraccezione e sia in grado di rispettare la necessità di utilizzare metodi contraccettivi efficaci, senza interruzione, per tutta la durata del trattamento con valproato (per ulteriori dettagli, consultare il sottoparagrafo sulla contraccezione in questo riquadro sulle precauzioni);
- la paziente comprenda la necessità di una rivalutazione periodica del trattamento (almeno una volta l'anno) da parte di uno specialista esperto nella gestione dell'epilessia o dei disturbi bipolari;
- la paziente comprenda la necessità di consultare il proprio medico non appena stia programmando una gravidanza, in modo da garantire un colloquio per tempo e passare ad opzioni terapeutiche alternative prima del concepimento e prima di interrompere la contraccezione;
- la paziente comprenda la necessità di consultare urgentemente il proprio medico in caso di gravidanza;
- la paziente abbia ricevuto la guida per la paziente;
- la paziente abbia ammesso di comprendere i rischi e le necessarie precauzioni associate all'utilizzo del valproato (Modulo Annuale di Accettazione del Rischio).

Queste condizioni valgono anche per le donne non sessualmente attive al momento, salvo il caso in cui il medico prescrittore individui ragioni convincenti che escludano il rischio di gravidanza.

#### Bambine

- 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.

#### Prodotti contenenti estrogeni

L'uso concomitante con prodotti che contengono estrogeni, inclusi contraccettivi ormonali contenenti estrogeni, può potenzialmente ridurre l'efficacia del valproato (vedere paragrafo 4.5). Il medico prescrittore deve monitorare la risposta clinica (controllo delle crisi o controllo dell'umore) quando si inizia o si interrompe l'utilizzo di prodotti contenenti estrogeni.

Al contrario, il valproato non riduce l'efficacia dei contraccettivi ormonali.

#### Revisioni annuali del trattamento da parte di uno specialista

Lo specialista deve rivalutare almeno una volta l'anno se il valproato sia il trattamento più adeguato per la paziente. Lo specialista deve discutere il Modulo Annuale di Accettazione del Rischio, sia all'inizio sia durante ogni rivalutazione annuale, e accertarsi che la paziente ne abbia compreso il contenuto.

#### Pianificazione di una gravidanza

Per l'indicazione epilessia, se una donna pianifica una gravidanza uno specialista esperto nella gestione dell'epilessia deve valutare nuovamente la terapia con valproato e considerare le opzioni terapeutiche alternative. Si deve compiere ogni sforzo per passare ad un trattamento alternativo adeguato prima del concepimento e prima di interrompere la contraccezione (vedere paragrafo 4.6). Se il passaggio non è possibile, la donna deve ricevere un'ulteriore consulenza sui rischi del valproato per il feto, in modo da garantire una decisione consapevole sulla pianificazione familiare. Per l'indicazione disturbo bipolare, se una donna pianifica una gravidanza, deve consultare uno specialista esperto nella gestione del disturbo bipolare e il trattamento con valproato deve essere interrotto e, se necessario, sostituito con un trattamento alternativo prima del concepimento e prima di interrompere la contraccezione.

#### In caso di gravidanza

Se una donna che assume valproato rimane incinta, deve essere immediatamente indirizzata ad uno specialista, per rivalutare il trattamento con valproato e prendere in considerazione opzioni alternative. Le pazienti con gravidanza esposta al valproato e i loro compagni devono essere indirizzati ad uno specialista prenatale per una valutazione e una consulenza in merito alla gravidanza esposta (vedere paragrafo 4.6).

#### Il farmacista deve assicurarsi che

- insieme a ciascuna dispensazione di valproato venga consegnata la Carta per 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.

Poiché il principale metabolita attivo della valpromide è l'acido valproico, le avvertenze da seguire sono le stesse segnalate per l'acido valproico o i valproati.

