

# **NOME FARMACO: ACIDO VALPROICO**

## **MESSO IN COMMERCIO NEL 1912 PREZZO DI OGGI €4,49**

### 01.0 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE - [\[Vedi Indice\]](#).

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

### 02.0 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA - [\[Vedi Indice\]](#).

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

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

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

### 03.0 FORMA FARMACEUTICA - [\[Vedi Indice\]](#).

Compressa a rilascio prolungato.

ACIDO VALPROICO E SODIO VALPROATO EG 300 mg Compresse a rilascio prolungato, allungate, di colore bianco con linea di frattura su entrambi i lati. La compressa puÃ² essere divisa in metÃ½ uguali.

ACIDO VALPROICO E SODIO VALPROATO EG 500 mg Compresse a rilascio prolungato, allungate, di colore bianco con linea di frattura su entrambi i lati. La compressa puÃ² essere divisa in metÃ½ uguali.

### 04.0 INFORMAZIONI CLINICHE - [\[Vedi Indice\]](#).

#### 04.1 Indicazioni terapeutiche - [\[Vedi Indice\]](#).

Per il trattamento di: -epilessia generalizzati in forma di assenze, attacchi mioclonici e tonico-clonici -crisi epilettiche parziali (focali) e generalizzati secondari e nel trattamento di associazione se queste forme di epilessia non rispondono al normale trattamento antiepilettico.

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

#### 04.2 Posologia e modo di somministrazione - [\[Vedi Indice\]](#).

Nota: Quando si passa da un trattamento precedente con forme farmaceutiche non a rilascio prolungato all'ACIDO VALPROICO E SODIO VALPROATO EG a rilascio prolungato, ci si deve assicurare che siano mantenuti adeguati livelli sierici di acido valproico. La dose deve essere stabilita e monitorata da uno specialista su base individuale. La determinazione della dose deve basarsi essenzialmente sulla risposta clinica piuttosto che sul monitoraggio routinario delle concentrazioni sieriche. La determinazione dei livelli sierici puÃ² risultare utile in caso di sintomi tossici o di mancanza di efficacia (vedere paragrafo 5.2). Lo scopo Ã¨ quello di eliminare gli attacchi

# **NOME FARMACO: ACIDO VALPROICO**

## **MESSO IN COMMERCIO NEL 1912 PREZZO DI OGGI €4,49**

epilettici utilizzando la pi<sup>1</sup> bassa dose possibile. Si raccomanda di incrementare la dose (in modo graduale) fino a raggiungere la dose ottimale efficace. Sono disponibili differenti dosaggi e forme farmaceutiche per facilitare l'aumento graduale della dose e la precisa titolazione della dose di mantenimento.

In monoterapia l'abituale dose iniziale equivale a 5-10 mg di acido valproico/kg peso corporeo da aumentare di circa 5 mg di acido valproico/kg peso corporeo ogni 4-7 giorni. In alcuni casi, l'effetto pieno si manifesta solo dopo 4-6 settimane. La dose giornaliera non deve pertanto essere aumentata troppo rapidamente al di sopra delle quantit<sup>2</sup> medie.

L'abituale dose media giornaliera durante un trattamento a lungo termine corrisponde a: -20 mg acido valproico/kg peso corporeo per adulti e pazienti anziani, -25 mg di acido valproico/kg peso corporeo per gli adolescenti, -30 mg di acido valproico/kg peso corporeo per i bambini.

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

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

\*Dati basati sui mg di sodio valproato. \*\*Nota: Nei bambini con meno di 6 anni di et<sup>3</sup>, l'esperienza sull'utilizzo delle formulazioni a rilascio prolungato <sup>4</sup> insufficiente. In questo gruppo di pazienti, pertanto, si deve ricorrere preferibilmente a forme di dosaggio convenzionali con un pi<sup>1</sup> basso contenuto di principio attivo (ad es. soluzione o compresse fino a 150 mg).

Se il valproato viene assunto in associazione con oppure in sostituzione di un medicinale somministrato precedentemente, la dose di qualsiasi altro antiepilettico somministrato contemporaneamente, soprattutto se si tratta di fenobarbitale, deve essere immediatamente ridotta. Se il medicinale assunto in precedenza deve essere sospeso, ci<sup>2</sup> deve avvenire in modo graduale.

Dato che l'effetto di induzione enzimatica di altri antiepilettici <sup>5</sup> reversibile, <sup>6</sup> necessario monitorare i livelli sierici dell'acido valproico per circa 4-6 settimane dopo l'ultima assunzione di qualsiasi principio attivo di tale genere e, se opportuno, ridurre la dose giornaliera.

Nei pazienti con insufficienza renale o ipoproteinemia, si deve tenere presente l'aumento dell'acido valproico in forma libera nel siero e, se necessario, bisogna ridurre la dose. Il quadro clinico rappresenta in ogni caso il fattore determinante per qualsiasi aggiustamento della dose, dato che la determinazione della concentrazione sierica totale di acido valproico pu<sup>2</sup> portare a conclusioni errate (vedere paragrafo 5.2).

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

# **NOME FARMACO: ACIDO VALPROICO**

## **MESSO IN COMMERCIO NEL 1912 PREZZO DI OGGI €4,49**

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

La terapia antiepilettica è sempre una terapia a lungo termine. Uno specialista (neurologo, neuropediatra) deve decidere la titolazione della dose, la durata del trattamento e la sospensione della terapia col valproato su base individuale. In generale, non devono essere tentate riduzioni della dose o interruzioni del trattamento col medicinale finché il paziente non sia stato libero da attacchi per almeno due - tre anni. La sospensione deve avvenire in forma di riduzione graduale della dose per un periodo che va da parecchi mesi a due anni. Nei bambini può essere permesso aumentare la dose in base ai kg di peso corporeo invece di aggiustare la dose in base all'età, e in questo modo i risultati dell'EEG non dovrebbero deteriorarsi.

L'esperienza con l'utilizzo a lungo termine di Valproato è limitata, soprattutto in bambini sotto i 6 anni di età.

### **04.3 Controindicazioni - [\[Vedi Indice\]](#).**

-Ipersensibilità all'acido valproico o ad uno qualsiasi degli eccipienti -Anamnesi personale o familiare di malattia epatica o grave disfunzione epatica o pancreatica in forma attiva -disfunzione epatica con esito fatale in un fratello durante il trattamento con acido valproico -Porfiria -Disturbi della coagulazione

### **04.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso - [\[Vedi Indice\]](#).**

Avvertenze Occasionalmente si è verificato grave danno epatico; raramente sono stati riscontrati danni pancreatici. Questi riguardano per lo più neonati e bambini piccoli con meno di 3 anni che sono a rischio di gravi attacchi epilettici, soprattutto quando l'acido valproico è combinato con altri farmaci anticonvulsivanti oppure in presenza di danni cerebrali, ritardo mentale o di una malattia metabolica ereditaria. In questo gruppo di pazienti la somministrazione di acido valproico deve avvenire con particolare cautela ed in monoterapia e solo dopo che è stato valutato il rapporto rischio/beneficio. Nella maggior parte dei casi il danno epatico si è verificato durante i primi 6 mesi di terapia, soprattutto tra la seconda e la dodicesima settimana. L'esperienza ha dimostrato che dopo il compimento dei 3 anni (soprattutto nei pazienti con più di 10 anni) l'incidenza delle malattie epatiche si riduce significativamente. Il decorso di queste malattie può essere fatale. L'insorgenza concomitante di epatite e pancreatite aumenta il rischio di decorso letale.

Segni di danno epatico e/o pancreatico E'possibile che un danno epatico e/o pancreatico grave o letale sia preceduto da sintomi aspecifici come un aumento della frequenza/gravità degli attacchi epilettici, alterazione della coscienza con confusione, agitazione, disturbi motori, malessere, astenia, perdita dell'appetito, avversione verso cibo familiare oppure verso l'acido valproico, nausea, vomito, dolore addominale, letargia e, soprattutto in caso di danno epatico, ematomi, epistassi ed edemi locali o generalizzati. I pazienti, soprattutto i neonati ed i bambini sotto i tre anni di età, devono essere attentamente monitorati al fine di individuare questi sintomi. Se questi

## **NOME FARMACO: ACIDO VALPROICO**

### **MESSO IN COMMERCIO NEL 1912 PREZZO DI OGGI €4,49**

sintomi persistono o sono di grave intensità, devono essere eseguiti opportuni esami di laboratorio (vedere sotto "Misure per una precoce individuazione dei sintomi") ed un'approfondita visita clinica. Il medico curante non deve basarsi sui soli risultati di laboratorio poiché questi non sempre sono al di fuori della norma. Soprattutto dopo l'inizio della terapia, i valori degli enzimi epatici possono aumentare indipendentemente dalla compromissione della funzionalità epatica. Anamnesi e quadro clinico sono pertanto sempre essenziali per la valutazione dei risultati di laboratorio.

Misure per una precoce individuazione del danno epatico e/o pancreatico. Prima di iniziare il trattamento: devono essere fornita una dettagliata anamnesi particolarmente in relazione a disturbi metabolici, epatopatie, malattie a carico del pancreas e coagulopatie, esami clinici e test di laboratorio (ad es. PTT, fibrinogeno, fattori di coagulazione, INR, proteine totali, conta ematica che includa trombociti, bilirubina, SGOT, SGPT, gamma-GT, lipasi, alfa - amilasi, glucosio ematico). Quattro settimane dopo l'inizio del trattamento si devono controllare i test di laboratorio dei parametri di coagulazione come INR e PTT, SGOT, SGPT, bilirubina ed amilasi.