#### Ideazione e comportamento suicidari

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

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

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

#### **GRAVE DANNO EPATICO**

##### - Condizioni di insorgenza

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

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

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

##### - Sintomatologia

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

- ricomparsa degli attacchi epilettici

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

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

##### - Rilevazione

La funzionalità epatica deve essere controllata periodicamente durante i primi 6 mesi di terapia, specialmente nei pazienti a rischio. In caso di modifiche nei medicinali concomitanti (aumento della dose o aggiunte) che sono noti per avere un impatto sul fegato, si deve ricominciare il monitoraggio della funzionalità epatica in modo appropriato (vedere anche il paragrafo 4.5 sul rischio di danno epatico con salicilati, altri anticonvulsivanti incluso il cannabidiolo). Tra le analisi abituali, le più pertinenti sono quelle che riflettono la sintesi proteica, soprattutto il tempo di protrombina. La conferma di una percentuale di attività protrombinica particolarmente bassa, soprattutto se associata ad altri rilievi biologici anormali (significativa diminuzione del fibrinogeno e dei fattori della coagulazione; aumento dei livelli di bilirubina e aumento delle transaminasi) 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.

#### PANCREATITI

Sono state segnalate molto raramente pancreatiti gravi che possono avere esito fatale.

#### PAZIENTI CON PATOLOGIA MITOCONDRIALE NOTA O SOSPETTA

Il valproato può scatenare o aggravare i segni clinici delle patologie mitocondriali sottostanti causate da mutazioni del DNA mitocondriale o del gene POLG codificato a livello nucleare. In particolare, sono stati segnalati con maggiore frequenza casi di insufficienza epatica acuta e morte per cause epatiche indotte da valproato in pazienti con sindromi neuro-metaboliche ereditarie causate da mutazioni a carico del gene dell'enzima mitocondriale polimerasi gamma (POLG), come per esempio la Sindrome di Alpers-Huttenlocher.

Le patologie correlate al gene POLG devono essere sempre sospettate in pazienti con storia familiare o sintomi suggestivi di patologia correlate al gene POLG, inclusi (ma non limitati a) encefalopatia di natura indeterminata, epilessia resistente (focale, mioclonica), stato di male epilettico all'esordio, ritardi dello sviluppo, regressione psicomotoria, neuropatia sensitivo-motoria assonale, miopatia, atassia cerebellare, oftalmoplegia o emicrania complicata con aura occipitale. Il test per la mutazione POLG deve essere eseguito sulla base delle attuali indicazioni cliniche per la valutazione diagnostica di queste patologie (vedere paragrafo 4.3).

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

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

#### Pazienti a rischio di ipocarnitinemia

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

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

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

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

## PEGGIORAMENTO DELLE CONVULSIONI

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

### Precauzioni per l'uso

- I pazienti anziani e i pazienti con malattie organiche gravi possono presentare scarsa tollerabilità a valpromide. Pertanto è necessario un monitoraggio speciale di questi pazienti, in particolare quando valpromide viene somministrata a dosi relativamente alte o in associazione con alte dosi di altri psicotropi o antiepilettici.

- Valpromide potenzia gli effetti dell'alcol. L'uso di bevande alcoliche è quindi formalmente sconsigliato.

Poiché il principale metabolita attivo della valpromide è l'acido valproico, le precauzioni da adottare sono le stesse raccomandate per l'acido valproico o i valproati.

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

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 3 anni, ma il beneficio potenziale deve essere valutato prima dell'inizio della terapia in confronto al rischio di danno epatico o di pancreatite in questi pazienti (vedere 4.4 " Grave danno epatico" ed anche il paragrafo 4.5).

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

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

-Nei pazienti con insufficienza renale può essere necessario diminuire la dose. Poiché il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche può indurre in errore, la dose deve essere adattata in accordo al monitoraggio clinico (vedere 5.2 "Proprietà farmacocinetiche").