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

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

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

In generale si considera sufficiente eseguire 2-3 controlli di follow-up all'anno, se in dodici mesi di trattamento non si sono riscontrati risultati anormali. I genitori devono essere informati circa i possibili segnali di un danno epatico e/o pancreatico e devono essere avvertiti di informare immediatamente il proprio medico qualora si verificano sintomi clinici insoliti, senza riguardo al programma di controllo sopra indicato. La terapia deve essere immediatamente sospesa in caso di insorgenza di uno dei seguenti sintomi: inspiegabile decadimento delle condizioni generali, segni clinici di danno epatico e/o pancreatico, disturbi della coagulazione, aumento dei valori di SGPT o SGOT di 2-3 volte anche in assenza di segni clinici (si consideri l'induzione degli enzimi epatici da parte di terapie concomitanti), moderato aumento (da 1 a 1,5 volte) dei valori di SGPT o SGOT accompagnato da infezione acuta con febbre, marcata compromissione dei parametri di coagulazione, insorgenza di effetti indesiderati non dipendenti dalla dose.

Ulteriori precauzioni Malattie metaboliche, in particolare enzimopatie ereditarie Durante il trattamento con preparati contenenti acido valproico può verificarsi un aumento dei valori sierici dell'ammoniaca (iperammoniemia). Quindi in caso di insorgenza di sintomi come apatia, sonnolenza, vomito, ipotensione oppure nel caso in cui aumenti la frequenza degli attacchi epilettici, devono essere determinati i valori sierici di ammoniaca e acido valproico; se necessario la dose del prodotto deve essere ridotta. Se si sospetta una interruzione enzimatica del ciclo dell'urea, bisogna determinare i valori sierici dell'ammoniaca prima di iniziare una terapia con farmaci contenenti acido valproico.

# **NOME FARMACO: ACIDO VALPROICO**

## **MESSO IN COMMERCIO NEL 1912 PREZZO DI OGGI €4,49**

**Ematologia** Si consiglia il monitoraggio della conta ematica, incluse le piastrine, il tempo di sanguinamento ed i test di coagulazione prima di iniziare la terapia, prima di un intervento chirurgico o odontoiatrico ed in caso di ematomi spontanei o di sanguinamento (vedere paragrafo 4.8). Nel caso in cui vengano somministrati in concomitanza antagonisti della vitamina K, si raccomanda un attento monitoraggio dei valori INR.

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

**Reazioni del sistema immunitario** Nei pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico i farmaci contenenti acido valproico devono essere somministrati solo dopo attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio, anche se solo raramente si sono verificate reazioni del sistema immunitario.

**Insufficienza renale ed ipoproteinemia** Nei pazienti con insufficienza renale o ipoproteinemia  $\bar{\bar{}}$  necessario tenere conto dell'aumento dei livelli di acido valproico non legato alle proteine sieriche e diminuire la posologia, se necessario.

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

### **04.5 Interazioni - [\[Vedi Indice\]](#).**

L'associazione di valproato con altri farmaci anticonvulsivi pu $\bar{\bar{}}$ 2 causare effetti additivi sulle concentrazioni sieriche dei principi attivi.

L'acido valproico viene influenzato da:

Gli antiepilettici con effetto di induzione enzimatica, come fenobarbitale, fenitoina, primidone e carbamazepina, favoriscono l'eliminazione dell'acido valproico, riducendone l'effetto. Questo deve essere tenuto in considerazione alla sospensione di questi induttori durante il trattamento con acido valproico poich $\bar{\bar{}}$ © le concentrazioni plasmatiche dell'acido valproico possono aumentare nelle due settimane successive all'interruzione del trattamento con l'induttore.

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

La meflochina ed i carbapenemi (ad es. panipenem, meropenem, imipenem) determinano una diminuzione dei livelli plasmatici dell'acido valproico ed hanno per di pi $\bar{\bar{}}$ 1 effetto convulsivante. Quindi nei casi di terapia combinata possono verificarsi attacchi epilettici.

I livelli sierici di acido valproico possono aumentare in caso di uso concomitante di cimetidina, eritromicina e fluoxetina. Tuttavia ci sono state segnalazioni di casi in cui le concentrazioni sieriche di acido valproico sono diminuite in seguito alla concomitante assunzione di fluoxetina. In caso di uso concomitante di acido valproico e di anticoagulanti o acido acetilsalicilico si pu $\bar{\bar{}}$ 2 verificare un aumento della tendenza alle emorragie. L'acido acetilsalicilico riduce anche il legame dell'acido valproico alle proteine plasmatiche e pu $\bar{\bar{}}$ 2 incrementare il rischio di epatotossicit $\bar{\bar{}}$ . Non somministrare farmaci contenenti acido valproico contemporaneamente ad acido acetilsalicilico

## **NOME FARMACO: ACIDO VALPROICO**

### **MESSO IN COMMERCIO NEL 1912 PREZZO DI OGGI €4,49**

per trattare febbre e dolore, soprattutto a neonati e bambini sotto i 3 anni di età. Durante l'uso concomitante si raccomanda pertanto di monitorare regolarmente i valori di coagulazione ematica.