- Sebbene siano state solo eccezionalmente riscontrate malattie immunitarie durante l'uso di valproato, è bene considerare il potenziale beneficio del valproato rispetto al potenziale rischio in pazienti con lupus erythematosus sistemico.
  - Poiché sono stati segnalati dei casi eccezionali di pancreatite, i pazienti con dolore addominale acuto devono venire immediatamente sottoposti a esame medico. In caso di pancreatite si deve interrompere il trattamento.
  - Prima dell'inizio della terapia i pazienti devono essere avvertiti del rischio di aumento del peso e devono essere adottate le opportune misure per minimizzare tale rischio (vedere 4.8 "Effetti Indesiderati")
  - Non si consiglia l'uso concomitante di valpromide e medicinali contenenti carbapenemi (vedere paragrafo 4.5).
- Poiché il valproato è escreto principalmente per via renale, in parte come corpi chetonici, il test dell'escrezione dei corpi chetonici può dare risultati falsi positivi nei pazienti diabetici.

#### **Depamide contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa gastroresistente, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

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

Poiché il principale metabolita attivo della valpromide è l'acido valproico, possono presentarsi le stesse interazioni che si hanno con l'acido valproico o i valproati.

Effetti della valpromide su altri farmaci

- Neurolettici, anti-MAO e antidepressivi e benzodiazepine.

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

- Litio

Depamide non influenza i livelli sierici del litio.

- Fenobarbital

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

- Primidone

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

- Fenitoina

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

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

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

### *Carbamazepina*

È stata segnalata tossicità a livello clinico in caso di somministrazione contemporanea di valpromide e carbamazepina poiché la valpromide può potenziare la tossicità della carbamazepina (aumento del livello plasmatico del metabolita attivo della carbamazepina). È quindi raccomandato un monitoraggio clinico soprattutto all'inizio del trattamento con l'associazione dei due farmaci, con un aggiustamento della posologia, se necessario.

### *Lamotrigina*

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

### *Etosuccimide*

Il valproato può causare aumento delle concentrazioni plasmatiche della etosuccimide.

### *Zidovudina*

La valpromide può aumentare la concentrazione plasmatica di zidovudina con il conseguente aumento di rischi di tossicità di quest'ultima.

### *Felbamato*

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

### *Olanzapina*

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

### *Rufinamide*

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

### *Propofol*

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

### *Nimodipina*

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

### Effetti di altri farmaci sulla valpromide

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

D'altra parte l'associazione di felbamato e valproato diminuisce la clearance dell'acido valproico dal

22% al 50% e di conseguenza aumenta la concentrazione plasmatica di acido valproico. È necessario un monitoraggio dei tassi plasmatici del valproato, principale metabolita della valpromide.

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

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

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

Un attento monitoraggio dell'attività protrombinica deve essere effettuato in caso di uso concomitante di fattori anticoagulanti vitamina K dipendenti.

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

#### - Medicinali contenenti carbapenemi

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

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

#### *Inibitori della proteasi*

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

#### *Colestiramina*

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

#### *Metamizolo*

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

#### *Metotressato*

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

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

#### Altre interazioni

#### Rischio di danno epatico

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

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

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

#### Medicinali coniugati con pivalato

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

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

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

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

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

#### *Quetiapina*

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

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

Il valproato è controindicato in gravidanza come trattamento per il disturbo bipolare. Il valproato è controindicato in gravidanza come trattamento per l'epilessia, eccetto il caso in cui non vi sia un'alternativa adeguata per trattare l'epilessia. Il valproato è controindicato nelle donne in età fertile, eccetto in presenza dei requisiti previsti dal programma di prevenzione delle gravidanze (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### Gravidanza

##### Teratogenicità ed effetti sullo sviluppo

Poiché il principale metabolita attivo della valpromide è l'acido valproico, le avvertenze da seguire sono le stesse segnalate per l'acido valproico o i valproati.

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

Sia il valproato in monoterapia che il valproato in politerapia con altri antiepilettici sono frequentemente associati a esiti anomali della gravidanza. I dati disponibili mostrano un aumento del rischio di malformazioni congenite maggiori e disturbi dello sviluppo neurologico sia in monoterapia che in politerapia con valproato rispetto alla popolazione non esposta al valproato.

È stato dimostrato che il valproato attraversa la barriera placentare sia nella specie animale che in quella umana (vedere paragrafo 5.2).