L'acido valproico ha influenza su:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **NOME FARMACO: ACIDO VALPROICO**

### **MESSO IN COMMERCIO NEL 1912 PREZZO DI OGGI €4,49**

In associazione con barbiturici, neurolettici ed antidepressivi, l'acido valproico pu<sup>2</sup> potenziare l'effetto depressivo centrale di questi medicinali. I pazienti trattati con queste associazioni di farmaci devono essere quindi attentamente monitorati e la dose deve essere opportunamente adattata. L'acido valproico viene parzialmente metabolizzato in corpi chetonici. Per questa ragione, nei pazienti diabetici in cui si sospetti una chetoacidosi, deve essere considerata la possibilit<sup>2</sup> di una reazione falsamente positiva al test di eliminazione dei corpi chetonici.

L'acido valproico pu<sup>2</sup> incrementare le concentrazioni sieriche di zidovudina con possibile aumento della tossicit<sup>2</sup> della zidovudina.

Altre interazioni:

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

L'assunzione concomitante di principi attivi potenzialmente epatotossici e di alcol pu<sup>2</sup> portare ad un aumento dell'epatotossicit<sup>2</sup> dell'acido valproico.

In seguito al trattamento concomitante di acido valproico e clonazepam si <sup>2</sup> verificato uno stato di assenza in pazienti con anamnesi di epilessia con crisi di assenza.

In una paziente affetta da disturbo schizoaffettivo si <sup>2</sup> verificata catatonìa in seguito al trattamento combinato con acido valproico, sertralina e risperidone.

#### **04.6 Gravidanza e allattamento - [\[Vedi Indice\]](#).**

La decisione di usare il valproato in donne in et<sup>2</sup> fertile deve avvenire solo dopo attenta valutazione del rapporto tra i benefici derivanti dal suo utilizzo ed i rischi di anomalie congenite nei confronti del bambino. La decisione deve essere presa prima che valproato venga prescritto per la prima volta come pure prima che una donna in cura con valproato decida di pianificare una [gravidanza](#).

L'esposizione all'acido valproico durante il primo trimestre e la prima parte del secondo trimestre di gravidanza viene causalmente associata ad un aumento del rischio di anomalie del tubo neurale (spina bifida, mielomeningocele ecc.), di altre anomalie della linea mediana come ipospadia in bambini di sesso maschile e di anomalie scheletriche e cardiache. Un'incidenza simile di tali malformazioni viene osservata anche con altri farmaci antiepilettici. L'aplasia bilaterale del radio sembra essere un raro ma specifico effetto dell'acido valproico. L'assunzione di acido valproico durante la gravidanza viene anche associata ad un aumento dell'incidenza di anomalie come la dismorfia facciale, anche in associazione a ritardo mentale e ad anomalie di dita delle mani e dei piedi e delle unghie. Prima del trattamento le donne in et<sup>2</sup> fertile devono essere avvisate circa la necessit<sup>2</sup> di pianificare e monitorare una gravidanza. L'acido valproico attraversa la barriera placentare e raggiunge nel [plasma](#) fetale concentrazioni maggiori di quelle osservate nel plasma materno. Se la somministrazione di acido valproico durante la gravidanza <sup>2</sup> considerata essenziale, il farmaco deve essere somministrato alla minima dose efficace per il controllo degli attacchi epilettici, soprattutto durante il primo trimestre. Dato che le malformazioni sono causate molto probabilmente dalle massime concentrazioni plasmatiche, la dose giornaliera deve essere somministrata in varie piccole dosi suddivise durante la giornata a donne che potrebbero andare

## **NOME FARMACO: ACIDO VALPROICO**

### **MESSO IN COMMERCIO NEL 1912 PREZZO DI OGGI €4,49**

incontro a una gravidanza e certamente tra il ventesimo e il quarantesimo giorno dal concepimento. E' inoltre opportuno monitorare con regolarità le concentrazioni plasmatiche dato che durante la gravidanza sono possibili considerevoli fluttuazioni anche assumendo una dose costante. Si sono osservate più malformazioni con livelli plasmatici superiori a 70 µg/ml e dopo la somministrazione di dosi superiori a 1000 mg/die. Tuttavia, non è stato dimostrato che i sintomi di teratogenicità dello sviluppo neurale dipendono dalla dose. L'associazione con altri antiepilettici aumenta il rischio di malformazione. Quando possibile l'acido valproico deve essere pertanto somministrato in monoterapia. Un supplemento di acido folico deve essere somministrato precocemente durante la gravidanza e preferibilmente già quando la gravidanza viene pianificata. Si raccomanda di ricorrere alle misure di diagnosi prenatale per individuare qualsiasi danno (ultrasuoni e test della fetoproteina-alfa).

Vi sono state segnalazioni di disturbi della coagulazione sanguigna (sindrome emorragica) in neonati di madri trattate con acido valproico durante la gravidanza. Questa sindrome è dovuta ad un basso livello di fibrinogeno nel sangue. Sono stati segnalati anche decessi dovuti ad una completa assenza di fibrina. Può manifestarsi ipofibrinogenemia accompagnata da un calo dei fattori di coagulazione del sangue. Ciononostante questa sindrome deve essere distinta da un calo di fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K causato dagli induttori enzimatici come il fenobarbitale. Si consiglia pertanto di monitorare nei neonati le piastrine ematiche, i livelli di fibrinogeno ed i fattori di coagulazione e di eseguire test di coagulazione. Sono stati segnalati sintomi da sospensione in neonati di madri trattate con acido valproico. Il trattamento con acido valproico durante la gravidanza non deve essere interrotto senza aver prima consultato il medico, poiché una sospensione improvvisa del trattamento oppure una riduzione non controllata della dose possono causare attacchi epilettici nelle donne in gravidanza, che potrebbero danneggiare la madre e/o il feto.

L'acido valproico viene escreto nel latte materno. Allo stato stazionario la concentrazione nel latte materno corrisponde a circa il 10% della concentrazione sierica. Ne sono tuttavia state riscontrate solo quantità talmente scarse da non rappresentare alcun rischio per il bambino e di solito non è necessario sospendere l'allattamento.

#### **04.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine - [\[Vedi Indice\]](#).**

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

#### **04.8 Effetti indesiderati - [\[Vedi Indice\]](#).**

Molto comune: =1/10	
Comune:	=1/100, < 1/10
Non comune:	=1/1.000, < 1/100
Raro:	=1/10.000, < 1/1.000

# **NOME FARMACO: ACIDO VALPROICO**

## **MESSO IN COMMERCIO NEL 1912 PREZZO DI OGGI €4,49**

Molto raro:	= 10.000
-------------	----------

### Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune: Trombocitopenia o leucopenia. Sono spesso completamente reversibili in caso di continuazione della terapia e sempre reversibili alla sospensione del trattamento con acido valproico. Non comune: Sanguinamento. Molto raro: La disfunzione del midollo osseo può causare linfopenia, neutropenia, pancitopenia o anemia. Prolungato tempo di sanguinamento come conseguenza di una ridotta concentrazione di fibrinogeno, disturbi dell'aggregazione piastrinica e/o trombocitopenia a causa della carenza del fattore VIII/fattore Von Willebrand (vedi paragrafo 4.4).

### Disturbi del sistema immunitario

Raro: Lupus eritematoso.

### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto comune: Isolata iperammoniemia di grado moderato senza modificazioni dei parametri di funzionalità epatica, che non richiede la sospensione del trattamento. Inoltre sono stati riportati casi di iperammoniemia accompagnati da sintomi neurologici. In questi casi si richiedono ulteriori accertamenti. Comune: Aumento o calo di peso dose-dipendente, aumento o perdita dell'appetito.

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

### Disturbi psichiatrici

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

Sono stati osservati casi di allucinazioni.

### Patologie del sistema nervoso

Comune: Sonnolenza dipendente dalla dose, tremore o parestesia. Non comune: Cefalea, spasticità, atassia, soprattutto all'inizio del trattamento. È stata osservata encefalopatia subito dopo l'utilizzo di farmaci contenenti acido valproico. La patogenesi non è stata stabilita e l'encefalopatia è reversibile alla sospensione del farmaco. In alcuni casi è stato osservato un aumento dei livelli di ammoniaca e, in terapia di associazione con fenobarbitale, un aumento dei livelli di fenobarbitale. Non comuni sono anche casi di stato di incoscienza, che talvolta precipitano nel coma, parzialmente associati ad un aumento della frequenza degli attacchi epilettici. I sintomi si attenuano alla riduzione della dose o alla sospensione del farmaco. La maggior parte di questi casi si è verificato durante la terapia combinata (soprattutto con fenobarbitale) oppure come conseguenza di un rapido aumento della dose.

# **NOME FARMACO: ACIDO VALPROICO**

## **MESSO IN COMMERCIO NEL 1912 PREZZO DI OGGI €4,49**

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

Molto raro: Demenza in associazione con atrofia cerebrale, reversibile alla sospensione del farmaco. E' stata segnalata l'insorgenza di una sindrome parkinsoniana reversibile.

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

Patologie dell'orecchio e del labirinto

E' stato osservato tinnito. E' stata riportata perdita dell'udito, sia reversibile che irreversibile; non Ã¨ stata comunque stabilita alcuna associazione con farmaci contenenti acido valproico.

Patologie vascolari

Raro: Vasculite.

Patologie gastrointestinali

Non comune: Ipersalivazione, diarrea. Ci sono state segnalazioni non comuni, soprattutto all'inizio del trattamento, di disturbi gastrointestinali (nausea, mal di stomaco), che generalmente scompaiono dopo qualche giorno senza interrompere il trattamento. Raro: Danno pancreatico, talvolta letale (vedere paragrafo 4.4).

Patologie epatobiliari

Non comune: PuÃ² manifestarsi disfunzione epatica grave (talvolta fatale) non dipendente dalla dose. Nei bambini, in particolar modo in quelli trattati con terapie combinate con altri antiepilettici, il rischio di danno epatico Ã¨ marcatamente aumentato (vedere paragrafo 4.4).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: Transitoria perdita di capelli dose-dipendente. Raro: Eritema multiforme. Molto raro: Gravi reazioni cutanee (sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermale tossica o sindrome di Lyell).

Patologie renali e urinarie

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

Nei bambini Ã¨ stata osservata enuresi.

# **NOME FARMACO: ACIDO VALPROICO**

## **MESSO IN COMMERCIO NEL 1912 PREZZO DI OGGI €4,49**

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

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

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: Edema periferico Molto raro: Ipotermia, reversibile alla sospensione del trattamento con acido valproico.

### 04.9 Sovradosaggio - [\[Vedi Indice\]](#).

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

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

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

Sintomi del sovradosaggio: L'intossicazione è caratterizzata da confusione, sedazione, talvolta fino al coma, debolezza muscolare, iporeflexia e areflexia. Sono stati riportati casi isolati di ipotensione, miosi, disturbi cardiovascolari e respiratori, edema cerebrale, acidosi metabolica e ipernatriemia. Negli adulti come nei bambini gli alti livelli sierici hanno causato disturbi neurologici anormali, quali un aumento della tendenza agli attacchi epilettici e modifiche comportamentali.

Trattamento del sovradosaggio: Non è conosciuto un antidoto specifico. Il trattamento clinico del sovradosaggio deve quindi limitarsi all'utilizzo delle misure generali volte all'eliminazione dell'agente tossico e al supporto delle funzioni vitali. Se possibile, entro 30 minuti dall'assunzione, si deve indurre il vomito, effettuare una lavanda gastrica o somministrare carbone attivo. La lavanda gastrica si rivela utile se intrapresa entro 10-12 ore dal sovradosaggio. È necessario un monitoraggio in unità di terapia intensiva. Emodialisi e diuresi forzata possono risultare efficaci. La dialisi peritoneale si è rivelata meno efficace. L'esperienza maturata è stata insufficiente per permettere una valutazione dell'efficacia della perfusione ematica di carbone attivo o della completa sostituzione e trasfusione di plasma. Si raccomanda quindi una terapia medica intensiva con il monitoraggio delle concentrazioni sieriche ma senza specifiche procedure di disintossicazione, in modo particolare nei bambini. In un caso si è dimostrata efficace la somministrazione di naloxone per via endovenosa per alleviare l'offuscamento della coscienza.

### 05.0 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE - [\[Vedi Indice\]](#).

#### 05.1 Proprietà farmacodinamiche - [\[Vedi Indice\]](#).

Categoria farmacoterapeutica: Antiepilettici, derivati degli acidi grassi Codice ATC: N03AG01 L'acido valproico è un agente antiepilettico che non presenta somiglianze strutturali con altri principi attivi con effetto anticonvulsivante. Il più probabile meccanismo d'azione dell'acido

# **NOME FARMACO: ACIDO VALPROICO**

## **MESSO IN COMMERCIO NEL 1912 PREZZO DI OGGI €4,49**

valproico Ã il potenziamento dell'inibizione GABA-mediata tramite un effetto presinaptico sul metabolismo del GABA e/o un diretto effetto postsinaptico sui canali ionici della membrana neuronale.

### 05.2 ProprietÃ farmacocinetiche - [\[Vedi Indice\]](#).

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

#### Assorbimento

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

Livelli sierici, legame alle proteine plasmatiche, distribuzione

Il tempo delle massime concentrazioni sieriche dipende dalla formulazione galenica:

ACIDO VALPROICO E SODIO VALPROATO EG 300 mg Nell'ambito di uno studio a dose singola effettuato dopo l'assunzione di un pasto ad alto contenuto lipidico la massima concentrazione sierica Ã stata raggiunta circa 5-12 ore dall'assunzione di una compressa a rilascio prolungato. Dopo somministrazione di una dose di 300 mg di sodio valproato sono state ottenute concentrazioni sieriche massime di 10-29  $\mu\text{g/ml}$ .

ACIDO VALPROICO E SODIO VALPROATO EG 500 mg Nell'ambito di uno studio a somministrazione unica effettuato dopo l'assunzione di un pasto ad alto contenuto lipidico la massima concentrazione sierica Ã stata raggiunta circa 4-24 ore dall'assunzione di una compressa a rilascio prolungato. Dopo somministrazione di una dose di 500 mg di sodio valproato sono state ottenute concentrazioni sieriche massime di 17-42  $\mu\text{g/ml}$ .

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

L'intervallo terapeutico medio di una concentrazione sierica Ã compreso tra 50-100  $\mu\text{g/ml}$  (300-700  $\mu\text{M}$ ). Gli effetti indesiderati, compresa l'intossicazione, sono piÃ¹ probabili a concentrazioni superiori a 100  $\mu\text{g/ml}$ .

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

Il volume di distribuzione dipende dall'etÃ e si pone di solito tra 0,13 e 0,23 l/kg; nei pazienti piÃ¹ giovani esso corrisponde a 0,13-0,19 l/kg.

L'acido valproico si lega alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina, per il 90-95%. Il legame alle proteine si riduce dopo somministrazione di dosi piÃ¹ alte. Il legame alle proteine plasmatiche Ã inferiore nei pazienti anziani e nei pazienti con disfunzione renale o epatica. Nell'ambito di uno studio, sono stati osservati valori maggiori di principio attivo in forma libera (da 8,5 ad oltre 20%) in pazienti con significativa compromissione della funzionalitÃ renale.

# **NOME FARMACO: ACIDO VALPROICO**

## **MESSO IN COMMERCIO NEL 1912 PREZZO DI OGGI €4,49**

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

Metabolismo, eliminazione

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

Clearance plasmatica, emivita plasmatica

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

Nella monoterapia l'emivita plasmatica media è 12-16 ore e resta costante nella terapia a lungo termine. In associazione con altri farmaci (ad es. primidone, fenitoina, fenobarbitale e carbamazepina) l'emivita si riduce a 4-9 ore a seconda dell'induzione enzimatica. Nei neonati e nei bambini fino a 18 mesi di età sono state riportate emivite plasmatiche comprese tra 10 e 67 ore. Le emivite più lunghe sono state osservate immediatamente dopo la nascita. Superati i 2 mesi di età i tempi di emivita si avvicinano a quelli degli adulti. I livelli sierici dello stato stazionario si raggiungono solitamente entro 3-5 settimane (5 volte l'emivita). In pazienti con disturbi epatici, l'emivita è prolungata. In casi di sovradosaggio sono state riportate emivite fino a 30 ore.

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

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

### 05.3 Dati preclinici di sicurezza - [\[Vedi Indice\]](#).

Nell'ambito di indagini di tossicità cronica, sono stati segnalati dopo somministrazione di alte dosi (250 mg/kg nei ratti; 90 mg/kg nei cani): atrofia testicolare, degenerazione del dotto deferente ed insufficiente spermatogenesi, nonché alterazioni dei polmoni e della prostata. I test di mutagenicità su batteri e su ratti e topi si sono rivelati negativi. Sono stati condotti studi a lungo termine su ratti e topi. Dopo somministrazione di dosi molto alte è stato riscontrato nei ratti maschi un aumento dell'incidenza di fibrosarcomi sottocutanei. Negli studi animali è stato dimostrato che l'acido valproico è teratogeno.

### 06.0 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE - [\[Vedi Indice\]](#).

# **NOME FARMACO: ACIDO VALPROICO**

## **MESSO IN COMMERCIO NEL 1912 PREZZO DI OGGI €4,49**

### 06.1 Eccipienti - [\[Vedi Indice\]](#).

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

### 06.2 Incompatibilità - [\[Vedi Indice\]](#).

Non pertinente

### 06.3 Periodo di validità - [\[Vedi Indice\]](#).

3 anni

### 06.4 Speciali precauzioni per la conservazione - [\[Vedi Indice\]](#).

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione per la conservazione

### 06.5 Natura e contenuto della confezione - [\[Vedi Indice\]](#).

300 mg: Flacone di vetro marrone (vetro di tipo III) con chiusura in plastica (LDPE): 50, 100, 200 e 500 compresse a rilascio prolungato Blister Al/Al: 7, 10, 20, 30, 50, 84, 90, 100, 120, 150, 200 e 500 compresse a rilascio prolungato

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

Blister Al/Al: 7, 10, 20, 30, 50, 84, 90, 100, 120, 150, 200 e 500 compresse a rilascio prolungato Contenitore per compresse in polipropilene con chiusura con essiccante (contenente silicone diossido):

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

### 06.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione - [\[Vedi Indice\]](#).

Nessuna istruzione particolare.

### 07.0 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO - [\[Vedi Indice\]](#).

EG S.p.A. Via D. Scarlatti, 31 - 20124 Milano

### 08.0 NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO - [\[Vedi Indice\]](#).

Acido valproico e sodio valproato EG 300 mg cpr ril. prol., 50 cpr (flac. vetro) AIC n. 038036012/M  
Acido valproico e sodio valproato EG 300 mg cpr ril. prol., 100 cpr (flac. vetro) AIC n. 038036024/M  
Acido valproico e sodio valproato EG 300 mg cpr ril. prol., 200 cpr (flac. vetro) AIC n. 038036036/M  
Acido valproico e sodio valproato EG 300 mg cpr ril. prol., 500 cpr (flac. vetro) AIC n. 038036048/M  
Acido valproico e sodio valproato EG 300 mg cpr ril. prol., 7 cpr AIC n. 038036051/M Acido

# **NOME FARMACO: ACIDO VALPROICO**

## **MESSO IN COMMERCIO NEL 1912 PREZZO DI OGGI €4,49**

valproico e sodio valproato EG 300 mg cpr ril. prol., 10 cpr AIC n. 038036063/M Acido valproico e sodio valproato EG 300 mg cpr ril. prol., 20 cpr AIC n. 038036075/M Acido valproico e sodio valproato EG 300 mg cpr ril. prol., 30 cpr AIC n. 038036087/M Acido valproico e sodio valproato EG 300 mg cpr ril. prol., 50 cpr AIC n. 038036099/M Acido valproico e sodio valproato EG 300 mg cpr ril. prol., 84 cpr AIC n. 038036101/M Acido valproico e sodio valproato EG 300 mg cpr ril. prol., 90 cpr AIC n. 038036113/M Acido valproico e sodio valproato EG 300 mg cpr ril. prol., 100 cpr AIC n. 038036125/M Acido valproico e sodio valproato EG 300 mg cpr ril. prol., 120 cpr AIC n. 038036137/M Acido valproico e sodio valproato EG 300 mg cpr ril. prol., 150 cpr AIC n. 038036149/M Acido valproico e sodio valproato EG 300 mg cpr ril. prol., 200 cpr AIC n. 038036152/M Acido valproico e sodio valproato EG 300 mg cpr ril. prol., 500 cpr AIC n. 038036164/M Acido valproico e sodio valproato EG 500 mg cpr ril. prol., 50 cpr (flac. vetro) AIC n. 038036176/M Acido valproico e sodio valproato EG 500 mg cpr ril. prol., 100 cpr (flac. vetro) AIC n. 038036188/M Acido valproico e sodio valproato EG 500 mg cpr ril. prol., 200 cpr (flac. vetro) AIC n. 038036190/M Acido valproico e sodio valproato EG 500 mg cpr ril. prol., 500 cpr (flac. vetro) AIC n. 038036202/M Acido valproico e sodio valproato EG 500 mg cpr ril. prol., 7 cpr AIC n. 038036214/M Acido valproico e sodio valproato EG 500 mg cpr ril. prol., 10 cpr AIC n. 038036226/M Acido valproico e sodio valproato EG 500 mg cpr ril. prol., 20 cpr AIC n. 038036238/M Acido valproico e sodio valproato EG 500 mg cpr ril. prol., 30 cpr AIC n. 038036240/M Acido valproico e sodio valproato EG 500 mg cpr ril. prol., 50 cpr AIC n. 038036253/M Acido valproico e sodio valproato EG 500 mg cpr ril. prol., 84 cpr AIC n. 038036265/M Acido valproico e sodio valproato EG 500 mg cpr ril. prol., 90 cpr AIC n. 038036277/M Acido valproico e sodio valproato EG 500 mg cpr ril. prol., 100 cpr AIC n. 038036289/M Acido valproico e sodio valproato EG 500 mg cpr ril. prol., 120 cpr AIC n. 038036291/M Acido valproico e sodio valproato EG 500 mg cpr ril. prol., 150 cpr AIC n. 038036303/M Acido valproico e sodio valproato EG 500 mg cpr ril. prol., 200 cpr AIC n. 038036315/M Acido valproico e sodio valproato EG 500 mg cpr ril. prol., 500 cpr AIC n. 038036327/M Acido valproico e sodio valproato EG 500 mg cpr ril. prol., 30 cpr (PP) AIC n. 038036339/M Acido valproico e sodio valproato EG 500 mg cpr ril. prol., 50 cpr (PP) AIC n. 038036341/M Acido valproico e sodio valproato EG 500 mg cpr ril. prol., 100 cpr (PP) AIC n. 038036354/M Acido valproico e sodio valproato EG 500 mg cpr ril. prol., 200 cpr (PP) AIC n. 038036366/M Acido valproico e sodio valproato EG 500 mg cpr ril. prol., 500 cpr (PP) AIC n. 038036378/M

**09.0 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE - [\[Vedi Indice\]](#).**

16 Aprile 2008

**10.0 DATA DI REVISIONE DEL TESTO - [\[Vedi Indice\]](#).**

Marzo 2008