Negli animali sono stati dimostrati effetti teratogeni su topi, ratti e conigli (vedere paragrafo 5.3).

#### *Malformazioni congenite*

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

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

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

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

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

#### *Disturbi dello sviluppo neurologico*

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

Quando il valproato viene somministrato in monoterapia, gli studi su bambini in età prescolare esposti in utero a valproato dimostrano che fino al 30-40% manifesta ritardi nella fase iniziale dello sviluppo,

ad esempio parlare e camminare in ritardo, minori capacità intellettive, scarse capacità di linguaggio (parlare e comprendere) e problemi di memoria.

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

Esistono dati limitati sugli esiti a lungo termine.

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

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

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

Per l'indicazione epilessia, se una donna pianifica una gravidanza, uno specialista esperto nella gestione dell'epilessia deve rivalutare la terapia con valproato e prendere in considerazione opzioni terapeutiche alternative. Deve essere messo in atto ogni sforzo per passare ad un trattamento alternativo adeguato prima del concepimento e prima di interrompere la contraccezione (vedere paragrafo 4.4). Se il passaggio non è possibile, la donna deve ricevere un'ulteriore consulenza sui rischi del valproato per il feto, in modo da garantire una decisione consapevole sulla pianificazione familiare.

Per l'indicazione disturbo bipolare, se una donna pianifica una gravidanza, si deve consultare uno specialista esperto nella gestione del disturbo bipolare e il trattamento con valproato deve essere interrotto e, se necessario, sostituito con un trattamento alternativo prima del concepimento e prima e di interrompere la contraccezione.

#### *Donne in gravidanza*

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

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

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

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

-

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

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

#### Prodotti contenenti estrogeni

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

#### Rischi per il neonato

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

#### 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 Depamide tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

#### Fertilità

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

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

In caso di somministrazione contemporanea con barbiturici o altri farmaci ad attività depressiva del sistema nervoso centrale si possono riscontrare, in alcuni soggetti, manifestazioni di astenia e sonnolenza. Le stesse manifestazioni si possono osservare dopo assunzione di bevande alcoliche. Di ciò devono essere avvertiti quei soggetti che durante il trattamento potrebbero condurre veicoli o attendere ad operazioni richiedenti integrità del grado di vigilanza.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Con valpromide sono stati segnalati i seguenti eventi avversi:

<i>Molto comune:</i>	$\geq 1/10$
<i>Comune:</i>	$\geq 1/100, < 1/10$
<i>Non comune:</i>	$\geq 1/1000, < 1/100$
<i>Raro:</i>	$\geq 1/10000, < 1/1000$
<i>Molto raro:</i>	$< 1/10000$

- Patologie congenite, familiari e genetiche

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

- Patologie epatobiliari

Comune: disfunzione epatica: si può notare un lieve aumento degli enzimi epatici, soprattutto all'inizio della terapia; tale aumento è transitorio e isolato, senza evidenze cliniche.

Sono stati segnalati anche casi di epatite (vedere "Avvertenze speciali")

- Patologie del sistema nervoso

Molto comune: tremore

Comune: disturbi extrapiramidali che possono non essere reversibili, stupore, tremore posturale, sonnolenza, convulsioni, carenza di memoria, mal di testa, nistagmo, capogiri (dopo iniezione endovenosa, entro pochi minuti possono presentarsi capogiri che generalmente si risolvono in modo spontaneo entro pochi minuti).

Non comune: coma, encefalopatia, letargia, parkinsonismo reversibile, atassia, parestesie, peggioramento delle convulsioni (vedere paragrafo 4.4).

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

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

Sono stati descritti durante la terapia ipotonia, e sedazione.

Diplopia.

- Patologie gastrointestinali

Molto comune: nausea

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

Non comune: pancreatite, talvolta letale.

- Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune: anemia, trombocitopenia,

Non comune: pancitopenia, leucopenia. Ipoplasia dei globuli rossi.

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

Anemia macrocitica, macrocitosi.

- Esami diagnostici

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

Sono stati segnalati casi isolati di riduzione del fibrinogeno

Carenza di biotina/biotinidasi.

- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

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

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

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

Inoltre con valpromide possono verificarsi i seguenti effetti avversi osservati con valproato, uno dei principali metaboliti attivi di valpromide.

- Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Comune: dismenorrea

Non comune: amenorrea e mestruazioni irregolari.

Raro: infertilità maschile (vedere paragrafo 4.6), ovaio policistico.

- Disturbi psichiatrici

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

Non comune: irritabilità, (occasionalmente aggressività, iperattività e disturbi comportamentali).

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

\* Questi effetti indesiderati sono stati osservati principalmente nei bambini

- Patologie vascolari

Comune: emorragia

Non comune: vasculiti.

- Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione  
Non comune: ipotermia
- Patologie dell'orecchio e del labirinto  
Comune: – sordità.
- Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche  
Non comune: versamento pleurico
- Patologie renali ed urinarie  
Comune: Incontinenza urinaria  
Non comune: insufficienza renale  
Raro: enuresi, nefrite tubulointerstiziale, sindrome di Fanconi reversibile, associata a terapia con valproato, ma il meccanismo di azione non è ancora chiaro.
- Disturbi del sistema immunitario  
sono state segnalate reazioni allergiche.  
Raro: Lupus eritematoso sistemico, rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.4).
- Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione  
Non comune: edema periferico non grave
- Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo  
Sono stati segnalati casi di diminuzione della densità minerale ossea, osteopenia, osteoporosi e fratture in pazienti in terapia a lungo termine con Depamide. Il meccanismo mediante il quale Depamide influenza il metabolismo osseo non è stato identificato.
- 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 4.6).
- Disturbi del metabolismo e della nutrizione  
Comune: iponatriemia, aumento di peso.  
L'aumento di peso deve essere attentamente monitorato poiché è un fattore di rischio per la sindrome dell'ovaio policistico (vedere paragrafo 4.4).  
Raro: iperammoniemia, obesità.  
Può presentarsi una moderata iperammoniemia isolata, senza alterazione dei test di funzionalità epatica e ciò non deve essere causa di interruzione del trattamento. Tuttavia in corso di monoterapia o di politerapia (fenobarbitale, carbamazepina, fenitoina, topiramato) si può avere una sindrome acuta di encefalopatia iperammoniemica, con normale funzione epatica ed assenza di citolisi. La sindrome encefalopatica iperammoniemica indotta dal valproato si manifesta in forma acuta ed è caratterizzata da perdita della coscienza e segni neurologici focali e generali con incremento della frequenza degli attacchi epilettici. Può comparire dopo alcuni giorni o alcune settimane dall'inizio della terapia e regredisce con la sospensione del valproato. L'encefalopatia non è dose-correlata, e i cambiamenti dell'EEG sono caratterizzati da comparsa

di onde lente e incremento delle scariche epilettiche (vedere paragrafi 4.3 e 4.4 “Pazienti con malattia mitocondriale nota o sospetta” e “Disturbi del ciclo dell'urea e rischio di iperammoniemia” e “Pazienti a rischio di ipocarnitinemia”).

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

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

Raro: sindrome mielodisplastica.

#### *Popolazione pediatrica*

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

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

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

## **4.9 Sovradosaggio**

I segni clinici di massivo sovradosaggio acuto generalmente comprendono coma con ipotonia muscolare, iporeflessia, miosi, compromissione della funzione respiratoria, acidosi metabolica, ipotensione e collasso/shock circolatorio. La presenza di sodio nella formulazione della valpromide può portare a ipernatriemia, quando assunto in overdose. I sintomi comunque possono essere variabili e attacchi epilettici sono stati segnalati in presenza di livelli plasmatici molto elevati. Sono stati segnalati casi di ipertensione intracranica collegata a edema cerebrale.

Le misure da intraprendere a livello ospedaliero devono essere sintomatiche: lavanda gastrica, che è utile fino a 10-12 ore dopo l'ingestione; diuresi osmotica; monitoraggio cardiaco e respiratorio. In casi molto gravi si può effettuare una dialisi o una exsanguino-trasfusione. Il naloxone è stato utilizzato con successo in un caso.

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

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria Farmacoterapeutica: antiepilettici, derivati degli acidi grassi Codice ATC: N03AG02

La valpromide è uno psicofarmaco con struttura e meccanismo d'azione originali. Essa svolge, infatti, un'attività stabilizzante sulla evoluzione delle psicosi, sia nelle forme caratterizzate da attacchi depressivi ripetuti, sia negli stati di eccitamento ricorrente, sia, infine, nelle forme ciclotimiche tipiche che alternano fasi depressive e fasi di eccitamento psicomotorio. Esercita, inoltre, l'azione ansiolitica ed antiaggressiva dei tranquillanti minori a dosi che non comportano sedazione generale. DEPAMIDE è dotata di una buona attività anticomiziale in tutte le forme di epilessie generalizzate e focali. Tale attività non è dovuta ad una depressione totale delle funzioni del sistema nervoso centrale, ma è essenzialmente attribuibile all'intervento del farmaco nei meccanismi di inibizione fisiologica dell'impulso sinaptico legati all'attività del GABA.

In alcuni studi in vitro, è stato dimostrato che il sodio valproato stimola la replicazione del virus HIV1; tuttavia questo effetto è modesto, incostante, non correlato alla dose e non segnalato nell'uomo.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### *Assorbimento*

La concentrazione sierica massima di valpromide si raggiunge in media 4 ore dopo somministrazione orale e tale concentrazione diminuisce rapidamente nel sangue.

### *Distribuzione*

L'emivita di uno dei suoi principali metaboliti attivi (l'acido valproico) è di circa 8-20 ore.

Per ottenere un tasso sierico stabile di valpromide e dei suoi principali metaboliti attivi sono necessarie circa 48 ore.

A livello cerebrale si osserva una buona diffusione della valpromide, valutata sulla base del rapporto tra concentrazione sierica e concentrazione nel liquido cefalorachidiano.

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

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

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

*Biotrasformazione/Eliminazione* L'eliminazione della valpromide avviene essenzialmente per via renale, in parte in forma invariata e in parte sotto forma di acido valproico o di altri metaboliti.

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

### *Pazienti pediatrici*

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

### 5.3 Dati di tossicità preclinica

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

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

#### *Tossicità riproduttiva*

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

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

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

#### *Tossicità acuta*

La DL50 nel topo per i.p. è di 580 mg/kg, per os è di 995 mg/kg; nel ratto è di 480 mg/kg per i.p. e di 890 mg/kg per os.

#### *Tossicità cronica*

Studi effettuati sul topo, ratto e cavia sia per via orale che per via rettale, con dosi di 100, 200 e 400 mg/kg di DEPAMIDE, a seconda della specie, non hanno rivelato alcuna alterazione dell'aumento ponderale né della riproduzione. L'esame macro e microscopico degli organi presi in esame (polmone, fegato, milza, rene e surrene) non ha mostrato modificazioni istologiche né funzionali.

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

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

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

suscettibili agli effetti testicolari rispetto agli adulti. Non è nota la rilevanza degli effetti testicolari nella popolazione pediatrica.

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio docusato, carbossimetilamido sodico (tipo A), silice colloidale anidra, talco, magnesio stearato, acido metacrilico/etile acrilato copolimero (1:1), sodio idrossido, trietile citrato, titanio diossido, ferro ossido giallo.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

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

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

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

Astuccio di 30 compresse gastroresistenti in blister blister PA/AL/PVC/AL.

Astuccio di 30 compresse gastroresistenti in blister PVC/AL.

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

Nessuna istruzione particolare.

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

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

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

A.I.C. n° 023105036-blistri PA/AL/PVC/AL.

A.I.C. n° 023105048-blistri PVC/AL.

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

Data della prima autorizzazione: 27 marzo 1974

Data del rinnovo più recente: 01 Giugno 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco