

ADHD

NEUROSVILUPPO BIPOLARITÀ

Clinical practice

Report dal progetto
BI-LOOP



RCP incluso - MAT-IT-2101604 - Data di deposito AIFA 15/10/2021

RCP incluso

Con la sponsorizzazione
non condizionante di

 **Indice**

SANOFI 



[Introduzione](#)



[Implicazioni cliniche](#)



[Uso di sostanze: le ragioni, i risvolti terapeutici](#)



[Traiettorie evolutive verso il disturbo bipolare: il ruolo dei disturbi d'ansia](#)



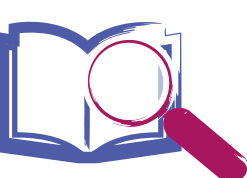
[Rischio genetico e influenze culturali nello sviluppo dei disturbi alimentari:
una prospettiva evuzionistica](#)



[Il ruolo della psichiatria di precisione](#)



[Stati misti tra caratteristiche endogene e scatenamenti esogeni](#)



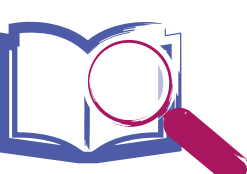
Introduzione

Il Progetto BI-LOOP (ADHD, neurosviluppo e bipolarità) ha recentemente riunito in una serie di incontri online un gruppo di esperti con l'obiettivo di approfondire le strategie diagnostico-terapeutiche tradizionali nel paziente con disturbo bipolare considerando le interazioni tra variabili complesse, come aspetti costituzionali, temperamentali, tossicologici e di comorbidità, ai fini di sviluppare interventi differenti a seconda del tipo di paziente e dell'evoluzione della malattia.

Nel corso degli ultimi decenni vi è stato un crescente interesse per l'associazione tra ADHD e Disturbo Bipolare. La potenziale relazione dei due disturbi è stata molto discussa in letteratura dapprima nei bambini, e recentemente anche negli adulti, per l'elevato tasso di associazione e le conseguenze correlate. L'ADHD rappresenta un fattore predisponente, che caratterizza il funzionamento dell'individuo, con un percorso evolutivo più o meno complesso e caratterizzato dalle interazioni tra fattori interni ed esterni e in grado di dare luogo a dipendenze da sostanze, disturbi comportamentali o antisociali. Nei pazienti adulti il mancato riconoscimento della matrice del neurosviluppo determina l'insuccesso degli interventi terapeutici, che spesso ne peggiorano il decorso: in questi pazienti è presente una importante disregolazione emotiva, che si manifesta con attacchi di rabbia e instabilità umorale rispetto alle disfunzioni cognitive.

In questo report vi presentiamo una sintesi dei topic del **Progetto BI-LOOP** con approfondimenti multimediali.

La redazione



ADHD

NEUROSVILUPPO BIPOLARITÀ

Clinical practice

Implicazioni cliniche



Implicazioni cliniche

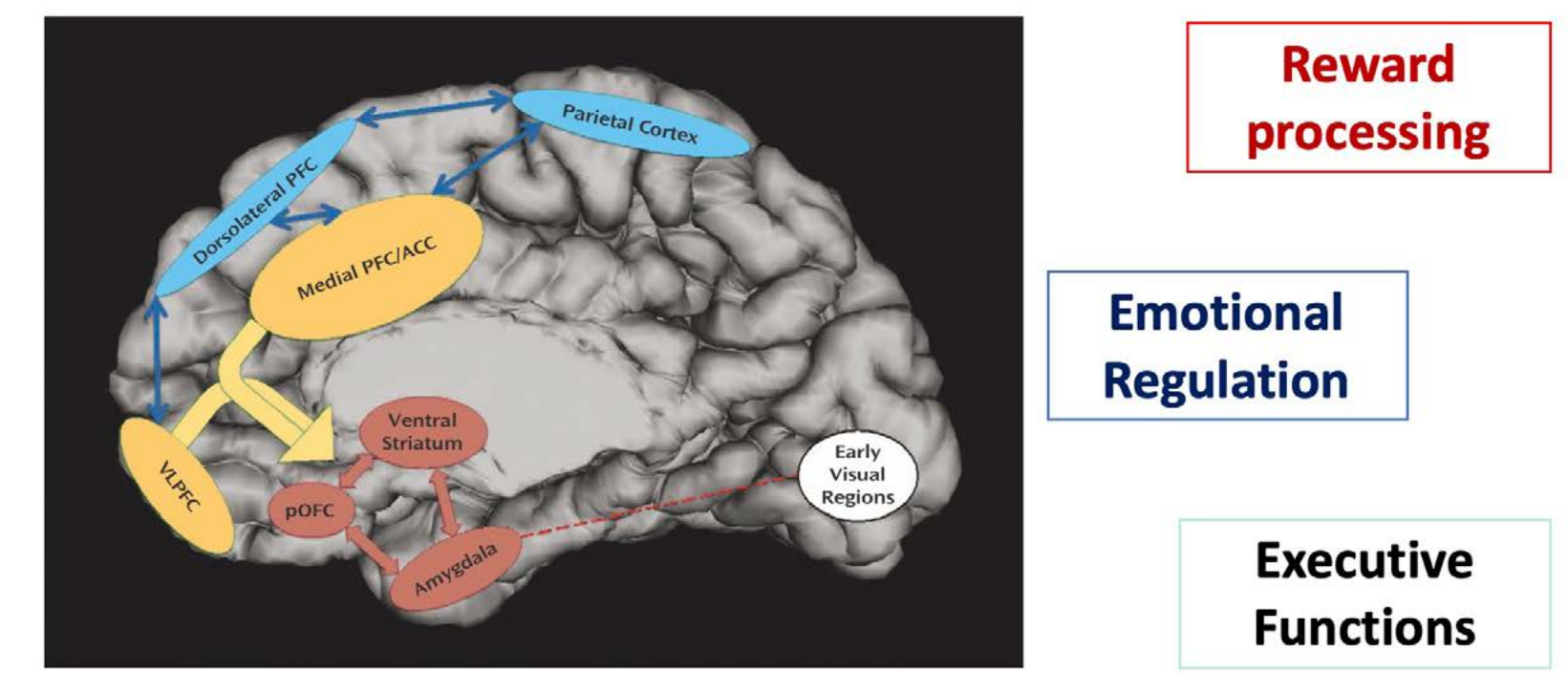
Insieme alle disabilità intellettive, ai disturbi dello spettro dell'autismo, ai disturbi specifici dell'apprendimento, ai disturbi da tic, il disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD) è un disturbo dello sviluppo neurologico (1), con una forte base biologica (2): ad esordio in età infantile, può continuare nell'adolescenza e persistere fino all'età adulta/avanzata (3). Le stime epidemiologiche indicano una prevalenza nell'infanzia compresa tra il 4 e l'8% (4). La *World Mental Health Survey* condotta in 20 paesi su oltre 25.000 persone, ha mostrato una prevalenza nell'adulto del 2.8% (5).

Inattenzione, iperattività e impulsività contraddistinguono i criteri diagnostici del DSM-5 per l'ADHD unitamente all'interferenza dei sintomi in almeno due aree del funzionamento (sociale, lavorativa, scolastica). In età evolutiva nell'ADHD si osserva un ritardo di sviluppo delle aree corticali prefrontali, parietali e temporali, che regolano emotività, funzioni esecutive e meccanismi della ricompensa: si stima che lo sviluppo di queste aree nell'ADHD, in termini di crescita di spessore corticale e successivo "pruning", avvenga con un ritardo di 2-3 anni rispetto al neurosviluppo tipico (Figura 1)(6).

Per funzioni esecutive si intendono le capacità che permettono ad una persona di impegnarsi con successo in un comportamento indipendente rivolto al raggiungimento di un obiettivo. In altri termini le abilità mentali necessarie per sostenere la risoluzione dei problemi per raggiungere uno scopo. Le persone con ADHD in età adulta presentano difficoltà di inibizione comportamentale, di controllo degli impulsi, di gestione delle emozioni, difficoltà di organizzazione e di pianificazione e difficilmente riescono a portare a termine ciò che hanno iniziato. Presentano inoltre importanti problemi nella gestione del tempo, sono spesso in ritardo e tendono a procrastinare.

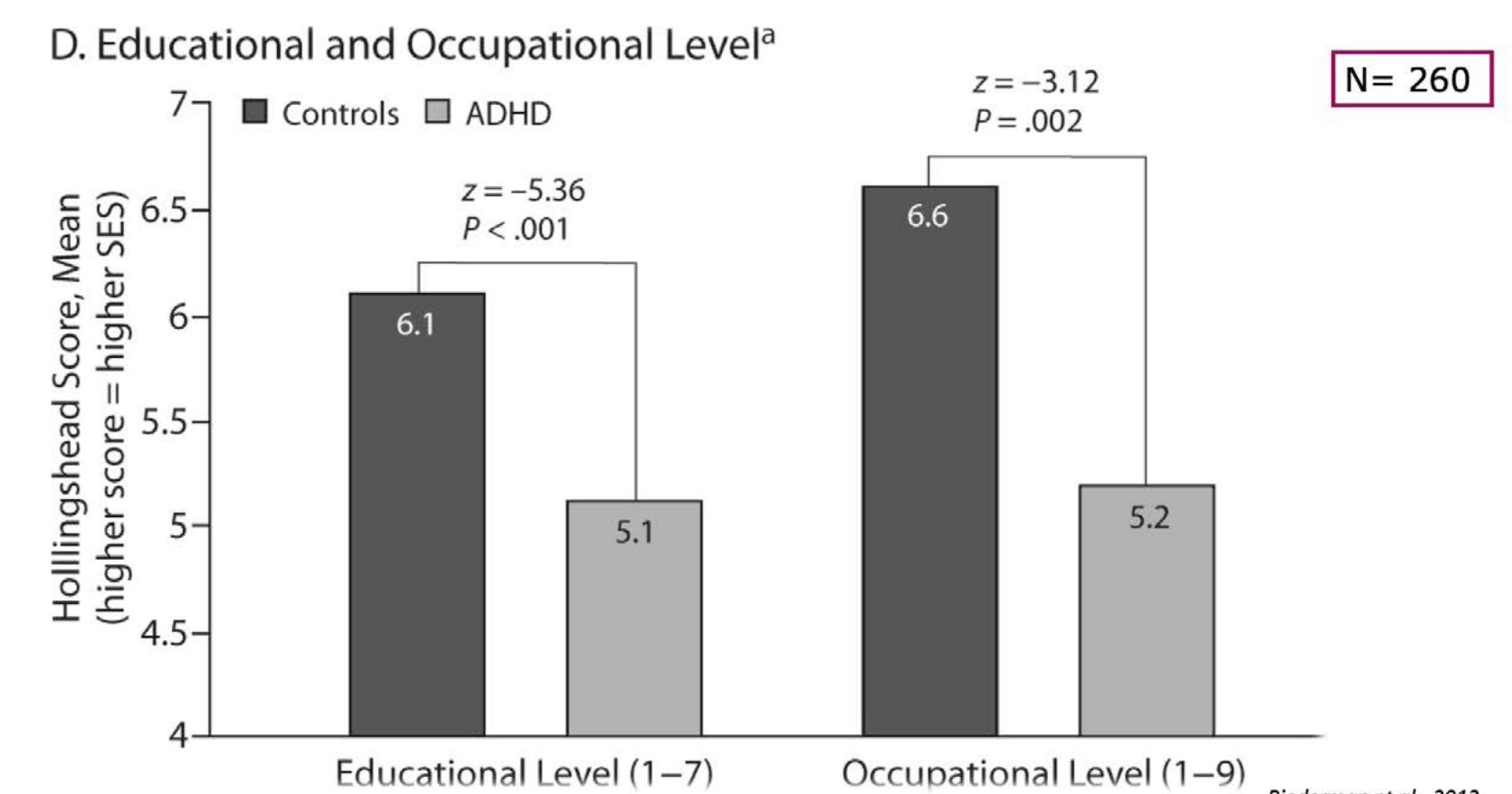
Biederman et coll. hanno valutato l'impatto dei sintomi sui deficit funzionali in

Fig. 1 ADHD: ritardo di sviluppo delle aree cerebrali



BI-LOOP ADHD NEUROSVILUPPO BIPOLARITÀ Shaw et al., 2014

Fig. 2 ADHD dell'adulto vs controlli sani: follow up di 16 anni



BI-LOOP ADHD NEUROSVILUPPO BIPOLARITÀ Biederman et al., 2012

uno studio a lungo termine in un campione di giovani con e senza ADHD diagnosticato nell'infanzia. Al follow-up di 16 anni i soggetti con ADHD rispetto ai controlli erano significativamente ($P < .05$) più compromessi nel funzionamento psicosociale, educativo e neuropsicologico, differenze che non potevano essere spiegate da altre psicopatologie attive (7) (Figura 2), e presentavano un livello inferiore di istruzione, un reddito inferiore, così come maggiori problematiche familiari.

**Disregolazione emotiva
dimensione comune tra
ADHD e DB**



G. Perugi

Le difficoltà nelle funzioni esecutive risultano ancora più importanti quando l'ADHD si presenta in comorbidità con il disturbo bipolare (DB). I disturbi del neurosviluppo rappresentano condizioni di vulnerabilità speciale per lo sviluppo di comorbidità psichiatrica. Questa vulnerabilità è ulteriormente accresciuta quando più disturbi del neurosviluppo coesistono fra loro. Alcuni disturbi del neurosviluppo presentano criticità diagnostiche e di management clinico differenti rispetto

alla comorbidità con il DB. Esistono dimensioni sintomatologiche e cliniche di base che sembrano rappresentare elementi di una *affective-based connection* fra DB e disturbi del neurosviluppo. La disregolazione emotiva è presente in maniera marcata in quasi tutti i pazienti in cui l'ADHD persiste in età adulta.

La grande instabilità emotiva e reattività e la difficoltà nel modulare i comportamenti rivolti ad ottenere una ricompensa, insieme alla maggior facilità con cui questi soggetti possono accedere alle sostanze di abuso, fa sì che l'ADHD possa essere considerato un fattore di rischio associato a disturbi che si verificano successivamente (dipendenze, depressione, ansia, DB) (Figura 3) (8). **L'analisi delle diverse traiettorie evolutive dell'ADHD (9) è molto importante anche ai fini terapeutici (Figura 4).** Esiste una sovrapposizione genetica tra ADHD e DB. La meta-analisi dallo *Psychiatric Genomics Consortium* ha mostrato che

Fig. 3 ADHD come fattore di rischio per lo sviluppo di disturbi associati che si verificano più tardi nella vita

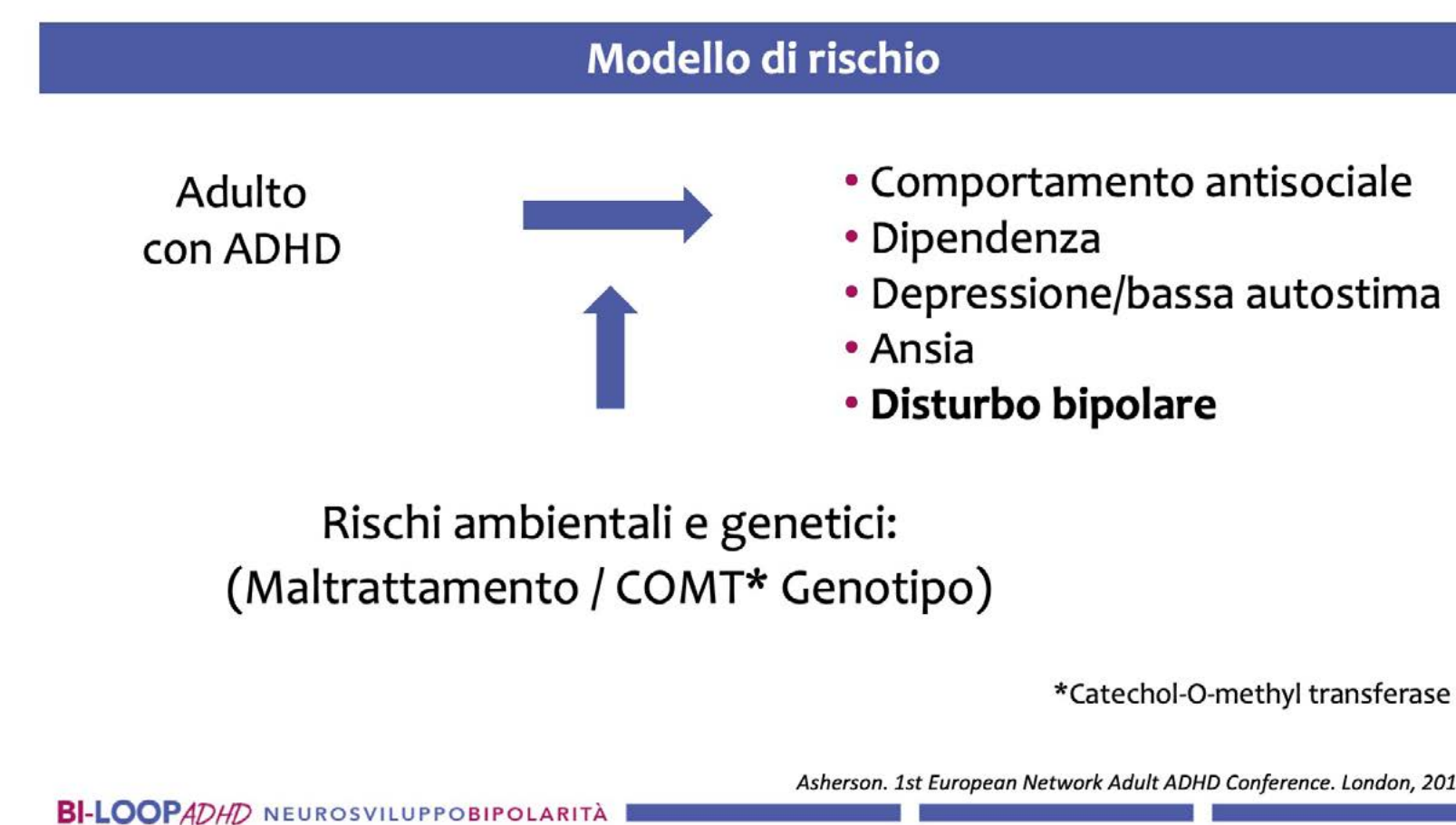
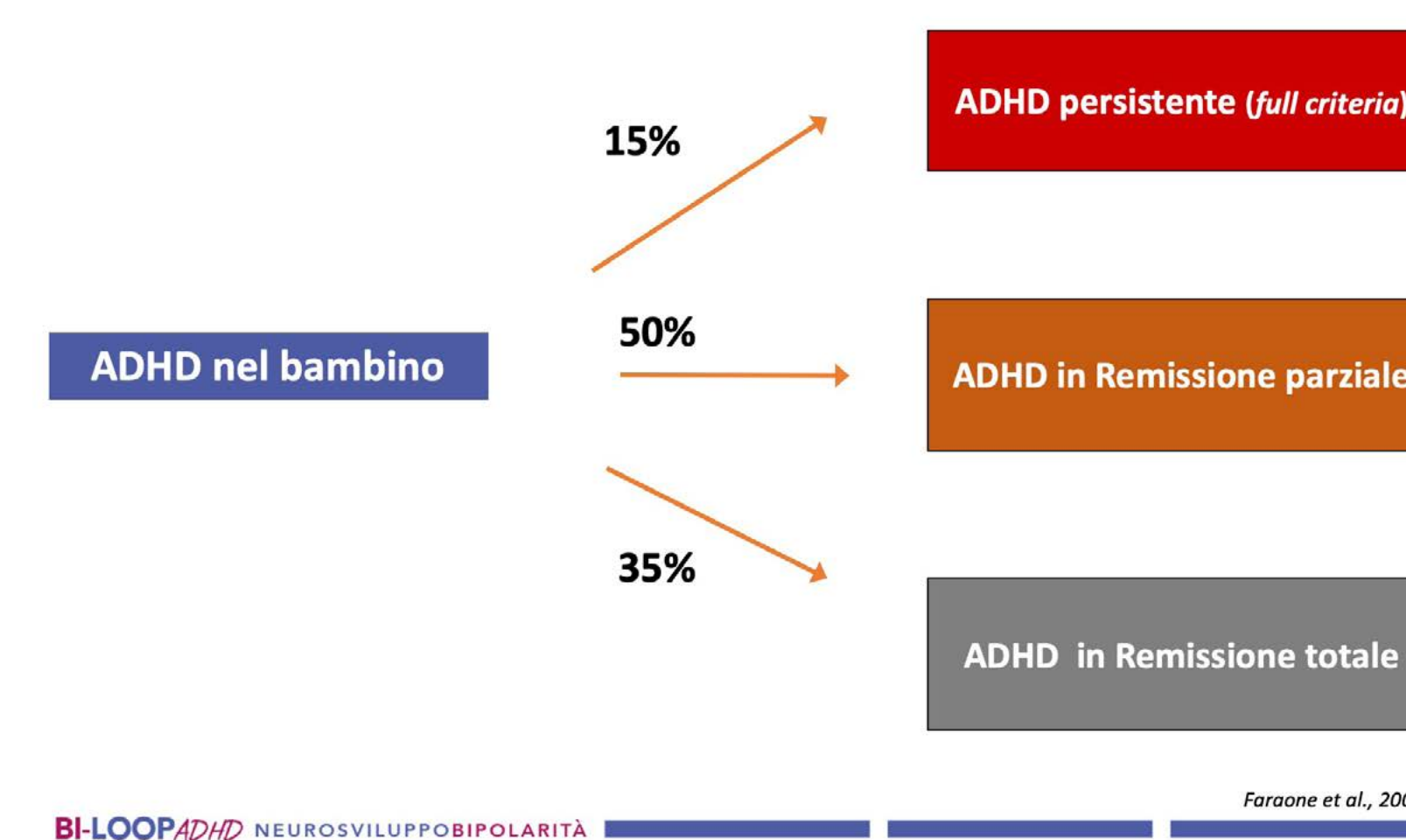


Fig. 4 ADHD e traiettorie evolutive: metanalisi di studi longitudinali



la correlazione genetica basata sul polimorfismo a singolo nucleotide tra ADHD e DB è sostanziale, significativa e coerente, con potenziali meccanismi genetici differenziali coinvolti nell'insorgenza precoce del DB. La comorbidità con l'ADHD potrebbe essere più pronunciata nei casi di DB con un'età precoce di esordio (10).

In uno studio sull'età di esordio del DB in oltre 500 soggetti, si sono evidenziati due picchi, a 20-22 e 30-40 anni, al primo dei quali va prestata una maggiore attenzione considerando la possibile comorbidità con ADHD. E' infatti stato identificato un gruppo di pazienti con DB II con un'età di esordio anche più precoce rispetto al sottogruppo ad esordio precoce di soggetti con DB I, caratterizzato da un carico familiare più elevato e da un maggior rischio di sviluppare dipendenza da alcol (Figura 5) (11).

Esiste anche una sovrapposizione diagnostica e va posta attenzione a non confondere i due disturbi.

I tre sintomi nucleari dell'ADHD (inattenzione, iperattività, impulsività), sono sintomi molto comuni anche in altre aree diagnostiche, in particolare in quella manico-depressiva.

I sintomi cardine dell'ADHD sono spesso presenti nelle fasi maniacali e ipomaniacali, ma ci possono essere anche sovrapposizioni tra depressione e ADHD, soprattutto per le depressioni miste (Figura 6) (12).

La differenza principale risiede nel fatto che l'ADHD è cronico e stabile mentre il DB è episodico, i sintomi del DB ma non dell'ADHD comprendono i sintomi psicotici, la grandiosità, i comportamenti suicidari, l'autolesionismo (Figura 7) (13).

Fig. 5 Età all'esordio del disturbo bipolare

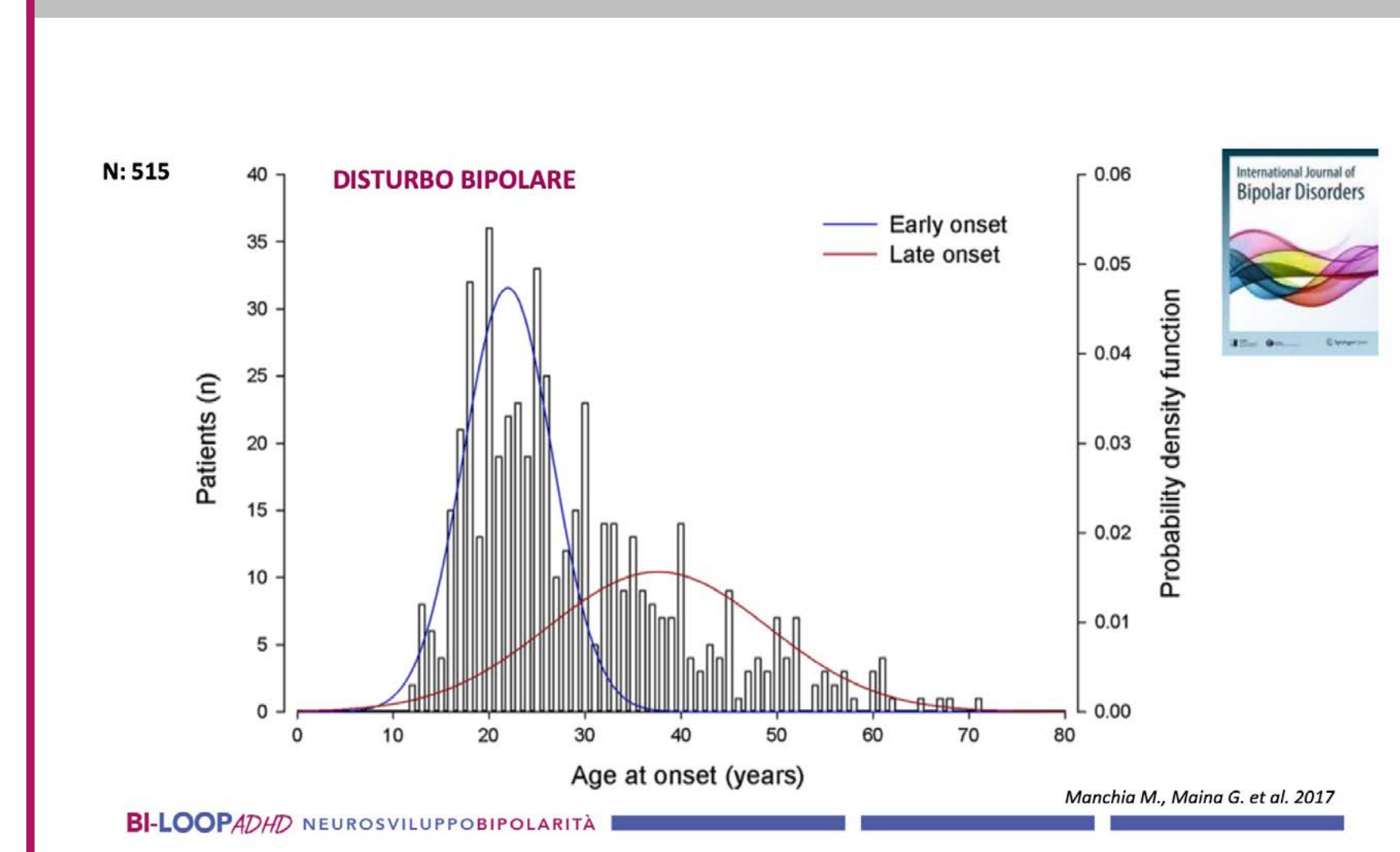
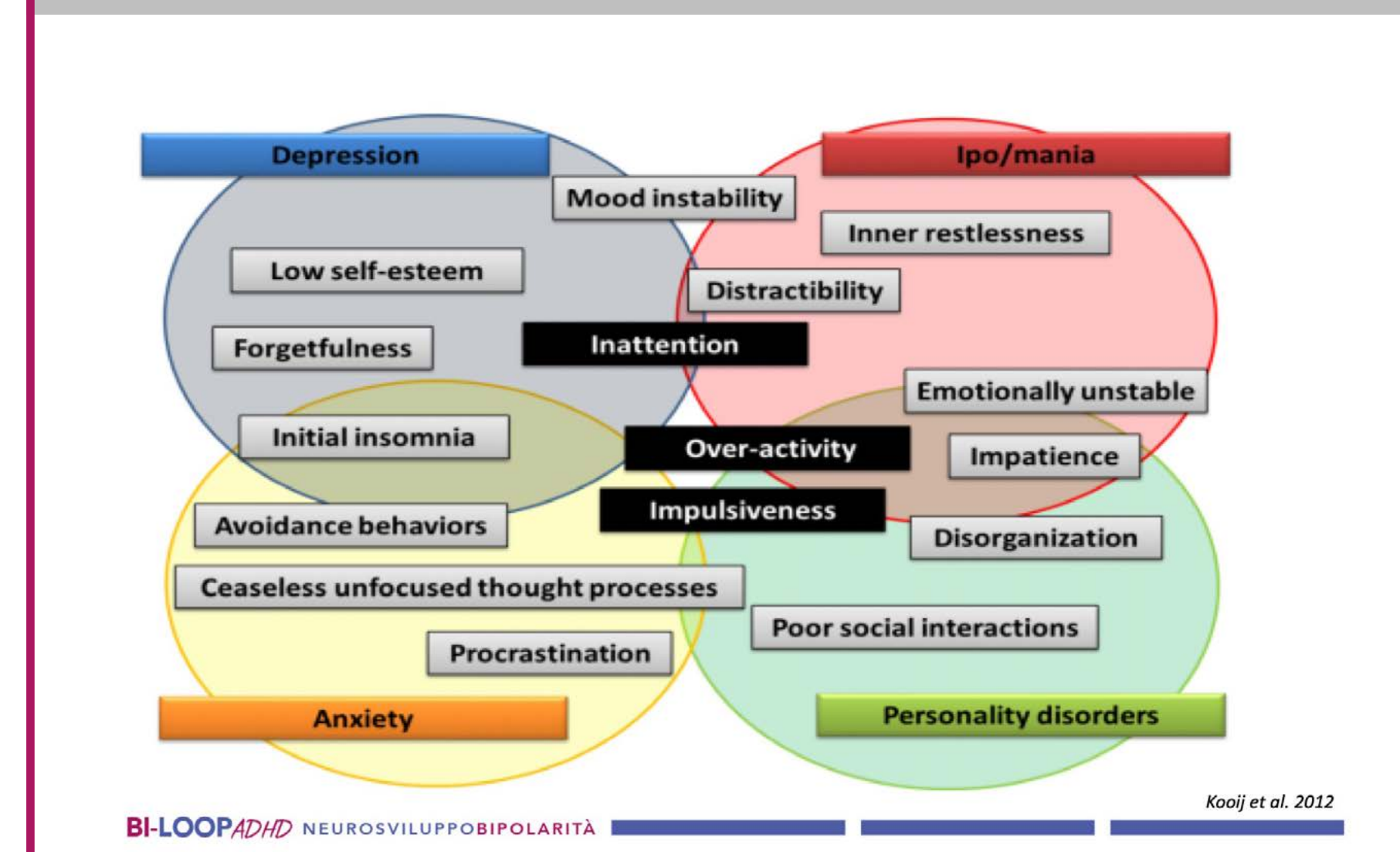


Fig. 6 Sovrapposizione di sintomi tra ADHD e depressione



Comorbidità ADHD-DB

Per quanto riguarda la comorbidità tra ADHD e DB, il *National Comorbidity Survey Replication* mostra la presenza di ADHD nel 13% dei soggetti con disturbi dell'umore, più elevato che nell'ansia (9.5%), nel disturbo da uso di sostanze (DUS) (10-8%), nel disturbi del controllo degli impulsi (12.3%). Nei soggetti con DB la presenza di ADHD è del 21.2%, mentre nelle persone con ADHD la presenza di DB è del 19%. Nel confronto tra soggetti con DB I, DB II e ADHD con e senza ADHD, l'ADHD è più frequente nei soggetti bipolari I, maschi (Figura 8) (14).

Numerosi autori si chiedono se l'ADHD e il DB siano due disturbi in comorbidità oppure l'espressione di una unica diatesi, che si manifesta in alcuni momenti con ADHD ed in altri con DB. I pazienti con disturbi del neurosviluppo con disregolazione emotiva potrebbero rappresentare fenotipi clinici distinti ad elevato rischio di sviluppare un DB e viceversa.

Si tratta di pazienti difficili, con un quadro clinico complesso, fasi ipomaniacali caratterizzate da impulsività ed irritabilità e complicate da stati misti. Il paziente con DB con ADHD in comorbidità mostra non solo un esordio più precoce del DB (5 anni prima), ma anche una maggiore comorbidità di ansia, abuso di alcol e di sostanze, disturbi del controllo degli impulsi (15) e più episodi misti e sintomi residui, un peggiore funzionamento globale e familiare, maggiore irritabilità e resistenza agli antidepressivi, una scarsa risposta agli antipsicotici di seconda generazione (16). Tra le caratteristiche cliniche più frequenti, episodi indice maniacali o misti non riconosciuti prima della diagnosi, un numero elevato di disturbi dell'umore, una più frequente suicidalità.

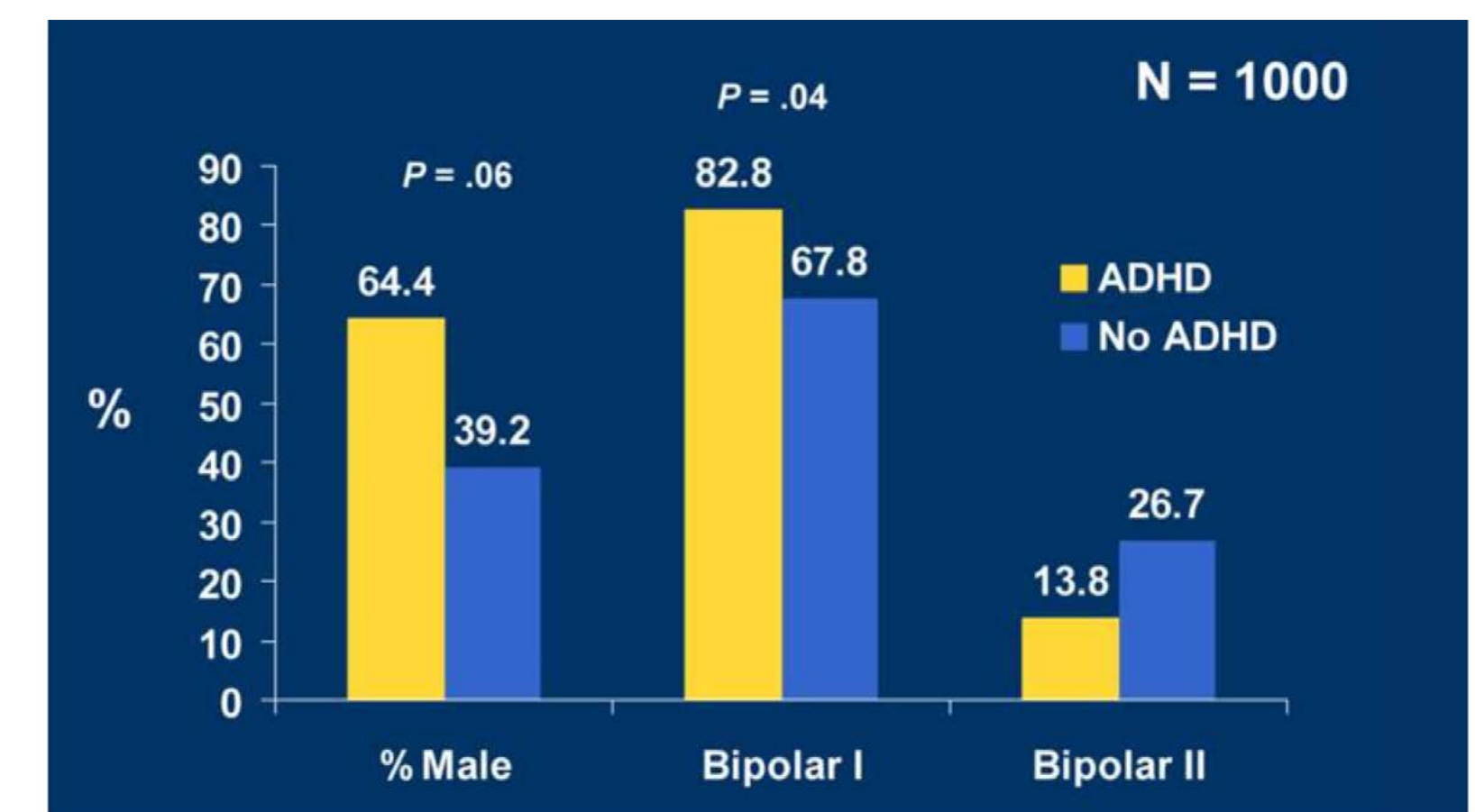
Fig. 7 Diagnosi differenziale tra ADHD e DB

ADHD	BD
Childhood or early adolescent onset	Adolescent/adult onset
Trait-like, no change from pre-morbid state	Episodic course change from pre-morbid state
May be excitable, but not grandiose/elated	Grandiosity/elated
Reports being unable to function	Reports high level function, not reflecting behavior
Chronic low self-esteem	Episodes of depression
Usually possesses insight	Tends to lack of insight
Difficulty getting off to sleep	Reduced need for sleep
Complains of being unable to concentrate/focus	Subjective sense of sharpened mental abilities
Restless (fidgety, difficult being still)	Marked overactivity and agitation

BI-LOOP ADHD NEUROSVILUPPO BIPOLARITÀ

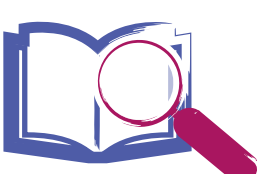
Asherson et al., 2014, Current Medical Research and Opinion

Fig. 8 Comorbidità ADHD-DB



BI-LOOP ADHD NEUROSVILUPPO BIPOLARITÀ

Kessler et al. Am J Psychiatry, 2006



ADHD

NEUROSVILUPPO BIPOLARITÀ

Clinical practice

Uso di sostanze:
le ragioni,
i risvolti terapeutici



Uso di sostanze: le ragioni, i risvolti terapeutici

Tra le tante “malattie” con cui si manifesta il DB, il disturbo da uso di sostanze (DUS) è una delle più frequenti. I due fenomeni sono strettamente legati, come dimostrano i dati epidemiologici. Tra le comorbidità psichiatriche, il DUS è tra le più comuni (1) (Figura 1).

Uno degli studi più ampi ha evidenziato, in un campione di 43.093 soggetti, una prevalenza di abuso di alcol in soggetti con DB I del 58% e di qualsiasi altra sostanza del 38% (2). Secondo i dati dell'*Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study*, rispetto alla popolazione generale i soggetti con DB presentano un rischio 10 volte più alto di avere una dipendenza da alcool e 8 volte più alto di avere una dipendenza da sostanze (3). L'*International Consortium for Bipolar Disorders Research* ha mostrato una correlazione positiva tra anno del primo ricovero e doppia diagnosi, con un aumento annuo significativo negli ultimi 25 anni, dell'1.24% (4) (Figura 2).

Bisogna considerare i numerosi fenomeni che modificano la prevalenza e l'incidenza delle manifestazioni psichiatriche: tra questi, oggi, l'aumento della disponibilità e l'ubiquità delle sostanze d'abuso.

DUS in età evolutiva

I disturbi da uso di sostanze iniziano nell'adolescenza e influenzano pesantemente l'espressione della bipolarità. Il DUS raggiunge un picco di prevalenza verso la prima metà dei venti anni. I disturbi bipolari ad esordio precoce aumentano di 2,5-4,5 volte il rischio di DUS rispetto ai disturbi bipolari che iniziano più tardi. Ci si chiede, in un adolescente con DUS quanto del suo DB possa essere dovuto ad una slatentizzazione del disturbo dell'umore legata all'uso di sostanze. In ogni caso per spiegare le interazioni tra patologia mentale, DUS e bipolarità, qualsiasi teoria eziologica dovrebbe affrontare lo studio dei rapporti con il neurosviluppo,

Fig. 1 Comorbidità psichiatriche nel disturbo bipolare

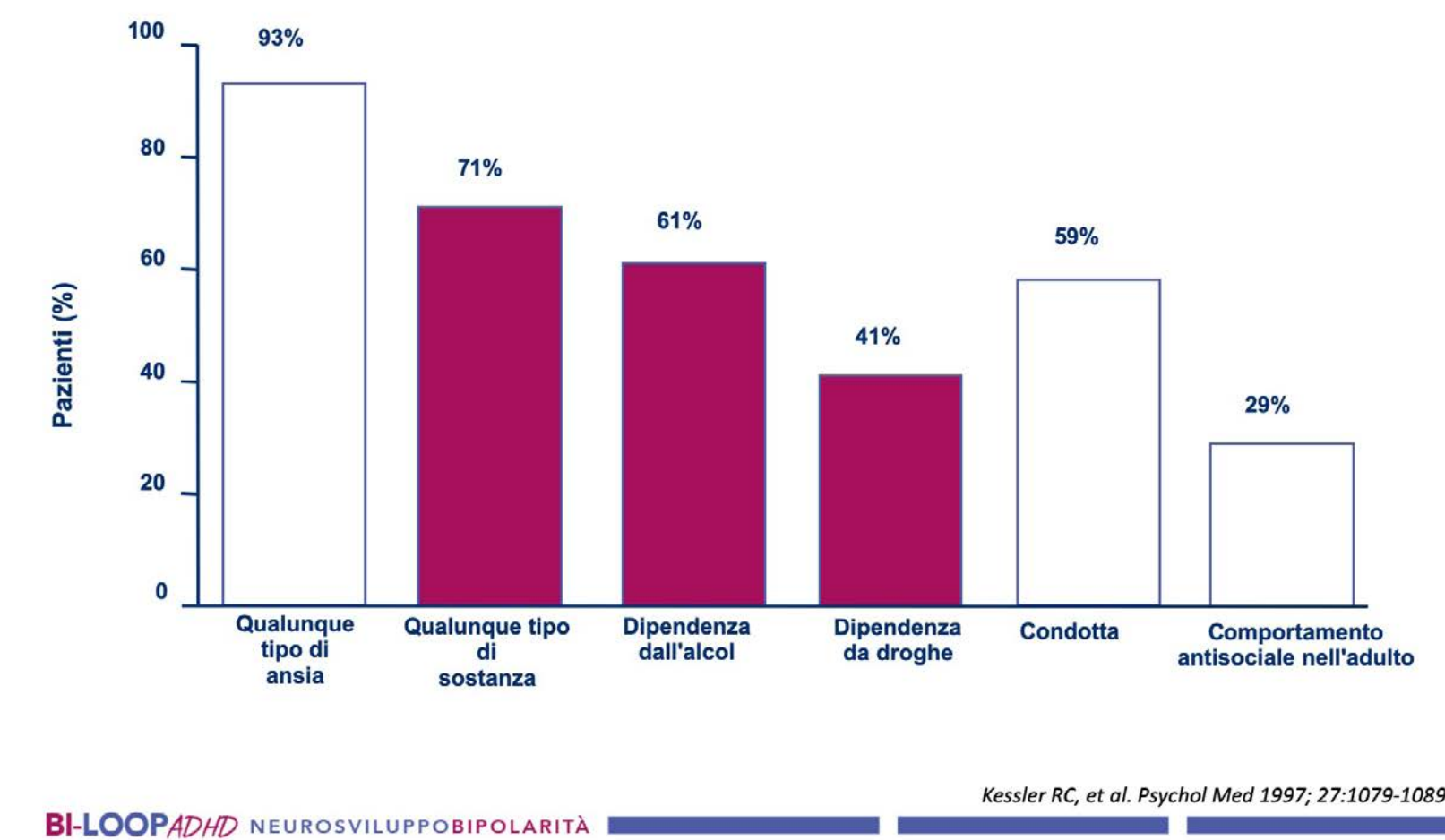
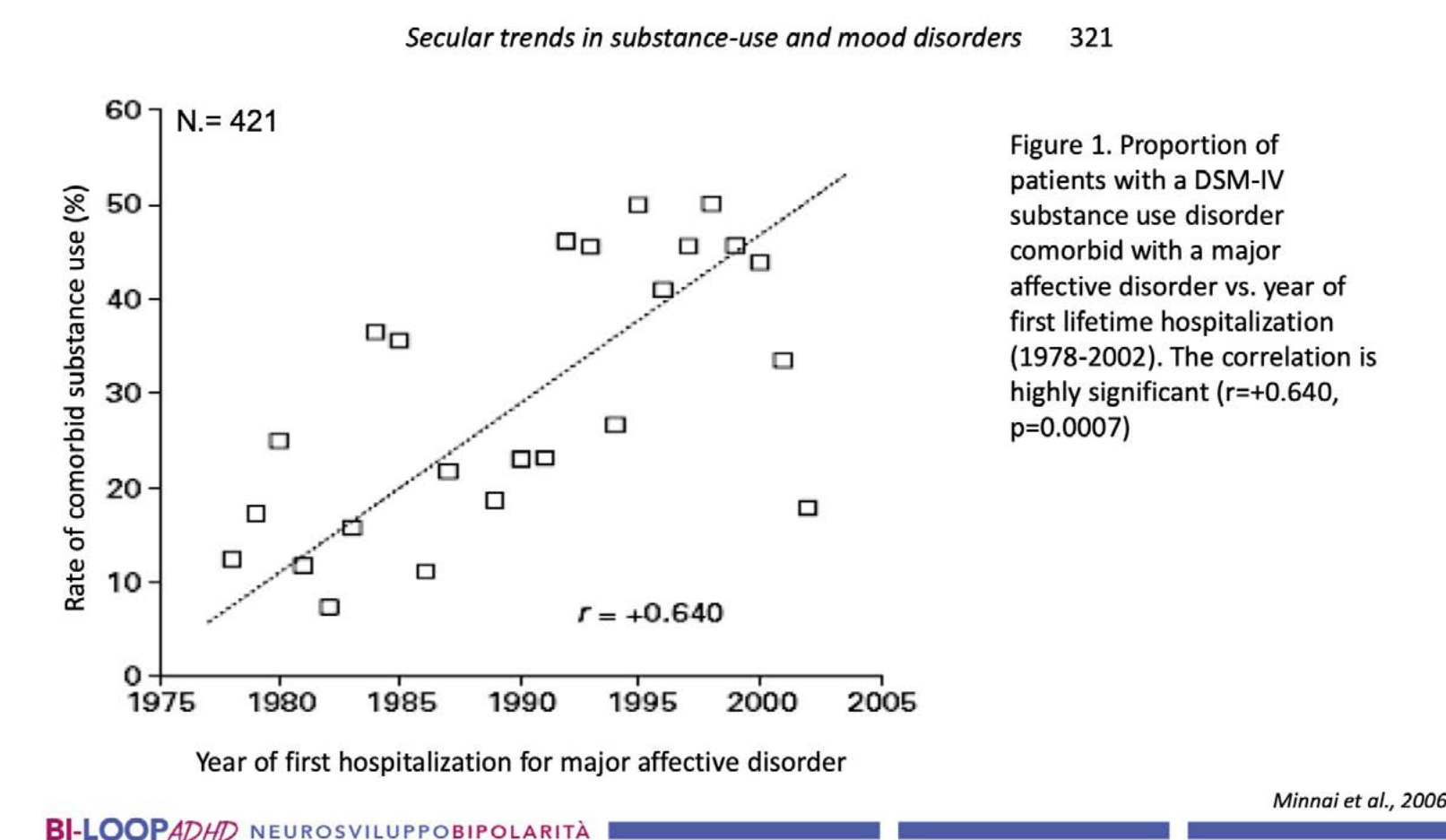


Fig. 2 Doppia diagnosi: un trend in costante aumento



che dovrebbero spiegare questo fenomeno fortemente associato all'età evolutiva. Si pensa che il bipolarismo associato ai disturbi dello sviluppo neurologico sia un sottotipo distinto in termini di presentazione clinica e gestione terapeutica. Ai fini di preservare i pazienti da complicanze più gravi, la prevenzione e il trattamento devono iniziare molto presto. In questo ambito va tenuto in considerazione il concetto di finestra critica; se un soggetto ha un disturbo del neurosviluppo che lo predispone al DB e al DUS (Figura 3) (5), un intervento precoce non solo riesce a correggere il percorso evolutivo, ma riesce a orientare il disturbo del neurosviluppo verso un decorso più favorevole, prevenendo molte delle complicanze successive. Il riconoscimento ed il tempestivo trattamento di una bipolarità ad esordio molto precoce permette anche di ipotizzare in quel paziente la sospensione nel tempo anche di una terapia con stabilizzanti dell'umore, tradizionalmente considerata *long-life*, con buone possibilità di mantenimento della risposta nel tempo.

DUS nel paziente adulto con ADHD

Se il disturbo del neurosviluppo in età infantile si configura come un disturbo dell'impulsività e della condotta, l'ADHD nell'adulto è spesso in comorbidità con i disturbi affettivi e si presenta con elevati livelli di disregolazione emotiva, ciclotimia ed impulsività non pianificata e motoria. Gli adulti con ADHD e disregolazione emotiva (DE) mostrano un funzionamento globale peggiore, iniziano prima la terapia con antidepressivi e presentano più frequentemente disturbi di personalità borderline rispetto agli adulti con ADHD senza DE (6). Importante una accurata raccolta anamnestica, per identificare la presenza di ADHD in età giovanile. Tra le cause della comorbidità tra DB e DUS (Figura 4), la più accreditata è la presenza di mania/ipomania. La teoria dell'automedicazione non spiega adeguatamente

Fig. 3 DUS, età di esordio nell'ADHD rispetto ai controlli

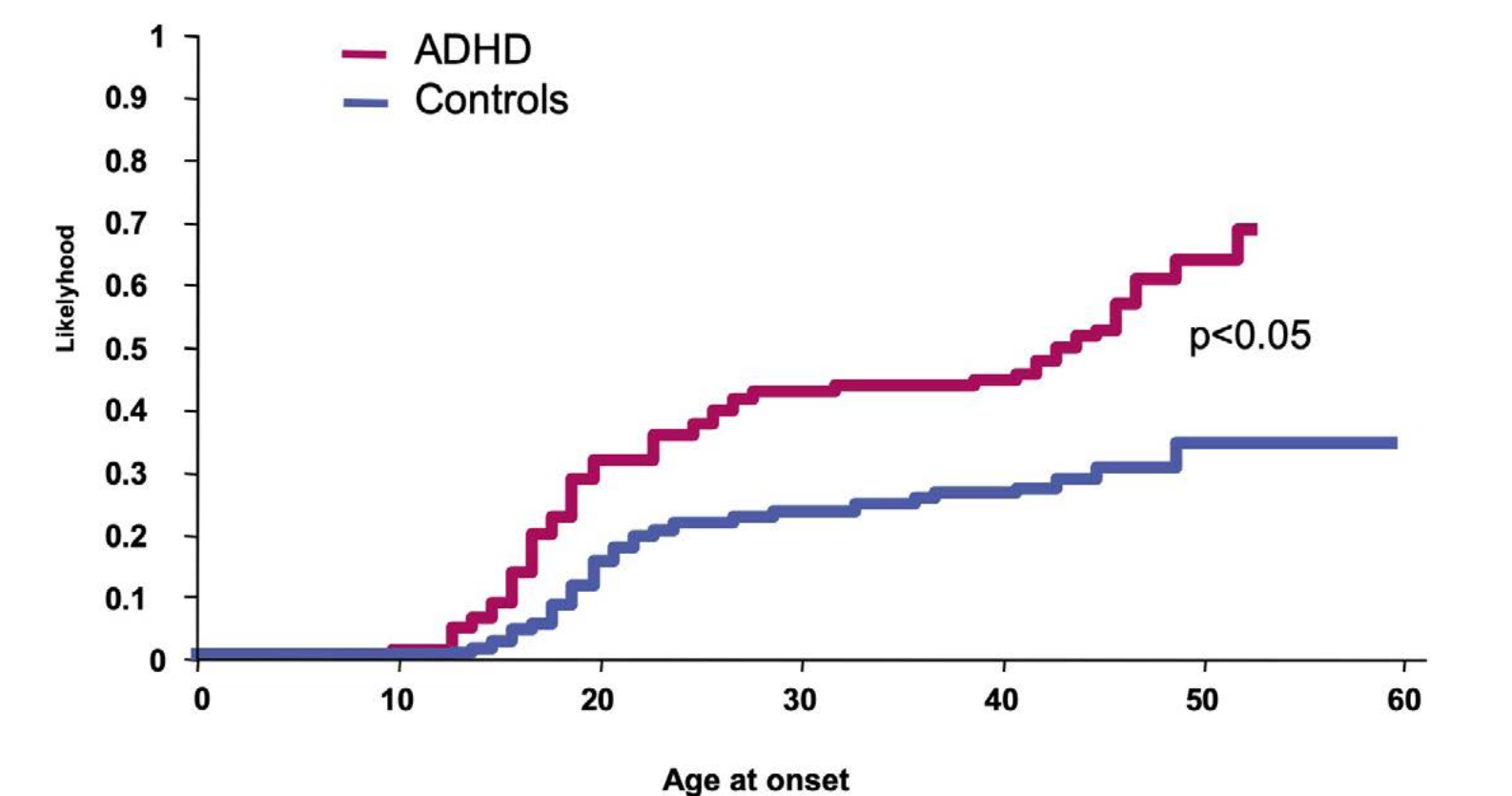
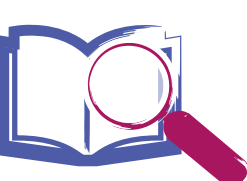


Fig. 4 Ragioni della comorbidità tra disturbo bipolare e abuso di sostanze

- Diatesi genetica
- Diatesi genetica con un mediatore comune (ansia)
- Meccanismi neurobiologici comuni (dopamina, ecc.)
- Sovrapposizione di criteri diagnostici
- Automedicazione
- Effetti collaterali del trattamento
- Induzione della mania o della depressione attraverso l'uso di sostanze
- **Mania e ipomania**



le dinamiche della tossicomania. La quasi totalità delle persone ricerca ed utilizza le sostanze per divertimento, e diventa dipendente successivamente per l'incapacità di controllare il craving. L'uso di sostanze nel paziente con DB inizia e si aggrava nelle fasi espansive. Il soggetto che presenta disturbi dello sviluppo neurologico come l'ADHD risulta particolarmente sensibile alle sostanze e la presenza di ipomania (che può durare alcuni mesi) lo collega alla sostanza in modo stabile. Anche il soggetto ADHD inizia a fare uso di cocaina non per concentrarsi ma per divertirsi, e finisce per utilizzarla talora anche per calmarsi e migliorare le capacità attentive. La cocaina è però lo stimolante meno adatto all'autoterapia dell'ADHD, in quanto presenta una fase down molto importante, e dopo qualche tempo non è più in grado di "calmare" e "migliorare" le funzioni esecutive. Non si può parlare di uso autoterapeutico neppure nei soggetti con fobia sociale che si disinibiscono con alcol.

In termini di rapporti con il disturbo ossessivo-compulsivo (DOC), il paziente con DB può presentare ansia e avere un DOC episodico (ad esempio ossessione sessuale, religiosa e depressiva), durante le fasi depressive del DB: il soggetto con DB II può manifestare il DUS nella fase espansiva, e nella fase depressiva una inibizione cognitiva. Le ossessioni possono coesistere con DB e con DUS.

Comorbidità con DUS e non compliance al litio



G. Perugi

La comorbidità di patologie come il DUS nel paziente con DB è tra i principali fattori di rischio per il suicidio. In uno studio su 83 pazienti al primo episodio psicotico e seguiti per 5 anni, il 14,5% ha manifestato comportamenti suicidari e il 2,4% è morto suicida. Il rischio di suicidio è risultato 8 volte maggiore nei pazienti che utilizzavano stimolanti (7) (Figura 5).

La comorbidità con DUS è un fattore di mancata adesione agli stabilizzanti dell'umore: i pazienti con scarsa adesione al trattamento mostrano un rischio 5,2 volte maggiore di tentativi di suicidio anche a un *follow up* a lungo termine. L'attuale diffusione dell'uso di cannabis rende molto complesso comprendere se abbia ini-

Fig. 5 Predittori di suicidio in pazienti al primo episodio psicotico

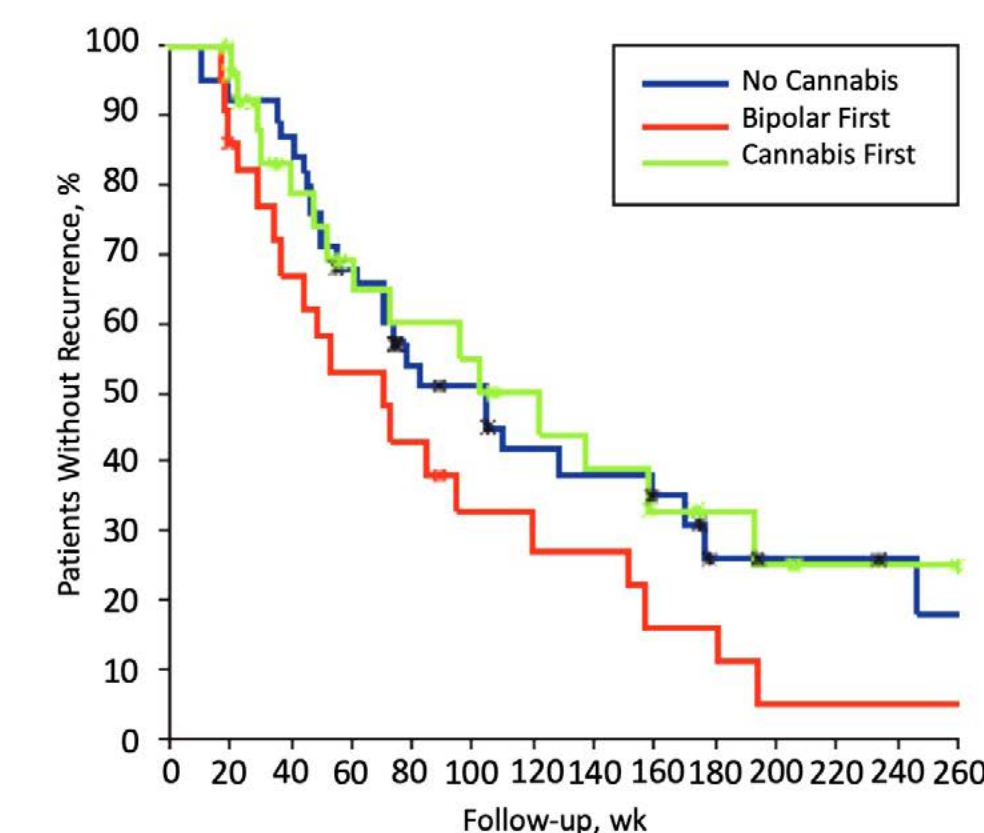
- Le caratteristiche associate ai tentativi di suicidio sono state valutate per 5 anni

Tentativi di suicidio	valore p	OR	intervallo di confidenza del 95%	
			Inferiore	Superiore
Uomo	ns	0,857	0,129	5,674
Precedenti tentativi di suicidio	ns	5,236	0,660	41,527
Abuso di alcol	ns	1,307	0,225	7,606
Abuso di tabacco	ns	0,229	0,032	1,654
Abuso di cannabis	ns	0,532	0,063	4,463
Abuso di stimolanti	<0,05	7,239	1,412	37,107
Età	<0,05	0,884	0,790	0,989

González-Pinto A, et al. J Clin Psychiatry 2007;242-247

BI-LOOP ADHD NEUROSVILUPPO BIPOLARITÀ

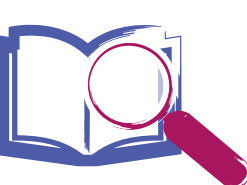
Fig. 6 Uso di cannabis e decorso del disturbo bipolare



Ricorrenza della sintomatologia affettiva dopo il primo episodio maniacale

Riprodotta per gentile concessione di: Strakowski SM, et al. Arch Gen Psychiatry 2007;64:57-64

BI-LOOP ADHD NEUROSVILUPPO BIPOLARITÀ



zio prima il disturbo da uso di sostanze o il disturbo dell'umore. L'uso di cannabis può indurre fasi ipomaniacali, favorendo l'insorgenza di un DB II. Sembra esistere una quota di pazienti con DB ad esordio precoce e grave disregolazione emotiva in cui la cannabis esercita un'azione destabilizzante. L'impatto della cannabis sull'insorgenza di disturbo bipolare I (misto o maniacale) era marcata: 33 pazienti avevano dapprima fatto uso di cannabis, 36 avevano avuto prima episodi di bipolarità, mentre 75 non avevano fatto nessun uso di cannabis. L'uso di cannabis si associa a una durata maggiore degli episodi affettivi e a DB a cicli rapidi (Figura 6) (9).

Dalla difficoltà di diagnosi agli interventi terapeutici

In questi pazienti l'attuale classificazione diagnostica è insoddisfacente. I criteri del DSM-5 escludono la diagnosi di disturbo bipolare qualora l'episodio considerato sia associato all'uso di sostanze. I DUS spesso non vengono diagnosticati né ricevono una terapia corretta: nei servizi per il DB è bassa la percentuale di chi usa sostanze. Lo studio STEP-DB ha esaminato le relazioni tra comorbidità e farmacoterapia in pazienti con DB: nel 48% del campione è stata diagnosticata un DUS nell'arco della vita; tuttavia soltanto lo 0,4% riceveva un trattamento specifico per l'abuso di sostanze (Figura 7) (10).

La gerarchia dell'approccio terapeutico al paziente con DUS-DB

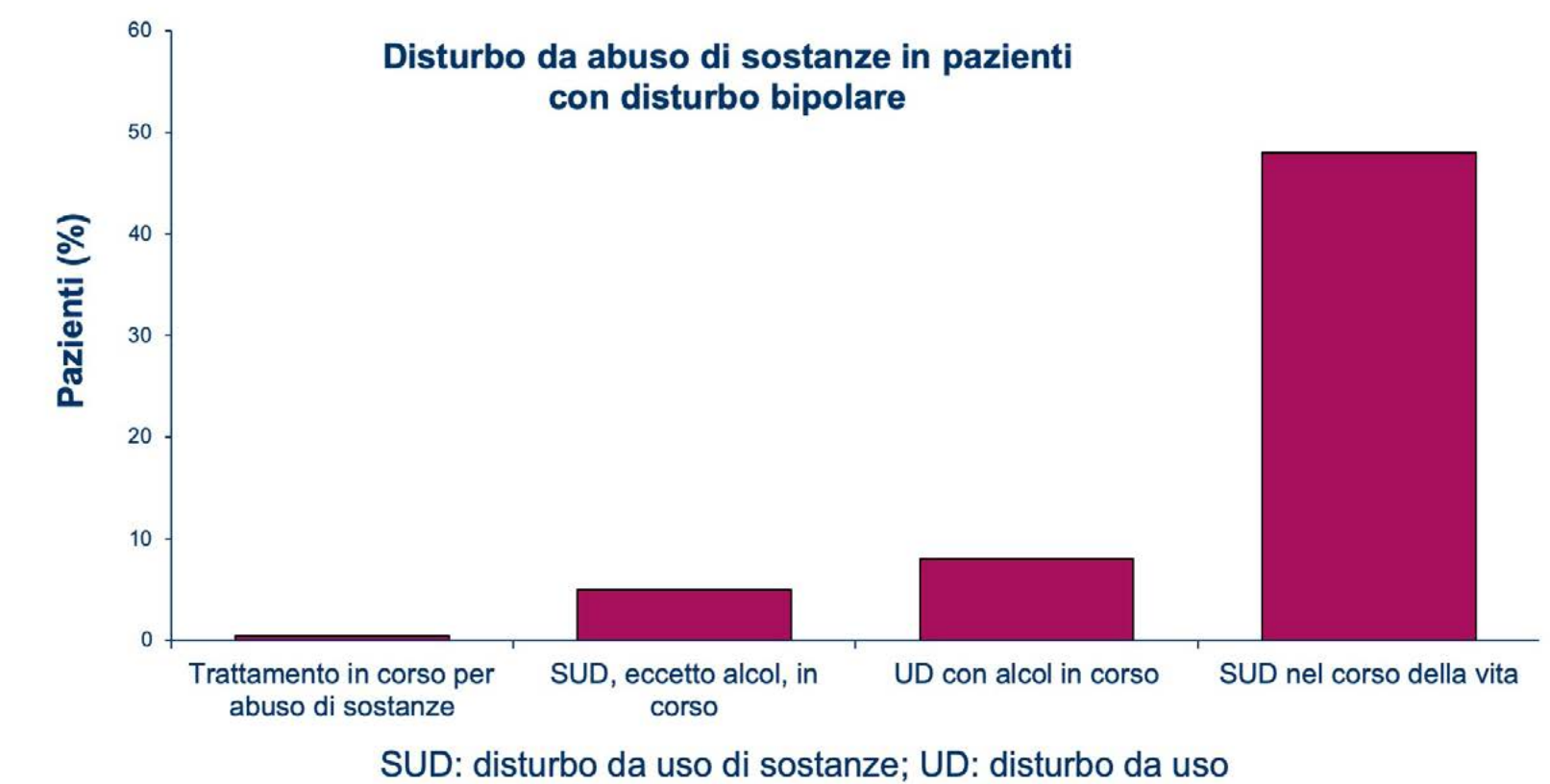


G. Perugi

Nella terapia del paziente con comorbidità DUS-DB è fondamentale seguire un approccio gerarchico: **indipendentemente dal fatto che il disturbo primario sia il DB, è impossibile stabilizzare un paziente bipolare se non è stato trattato prima il DUS** (Figura 8).

Nei soggetti con disturbo bipolare e DUS la farmacoterapia con stabilizzanti dell'umore non estingue i comportamenti

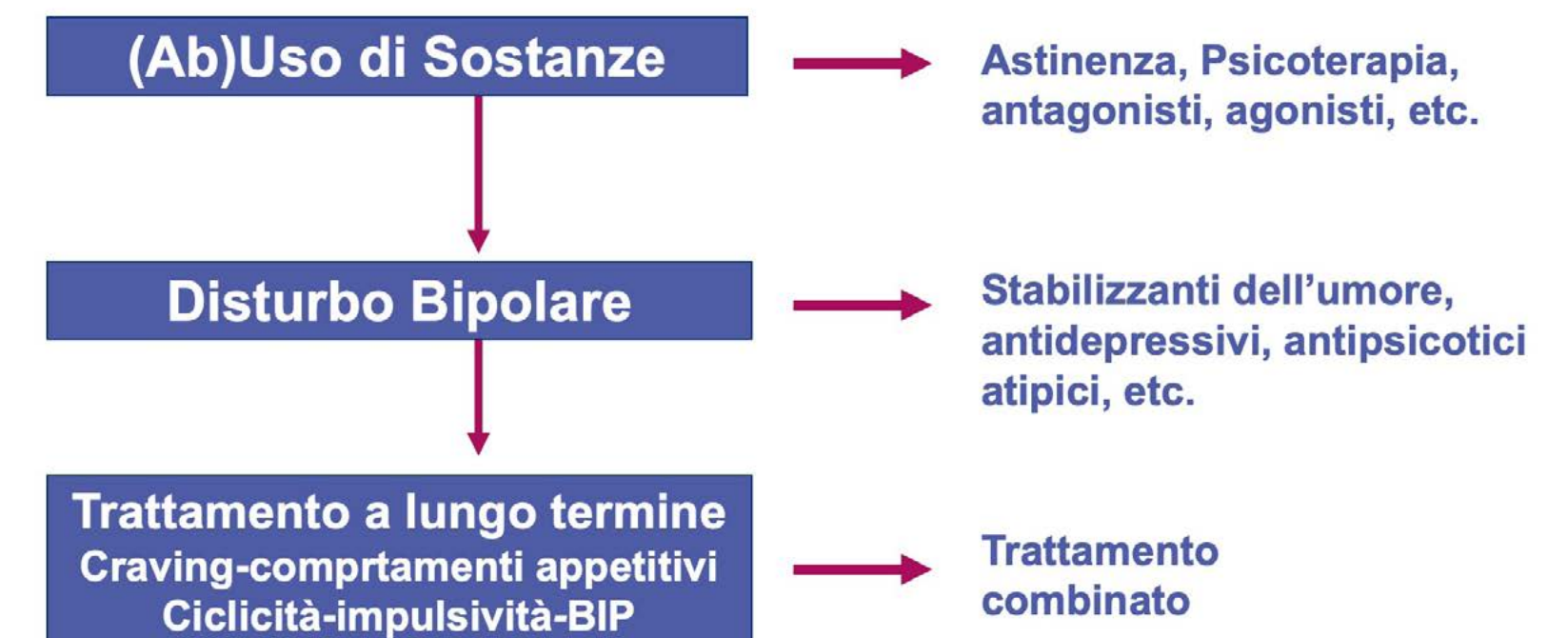
Fig. 7 Farmacoterapia e comorbidità tra DUS e DB



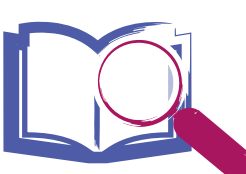
Simon NM, et al. J Clin Psychopharmacol 2004;24:512-520

Fig. 8 Implicazioni terapeutiche DUS e DB

Approccio gerarchico



BI-LOOP ADHD NEUROSVILUPPO BIPOLARITÀ



Gli stabilizzanti nel paziente con abuso di crack o eroina

G. Perugi

di abuso: vanno a questo proposito sfruttate le proprietà stabilizzanti di alcuni agonisti (as esempio metadone, buprenorfina, etc.). Dall'analisi dell'impatto del mantenimento metadonico nei pazienti con doppia diagnosi e con diagnosi di solo DUS, emerge che i soggetti con doppia diagnosi necessitano di dosi di stabilizzanti più elevate (fino a 120 mg/die), con risultati equivalenti in termini di riduzione delle condotte di abuso e di ottenimento dei benefici terapeutici.

Non vanno dimenticate le interazioni farmacologiche: a tal proposito è bene esercitare cautela con litio, carbamazepina (potente induttore enzimatico) e antipsicotici tipici, preferendo l'utilizzo di valproato, che presenta una maggiore maneggevolezza. In questi pazienti è sempre utile considerare la possibilità di viraggi e psicosi da sospensione di terapie con agonisti.

Focus sull'uso di alcol

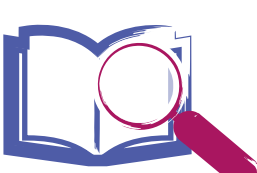
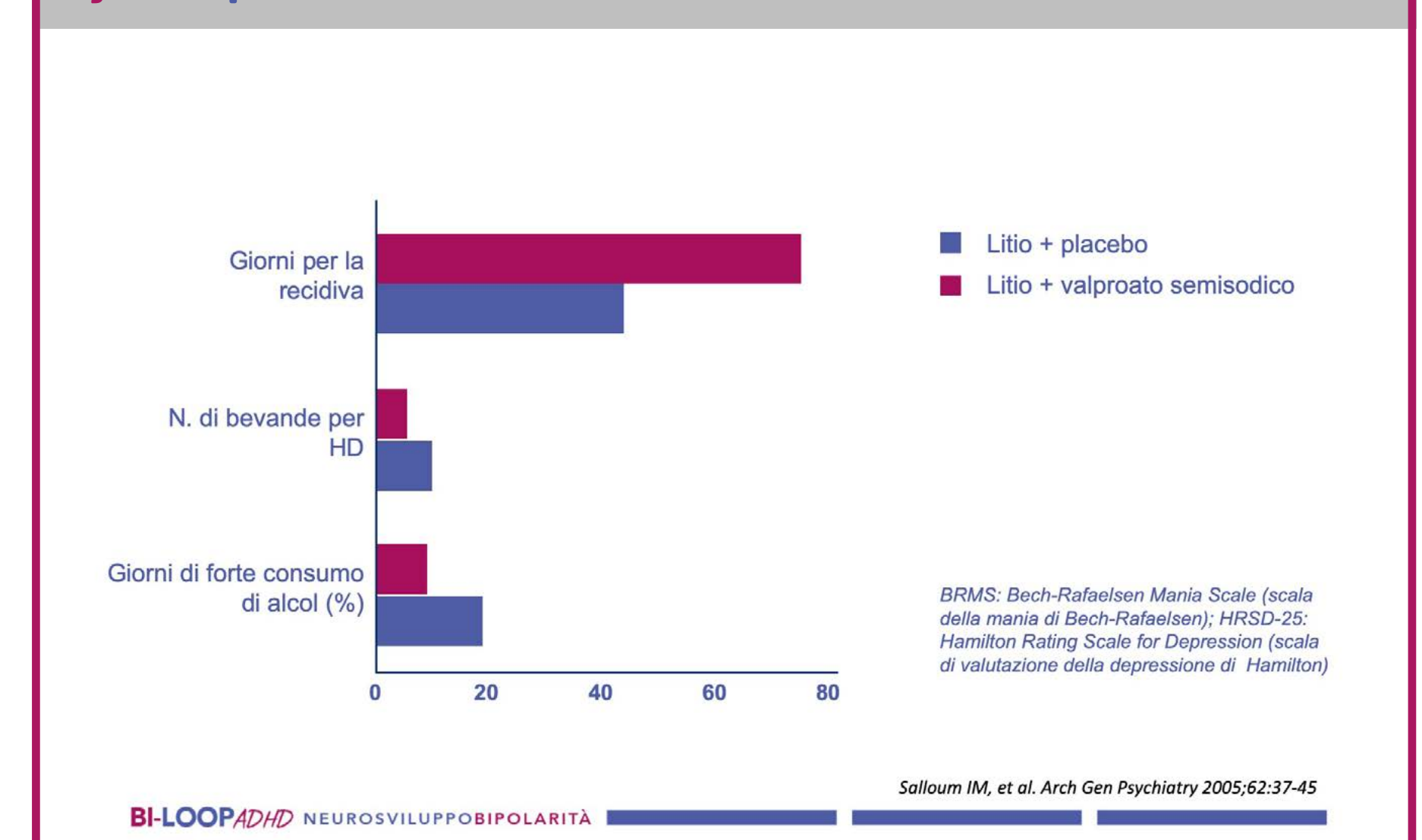
L'alcolismo complica il trattamento del DB, ostacola gli interventi terapeutici ed aumenta l'utilizzo di risorse mediche e psichiatriche. I pazienti bipolari che abusano di alcol subiscono un maggior impatto dei sintomi maniacali e depressivi, con aumento dell'impulsività e dei comportamenti violenti. Il DB è particolarmente frequente tra i soggetti di sesso femminile con alcolismo, mentre negli uomini questa associazione è meno pronunciata.

L'utilizzo di carbonato di litio non si è dimostrato efficace nel ridurre il consumo di alcol in studi condotti su pazienti con DB con varianti disforiche, miste o cicli rapidi, molto frequenti nella popolazione di pazienti con DB ed utilizzo di alcol. Diversi studi hanno indagato l'utilità di valproato nei pazienti con DB e DUS, sulla base della sua efficacia antimaniacale, anche nel paziente bipolare resistente al litio. In uno studio condotto su 59 uomini, recentemente disintossicati, l'assunzione per 24 settimane di valproato ha migliorato la percentuale di giorni con forte consumo di alcol, il consumo giornaliero ed il tempo alla recidiva in maniera significativa rispetto a placebo (Figura 9)(11).

DB e abuso di alcol: differenze di genere

G. Perugi

Fig. 9 Valproato nel DB-I con abuso di alcol



ADHD

NEUROSVILUPPO BIPOLARITÀ

Clinical practice

Traiettorie evolutive
verso il disturbo bipolare:
il ruolo dei disturbi
d'ansia



Traiettorie evolutive verso il disturbo bipolare: il ruolo dei disturbi d'ansia

Ansia e DB: quale relazione?

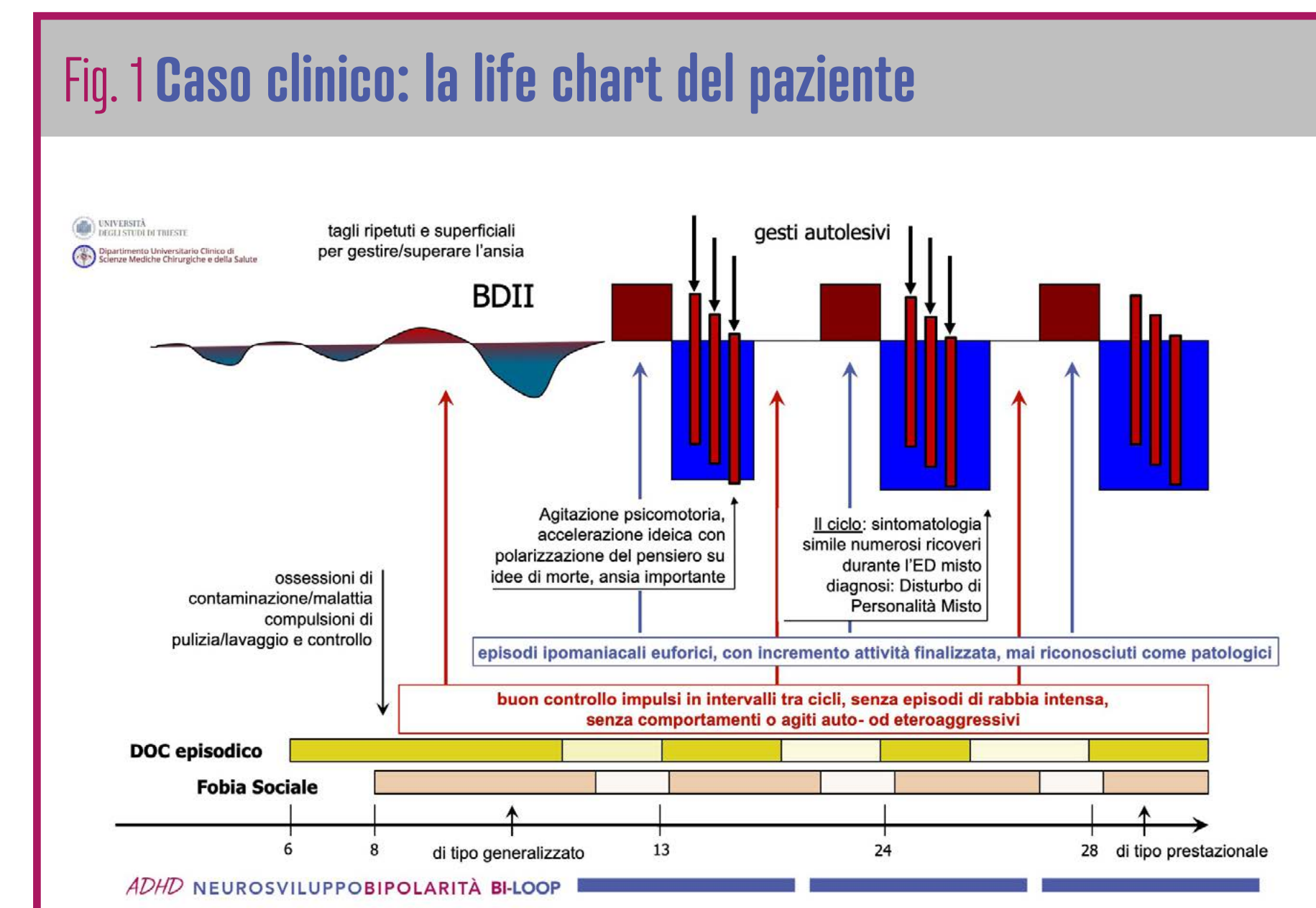
La coesistenza tra disturbi d'ansia e DB è un fenomeno molto frequente nelle casistiche cliniche. Lo studio delle relazioni che intercorrono fra le due condizioni in una prospettiva longitudinale ha l'obiettivo di verificare se la presenza di un disturbo d'ansia in un soggetto giovane possa costituire un precursore dell'evoluzione verso un DB. Questo al fine di mettere a punto efficaci strategie di prevenzione.

Interessante a questo scopo è la storia di un paziente, che presentava ansia, tensione interna grave e difficilmente gestibile e sopportabile, agitazione motoria, con ruminazioni sulla possibilità di commettere errori al lavoro, tali per cui gli altri potessero giudicarlo "non all'altezza".

La *life chart* del paziente mostra a 13 anni un primo episodio depressivo con caratteristiche miste; prima ancora c'era stato un breve episodio ipomaniacale non riconosciuto. Il secondo ciclo avviene a distanza di 10 anni, identico al primo, associato anche a gesti autolesivi (Figura 1). Durante i numerosi ricoveri viene diagnosticato come disturbo di personalità misto, ponendo l'attenzione sul disturbo del controllo degli impulsi durante l'episodio. Al di fuori degli episodi maniacali, che non presentavano sintomi misti, e di quelli depressivi, durante gli intervalli liberi da malattia non c'era traccia di disturbi del controllo degli impulsi, né difficoltà di gestione della rabbia.

Ad un ulteriore approfondimento emergeva una comorbidità multipla con DOC e fobia sociale fin dall'età di 6 anni. Il DOC aveva un decorso episodico, si accentuava durante gli episodi depressivi e scompariva totalmente durante quelli ipomaniacali e negli intervalli liberi.

Prima dell'esordio del disturbo affettivo, aveva manifestato fobia sociale di tipo generalizzato e quindi ansia prestazionale (Figura 1). Di fronte a pazienti con una storia simile così complessa, in una prospettiva trasversale ci si deve chiedere se l'ansia sia un sintomo di un vero e proprio disturbo d'ansia o sia piuttosto l'espressione di uno stato misto. Tramite lo specificatore d'ansia applicabile a



qualsiasi disturbo affettivo, si possono recuperare i sintomi dei disturbi da ansia generalizzata (agitazione, inquietudine, difficoltà di concentrazione per preoccupazioni) o dell'attacco di panico (timore che succeda qualcosa di terribile, timore di perdere il controllo).

E' importante riconoscere le frequenti forme di depressione ansiosa, che si associano ad un rischio più elevato di ideazione e di condotte suicidarie durante gli episodi depressivi (1). La comorbidità con l'ansia, insieme alla presenza di precedenti tentativi di suicidio, rappresenta in questi pazienti un fattore di rischio importante (Figura 2) (2).

Anche in una prospettiva longitudinale, la presenza di ansia durante il decorso del DB aumenta il rischio di suicidio (3) dell'80% secondo i dati dell'*International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide* (4).

La presenza di ansia, inoltre, può ridurre la risposta alla terapia farmacologica (5).

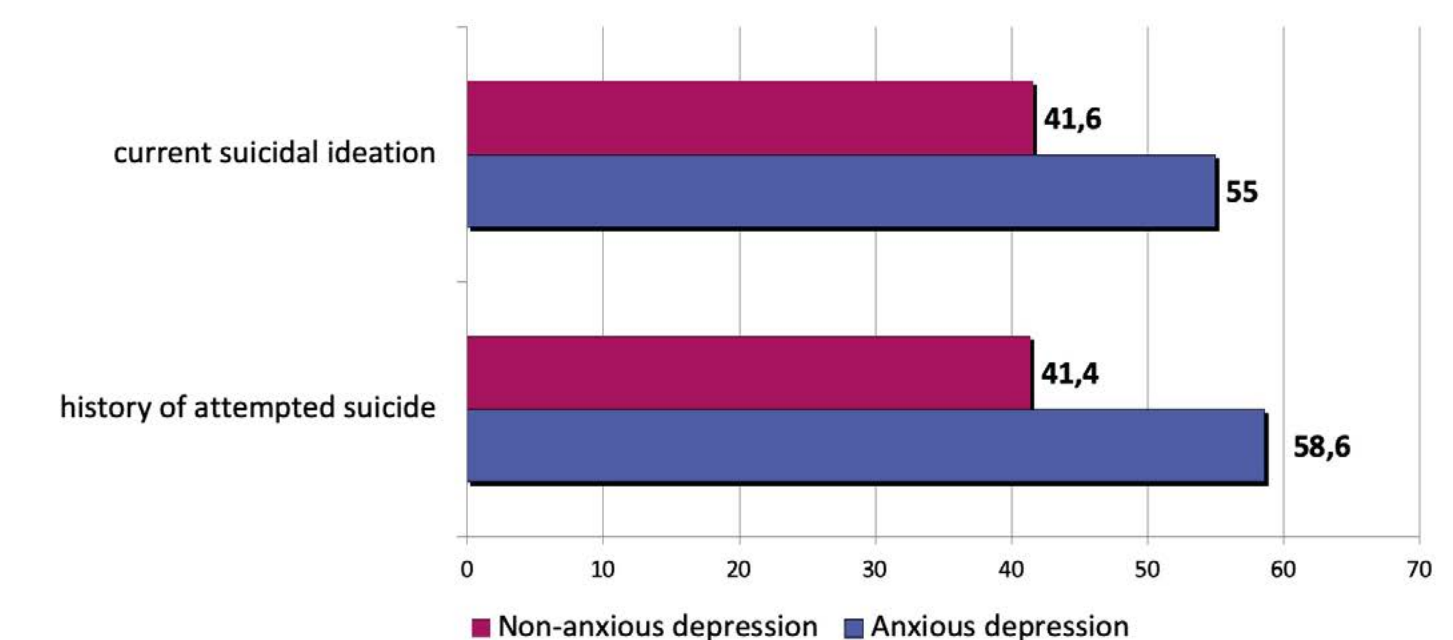
Ansia e stati misti

Nei criteri diagnostici attuali esiste una importante difficoltà nel differenziare le depressioni con ansia da quelle miste.

La presenza di ansia durante un episodio affettivo, soprattutto se accompagnata da agitazione, deve indirizzare verso la diagnosi di depressione con aspetti misti (6).

Mediante il recupero delle classiche definizioni di stato misto, in un paziente che presenta una commistione di attività motoria e di ideazione contropolari, si deve pensare ad una condizione di ansia. Bisogna fare attenzione a non confondere la depressione con ansia con la depressione agitata caratterizzata da motricità aumentata (7) (Figura 3).

Fig. 2 Associazione tra depressione con ansia e aumento del rischio di suicidio



1450 outpatients with depression participating in the multicentre Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D)

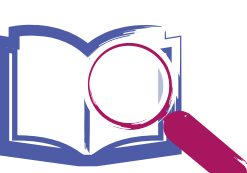
Fava et al., *Can J Psychiatry* 2006

Fig. 3 Classificazione degli stati misti secondo Kraepelin (1913)

TABLE III.
Kraepelinian Mixed States (1913).

	Mood	Motor activity	Ideation
1. Depressive or anxious mania (depressive oder angstliche Manie)	-	+	+
2. Excited depression (erregte Depression)	-	+	-
3. Unproductive mania or Mania with thought poverty (ideenarme Manie)	+	+	-
4. Manic stupor (manischer Stupor)	+	-	-
5. Depression with flight of ideas (ideenfluchtige Depression)	-	-	+
6. Inhibited mania (gehemmte Manie)	+	-	+

Tortorella A et al. *Journal of Psychopathology* 2015;21:332-340



La presenza di agitazione, non solo di tipo motorio, ma molto spesso descritta come tensione interna, che si traduce in irrequietezza motoria, è predominante nella depressione, mentre nell'episodio maniacale si verifica una accelerazione franca, con impazienza ed irritabilità.

Utile è un documento di indirizzo su come riconoscere e trattare le forme miste, che indica una serie di sintomi, che non rientrano tra i criteri del DSM-5 per la depressione mista ma sono molto frequenti nella pratica clinica (Figura 4)(8), come emerso anche dall'analisi del caso clinico in cui si evidenziava una polarizzazione del pensiero con focalizzazione su un unico contenuto depressivo (ad es. idea di morte) con una accelerazione ideica.

Il mancato riconoscimento dello stato misto può esporre il paziente ad un trattamento con antidepressivi, che rischia di peggiorare il quadro clinico (9).

Ansia e DB: comorbidità o epifenomeno?

I disturbi d'ansia sono frequentemente in comorbidità con il DB. Si tratta di una coesistenza longitudinale e puntiforme: secondo una recente analisi di molti studi epidemiologici e clinici la probabilità che il disturbo dell'umore sia associato ad un disturbo d'ansia aumenta di 7,8 volte. Questa relazione è bidirezionale: indipendentemente da quale disturbo si presenta prima, c'è un aumento del rischio di sviluppare anche l'altro disturbo (10).

Uno studio del gruppo di *Maina* mostrava come un paziente bipolare su due (45%) avesse un disturbo d'ansia nel corso della vita, con percentuali diverse: 20% ansia generalizzata, 12% DOC (si tratta di una prevalenza molto alta poiché negli studi epidemiologici la prevalenza di DOC è intorno all'1-2%) (11). Una recente metanalisi condotta su 40 studi indica che la prevalenza *lifetime* dei disturbi d'ansia nei soggetti con DB è del 45%. Nei soggetti con DB la pre-

Fig. 4 Criteri diagnostici (non presenti nel DSM V) per la depressione mista (sintomi overlapping)

Alternative diagnostic criteria have been proposed and focus on the most common symptoms seen in patients with DMX, including:

- Irritability
- Anxiety
- Distractibility
- Psychomotor agitation
- Racing/crowded thoughts
- Initial and middle insomnia
- Indecisiveness
- Anger
- Increased talkativeness
- Inner tension
- Rumination
- Initial or middle insomnia
- Impulsivity
- Risky behaviors

ADHD NEUROSVILUPPOBIPOLARITÀ B-HOOP

Fig. 5 Prevalenza life time di disturbi d'ansia nei soggetti con DB

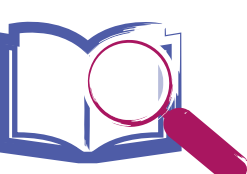
	Studies (n)	Individuals (n)	Rate (95% CI)
Any anxiety disorder	40	14 914	0.453 (0.400-0.506)
Panic disorder	40	14 960	0.193 (0.153-0.234)
Agoraphobia	17	9066	0.117 (0.078-0.156)
Social phobia	31	13 329	0.199 (0.150-0.248)
Generalised anxiety disorder	31	11 196	0.204 (0.147-0.262)
Specific phobia	24	5093	0.108 (0.080-0.136)
Obsessive compulsive disorder	35	11 619	0.106 (0.086-0.126)
Post-traumatic stress disorder	22	8371	0.173 (0.128-0.217)

Lifetime prevalence of anxiety disorders in people with bipolar disorder: a systemic review and meta-analysis

Table 1: Lifetime prevalence of anxiety disorder in individuals with bipolar disorder

Pavlova et al. *Lancet Psychiatry* 2015;2(8):710-717.

ADHD NEUROSVILUPPOBIPOLARITÀ B-HOOP



valenza di ansia aumenta di 3 volte rispetto ai soggetti senza DB. Non si registrano differenze tra i due sottotipi di DB (12) (Figura 5). Anche la valutazione effettuata con una stima più conservativa durante i momenti di eutimia in oltre 2000 soggetti con DB mostra che il rischio di avere una comorbidità con disturbi d'ansia è di 4.6 volte più elevato, rispetto a quello atteso nella popolazione generale e suggerisce la forte necessità della valutazione della presenza di questi disturbi durante le fasi eutimiche (13).

Un altro elemento interessante da approfondire è la traiettoria evolutiva: uno studio condotto sulle caratteristiche associate alla comorbidità con ansia nel DB ha mostrato che la presenza di ADHD nei soggetti con DB aumenta la probabilità di avere uno o due disturbi d'ansia in comorbidità (14).

I disturbi d'ansia sono persistenti e/o ricorrenti nei pazienti con DB, come dimostrano molti studi tra cui il *National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions*, che ha valutato prevalenza e associazioni del DB I (15).

Un'altra esperienza su 400 giovani con DB ha evidenziato che il 40% aveva un disturbo d'ansia al basale, che ha continuato a presentarsi nell'80% dei casi (16). La presenza di un disturbo d'ansia condiziona anche il ritardo nell'inizio del trattamento per il disturbo bipolare (17).

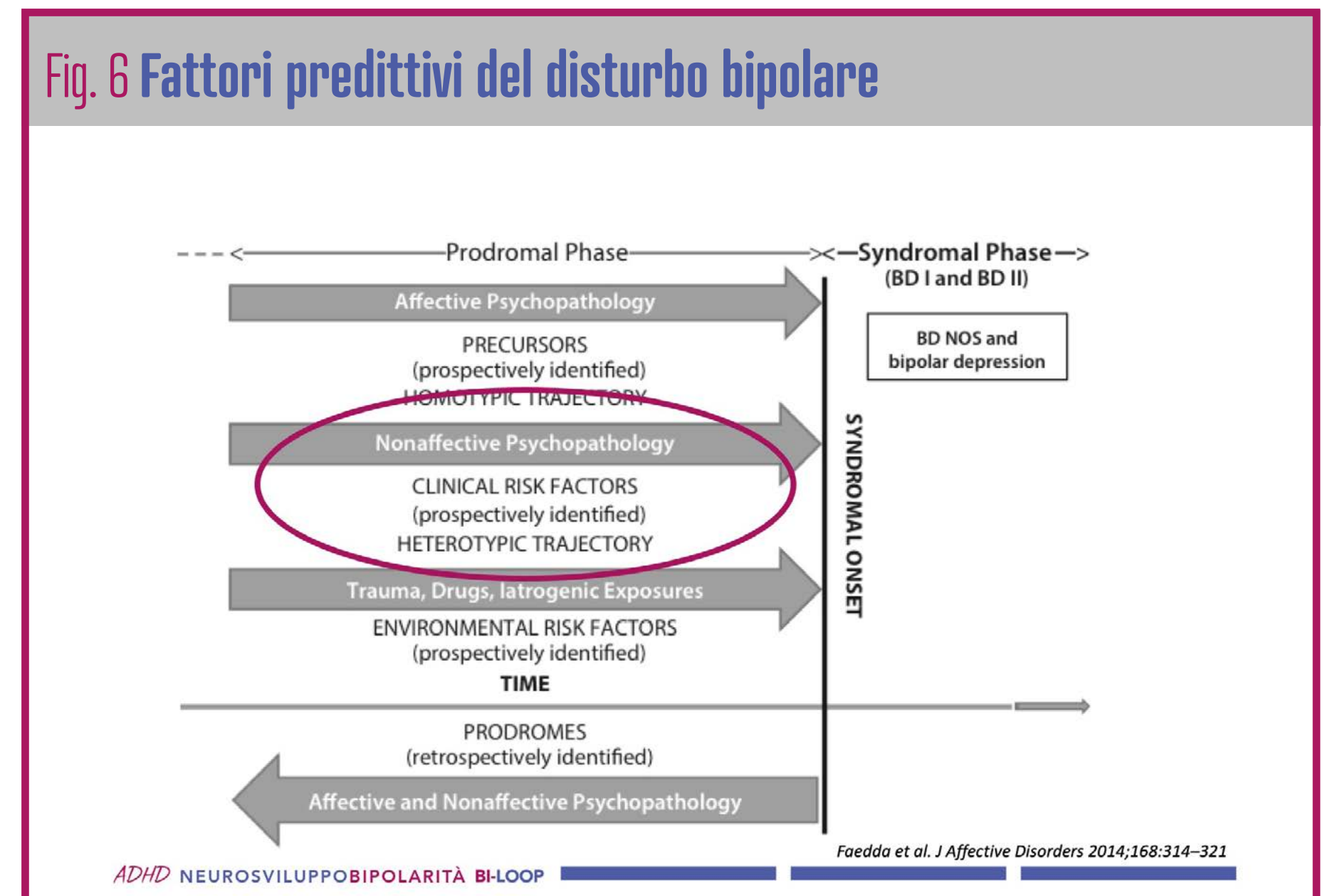
Disturbo d'ansia come fattore predittivo di DB

I sintomi e i disturbi d'ansia sono precursori aspecifici del DB nei soggetti a rischio e si ritrovano frequentemente, negli studi retrospettivi, come manifestazioni antecedenti lo sviluppo di DB (18,19).

La combinazione di fattori di rischio clinici con precursori e rischio familiare può migliorare l'identificazione precoce e il trattamento tempestivo e appropriato del DB (Figura 6).

Gli studi condotti con un approccio longitudinale mostrano una prevalenza di disturbi d'ansia *lifetime* in bambini adolescenti figli di bipolari del 15% vs il 7% nei figli di soggetti senza patologia psichiatrica.

Il decorso tipico di questi ragazzi è caratterizzato dallo sviluppo di un disturbo d'ansia in età precoce (9-10 anni), con esordio del disturbo affettivo intorno ai 17 anni (20, 21).



Fondamentale per la prevenzione potrebbe essere l'intervallo di circa 8 anni tra esordio del disturbo d'ansia e primo episodio affettivo.

Essere figlio di un paziente con DB espone quindi ad un aumento del 40% del rischio di sviluppare un DB: la combinazione del rischio genetico con il rischio clinico (avere sviluppato uno o più disturbi d'ansia in età infantile) raddoppia questo rischio (85%) (Figura 7) (21).

Il concetto di traiettorie evolutive vede in età infantile lo sviluppo di disturbi d'ansia, che diventano disturbi affettivi minori o maggiori, di tipo prevalentemente depressivo in adolescenza, fino allo sviluppo di un successivo episodio ipomaniacale o maniaco (22, 23).

Sembrano quindi delinearsi due traiettorie evolutive diverse: da un lato, i figli dei pazienti con DB responsivi a litio, che sviluppano prevalentemente disturbi d'ansia e del sonno, e dall'altro pazienti più complessi responsivi ad altri stabilizzanti, come valproato, che esordiscono con ADHD, disturbi dell'apprendimento e disturbi d'ansia (Figura 8).

Il trattamento dei sintomi precoci e indistinti di disagio psicologico, che può o meno rappresentare una forma prodromica di DB, è prezioso come strumento di intervento precoce, poiché ha la capacità di migliorare la qualità della vita e la probabilità di recupero funzionale in coloro che sviluppano la malattia da adulti (25).

Interventi terapeutici

Nel paziente con DOC in comorbidità con depressione unipolare, va trattato prima il DOC, in quanto diversi studi mostrano che si tratta di condizioni depressive secondarie.

La scelta dei farmaci e delle dosi deve essere guidata in modo da riuscire ad

Fig. 7 Studio prospettico sui figli dei pazienti con DB

Longitudinal prospective study of offspring of bipolar parents

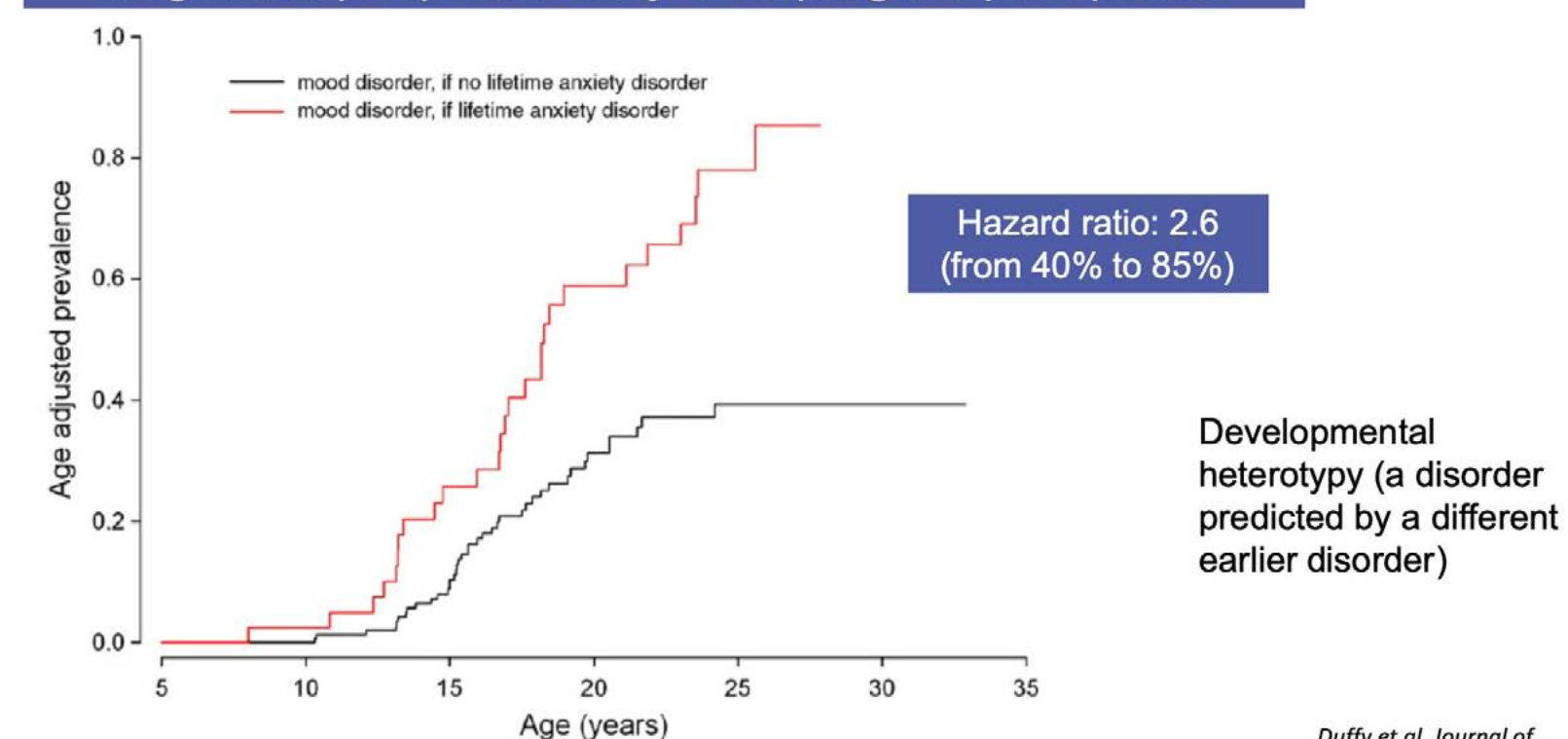
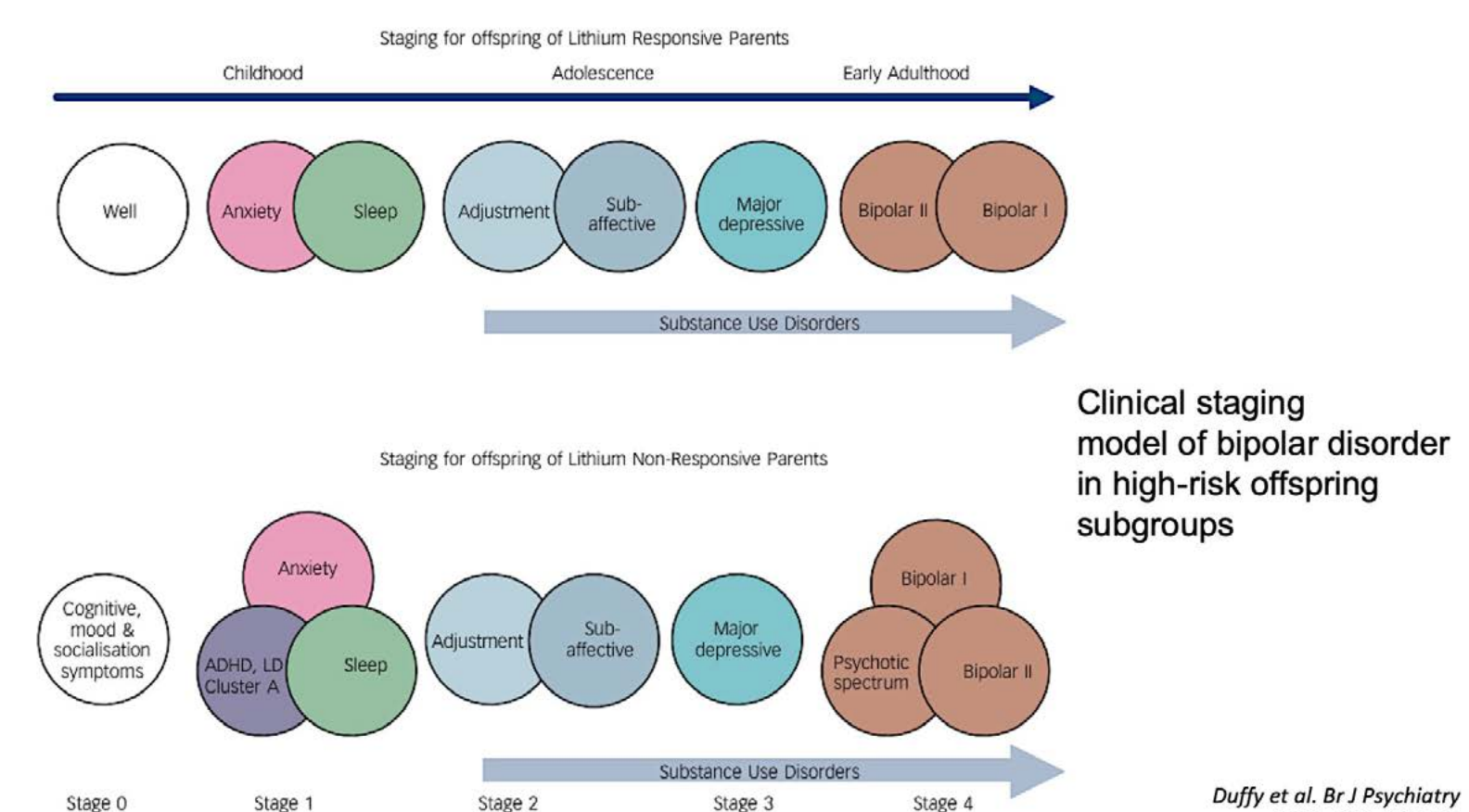


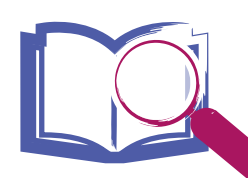
Fig. 2. Risk of mood disorders in subjects with and without a history of anxiety disorders.

Duffy et al. Journal of Affective Disorders 121 (2010) 127-135

Fig. 8 Modello di stadiazione clinica del DB in sottogruppi di figli ad alto rischio



Duffy et al. Br J Psychiatry 2014; 204: 122-128



ottenere una risposta terapeutica nel DOC e nella depressione maggiore (26, 27).

Nella comorbidità DB-disturbo d'ansia, la priorità terapeutica deve essere data al DB: il paziente che non viene trattato con uno stabilizzante dell'umore può andare incontro a *switch* e peggioramento del DOC. In un paziente non stabilizzato il trattamento del DOC con SSRI può peggiorare il decorso della sua condizione, attraverso lo sviluppo di uno stato misto.

Se la presenza di sintomi d'ansia viene considerata un epifenomeno del DB, il trattamento deve orientarsi verso una maggiore stabilizzazione del paziente, mentre nel modello della vera comorbidità il trattamento si basa sull'associazione di uno stabilizzante dell'umore e di un antidepressivo (Figura 9).

Nella maggior parte dei pazienti con comorbidità DB e DOC i sintomi di quest'ultimo hanno un decorso episodico, ma in circa il 25% dei casi i due disturbi decorrono in modo indipendente. A questi pazienti potrebbe essere riservata la strategia di politerapia tra stabilizzante dell'umore e SSRI ad alto dosaggio (28). Diversi studi hanno valutato la strategia di stabilizzazione del paziente con DB e disturbi d'ansia.

L'aggiunta di aripiprazolo in pazienti con DB e sintomi DOC trattati con litio o valproato ha mostrato una risposta consistente, e ciò è stato considerato come indicativo di una migliore stabilizzazione (29).

In questi pazienti le linee guida CANMAT raccomandano di seguire un approccio *stepwise*, garantendo la stabilizzazione dell'umore prima di considerare una terapia specifica per i disturbi d'ansia, evitando di utilizzare gli antidepressivi prima che il paziente sia protetto.

Alcuni antipsicotici o stabilizzanti come valproato, hanno dimostrato di essere efficaci anche sulla componente d'ansia del DB (30) (Figura 10).

Fig. 9 Comorbidità ansia e DB: implicazioni clinico-terapeutiche

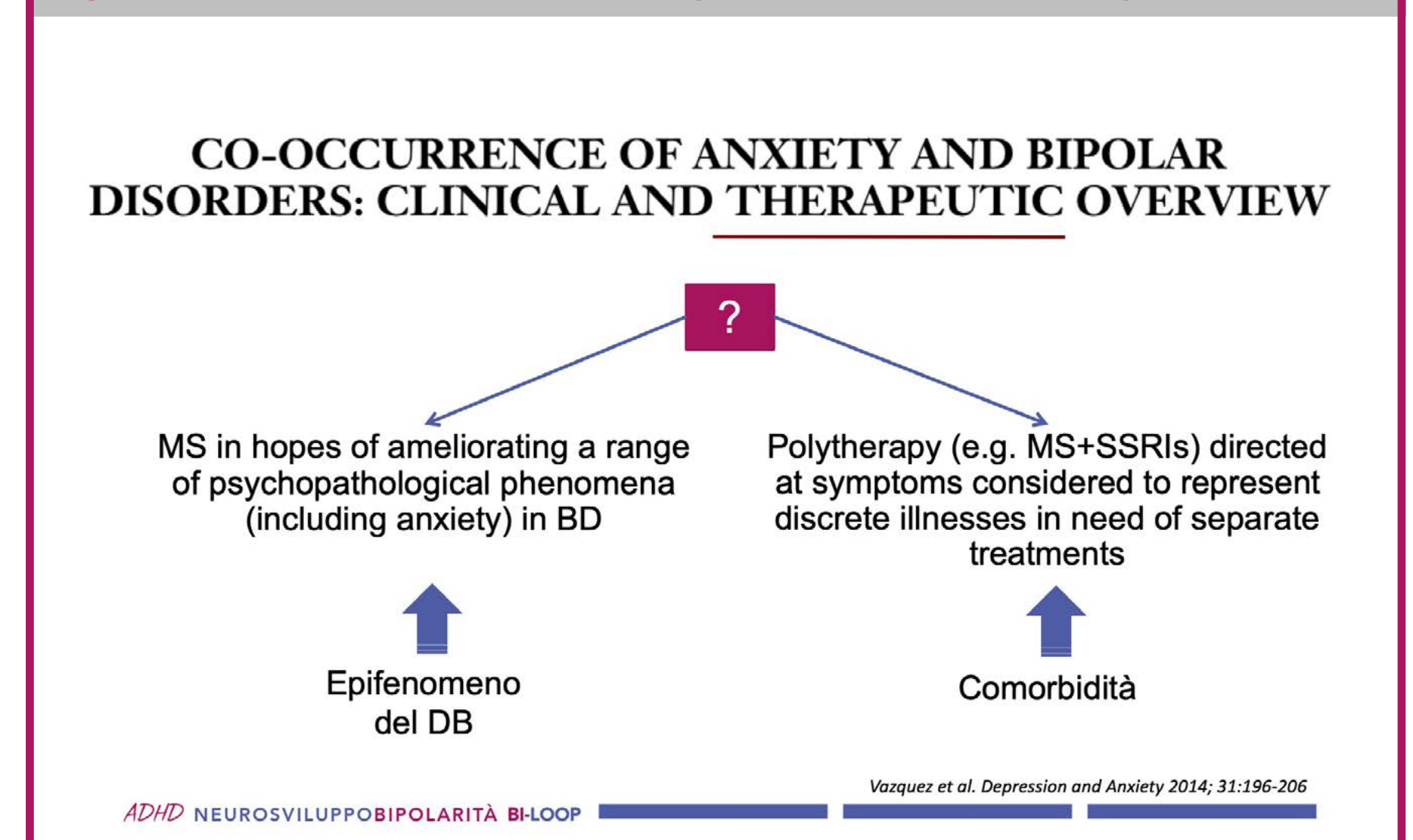


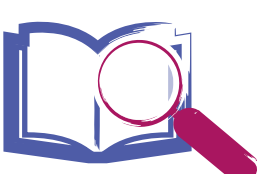
Fig. 10 Linee guida CANMAT per la gestione dei pazienti con disturbi dell'umore e disturbi d'ansia in comorbidità

Levels of evidence for specific pharmacotherapies for treatment of comorbid anxiety symptoms/ disorders in adult patients with bipolar disorder

Level of evidence	Pharmacologic agent
Level 1 (≥2 RCTs or meta-analysis)	Quetiapine ^{a,b} Olanzapine ^{a,b}
Level 2 (1 RCT)	Divalproex sodium ^{a,b,c} Lamotrigine ^{a,b} Serotonergic antidepressants ^d Olanzapine-fluoxetine combination ^e
Level 3 (prospective open-label trial with n ≥ 10)	Gabapentin ^a Lithium ^{a,b} Risperidone ^{b,e} Aripiprazole ^b
Level 4 (anecdotal data or expert opinion)	Benzodiazepines ^f Pregabalin ^f

CANMAT task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid anxiety disorders

ADHD NEUROSVILUPPOBIPOLARITÀ B-HOOP Schaffer et al, Annals of Clin Psychiatry 2012



ADHD

NEUROSVILUPPO BIPOLARITÀ

Clinical practice

Rischio genetico e influenze culturali nello sviluppo dei disturbi alimentari: una prospettiva evolucionistica



Rischio genetico e influenze culturali nello sviluppo dei disturbi alimentari: una prospettiva evoluzionistica

Le attuali concettualizzazioni sull'eziopatogenesi dei disturbi alimentari (DA) implicano fattori eziologici sia genetici che ambientali. I DA presentano un'elevata comorbidità (40%-90%) con altri disturbi psichiatrici, come il disturbo ossessivo-compulsivo (DOC), l'*attention-deficit hyperactivity disorder* (ADHD), i disturbi d'ansia e quelli affettivi.

La conoscenza delle basi eziopatogenetiche dei DA ha consentito di fare luce su fattori che influenzano anche altri disturbi psichiatrici e tratti somatici correlati.

Il rischio genetico

Dopo i primi studi condotti sui polimorfismi genetici dei DA e del Disturbo Bipolare (DB) (1-3), dagli studi di *gene wide association* (GWAs) (4, 5) sono giunte informazioni molto importanti sulle correlazioni genetiche tra Anoressia Nervosa (AN), altri fenotipi psichiatrici (DOC, nevroticismo, schizofrenia) e tratti metabolici (HDL, lipidi, glucidi) (Figura 1). I risultati di questi studi incoraggiano ulteriormente una riconcettualizzazione dell'AN come disturbo metabolico-psichiatrico.

Dallo studio condotto su oltre 16.000 pazienti con AN e 55.000 controlli emergono correlazioni genetiche positive con DOC, disturbo depressivo maggiore, disturbi d'ansia, schizofrenia, colesterolo HDL e negative con massa grassa, BMI, obesità, diabete tipo 2, insulino-resistenza (5) (Figura 2).

L'AN è comunemente associata al DOC e studi sui gemelli hanno riportato elevate correlazioni genetiche (6), l'alto nevroticismo nell'adolescenza predice la successiva insorgenza di AN. Inoltre, l'AN è comunemente associata a più fenotipi di ansia, che spesso precedono l'insorgenza dell'AN.

Fig. 1 Correlazioni genetiche tra anoressia nervosa e diversi fenotipi

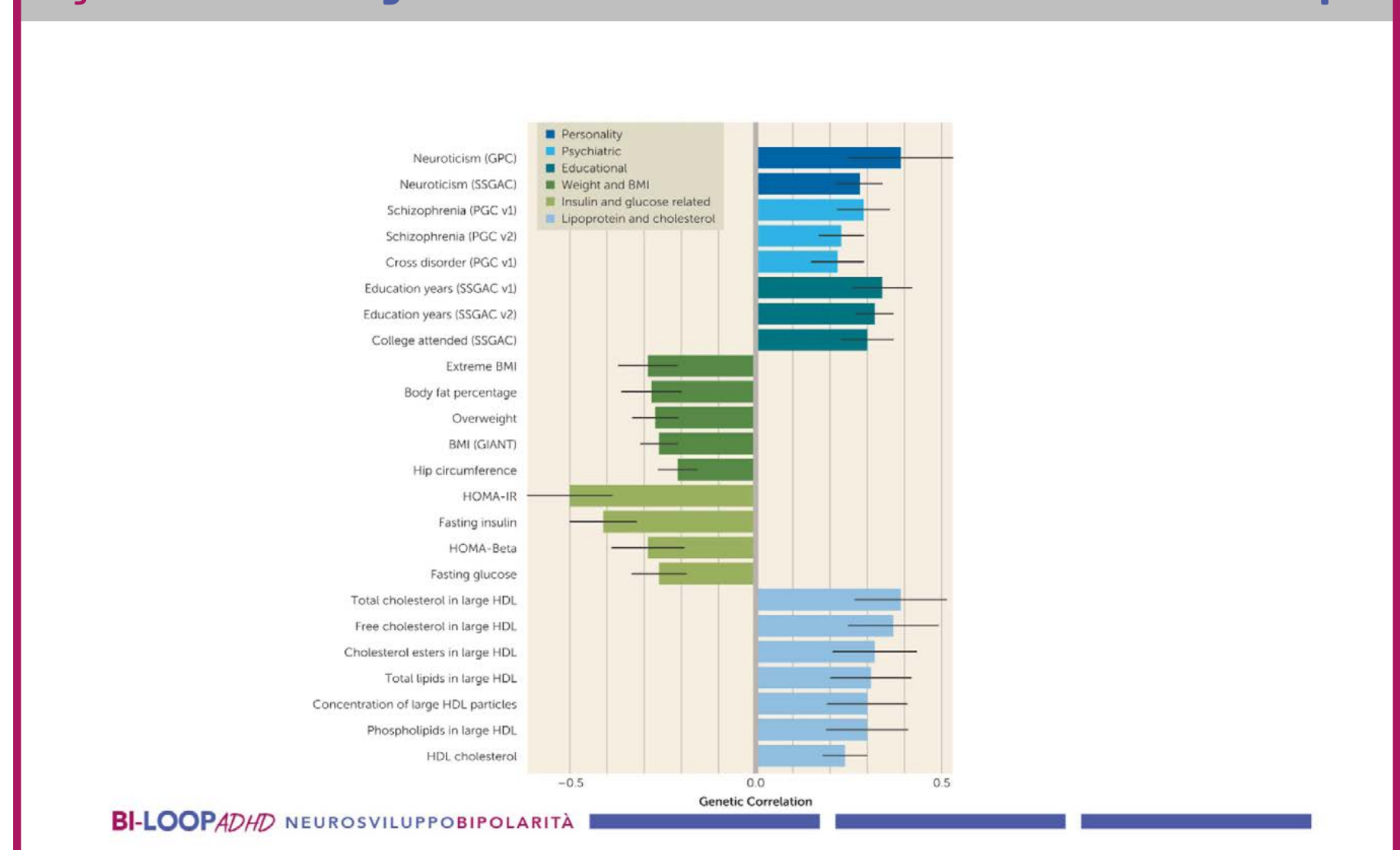
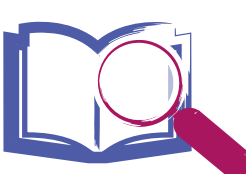
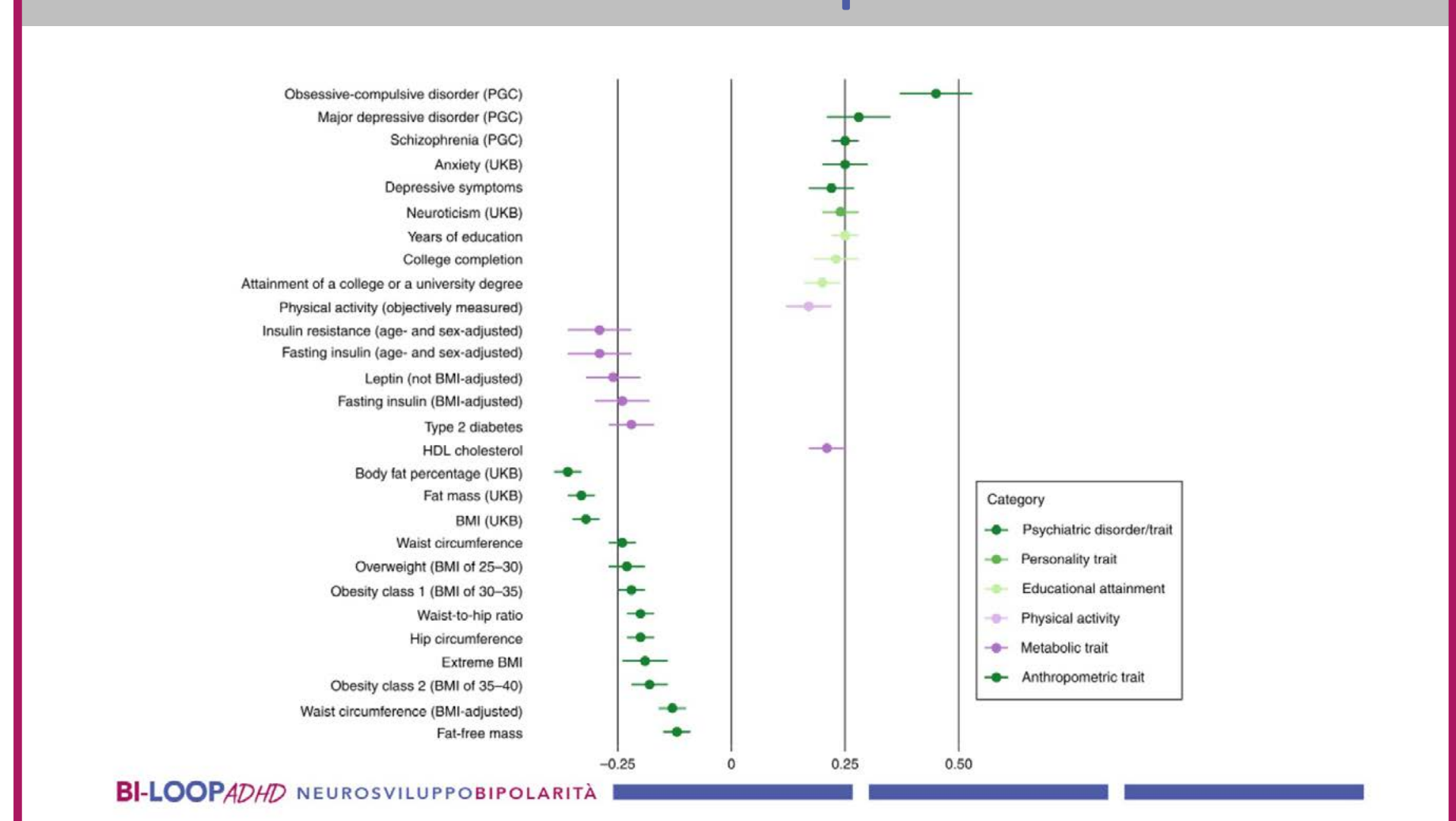


Fig. 2 Correlazioni genetiche significative tra anoressia nervosa e altri fenotipi



Si può affermare che molte patologie psichiatriche si sovrappongono, e che le diagnosi sconfinino l'una nell'altra. Con le attuali conoscenze è difficile affermare se per ogni patologia esiste un gruppo di geni ben definito o, come sembra, un gruppo ampio di geni che si esprime in fenotipi diversi.

AN e ADHD: una correlazione negativa

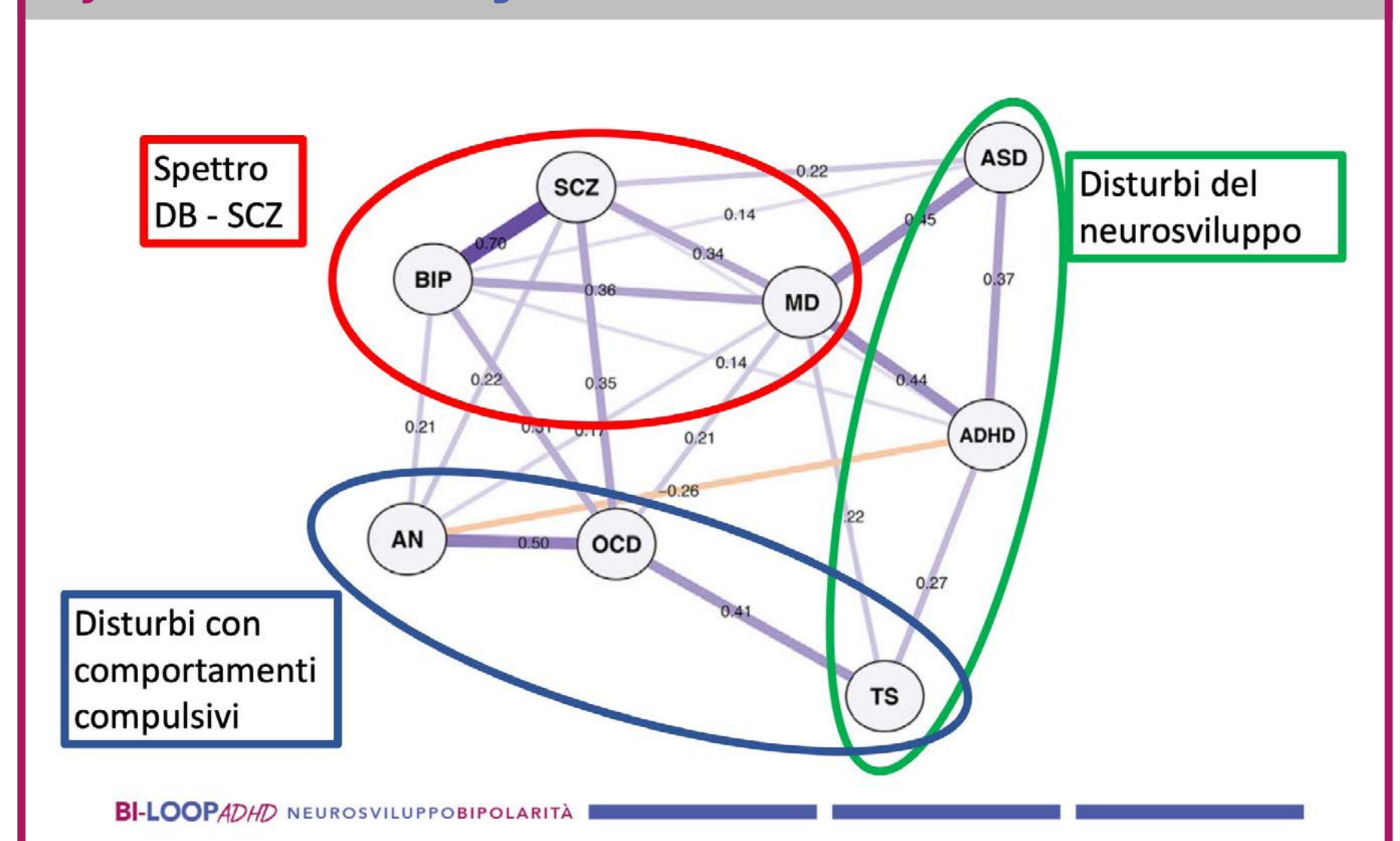
L'analisi di 232.964 casi e 494.162 controlli da studi GWAs di AN, ADHD, disturbo dello spettro autistico (ASD), DB, depressione maggiore, DOC, schizofrenia e sindrome di Tourette è stata in grado di identificare tre gruppi di disturbi correlati (7): nello spettro DB-schizofrenia si sovrappongono DB, schizofrenia e depressione maggiore, nei disturbi del neurosviluppo si aggregano ADHD, ASD e Sindrome di Tourette e nei disturbi con comportamenti compulsivi AN, DOC e Tourette. AN e ADHD mostrano una correlazione fortemente negativa (Figura 3).

Fattori di rischio ambientali

Importanti, in questo ambito, le complicanze perinatali (livelli più elevati di stress materno), associate ad anomalie nel funzionamento placentare, che influenzano lo sviluppo del cervello e la funzione ipotalamo-ipofisi-surrene, così come quelle ostetriche (prematunità, basso peso alla nascita). Anche eventi traumatici infantili e difficoltà di regolazione delle emozioni si configurano come fattori di rischio.

La presenza di esperienze infantili traumatiche risulta significativamente maggiore nei soggetti con disturbi alimentari rispetto ai controlli (8).

Fig. 3 Correlazione negativa tra AN e ADHD



Lo spettro dei disturbi alimentari

Disturbi alimentari e disturbo bipolare: il concetto di spettro



A. Tortorella

Al centro del modello dello spettro di controllo degli impulsi dei DA di *Brooks et al*, si situa la normalità, o normale appetito/controllo degli impulsi, mentre alle due estremità troviamo da un lato la restrizione (AN) e dall'altro l'impulsività, il Binge Eating Disorder (BED). In comorbidità essi hanno rispettivamente da un lato il DOC, il perfezionismo, la rigidità cognitiva, l'ansia, e dall'altro l'ADHD e il disturbo da abuso di sostanze (DUS) (Figura 4) (9).

DOC e AN hanno come comune denominatore l'ipercontrollo, dell'ambiente e del corpo. Il disturbo dell'impulsività è al contrario il punto di correlazione tra bulimia nervosa, DB, gioco d'azzardo, DUS, ricerca di sensazioni nuove e/o pericolose. Da un lato dello spettro dei DA è presente il tipo "restrittivo", che presenta tratti del DOC e dei disturbi dello spettro autistico, mentre dall'altro lato si situa il tipo "bulimico", che condivide i tratti specifici dell'ADHD (Figura 5).

Differenze tra anoressia e bulimia



A. Tortorella

Sia i pazienti anoressici che quelli autistici hanno la tendenza a comportarsi in modo ossessivo e pensano in modo rigido. I disturbi da tic, che colpiscono comunemente le persone con autismo, si riscontrano nel 27% delle persone con grave anoressia. Circa il 15-20% dei pazienti con anoressia può anche avere la sindrome di Asperger, un disturbo dello spettro autistico (10).

Una recente review (11) sottolinea che nelle persone con DA i disturbi psichiatrici (disturbi dell'umore e ansia, ADHD, DUS, disturbo del neurosviluppo, disturbi di personalità) sono la norma (> 70%). Dal punto di vista terapeutico, sono diversi gli approcci ai pazienti bipolari con disturbo alimentare e ai pazienti con BED con tratti di bipolarità: si tratta di pazienti con esigenze diverse.

Fig. 4 Modello dello spettro di controllo degli impulsi dei disturbi alimentari

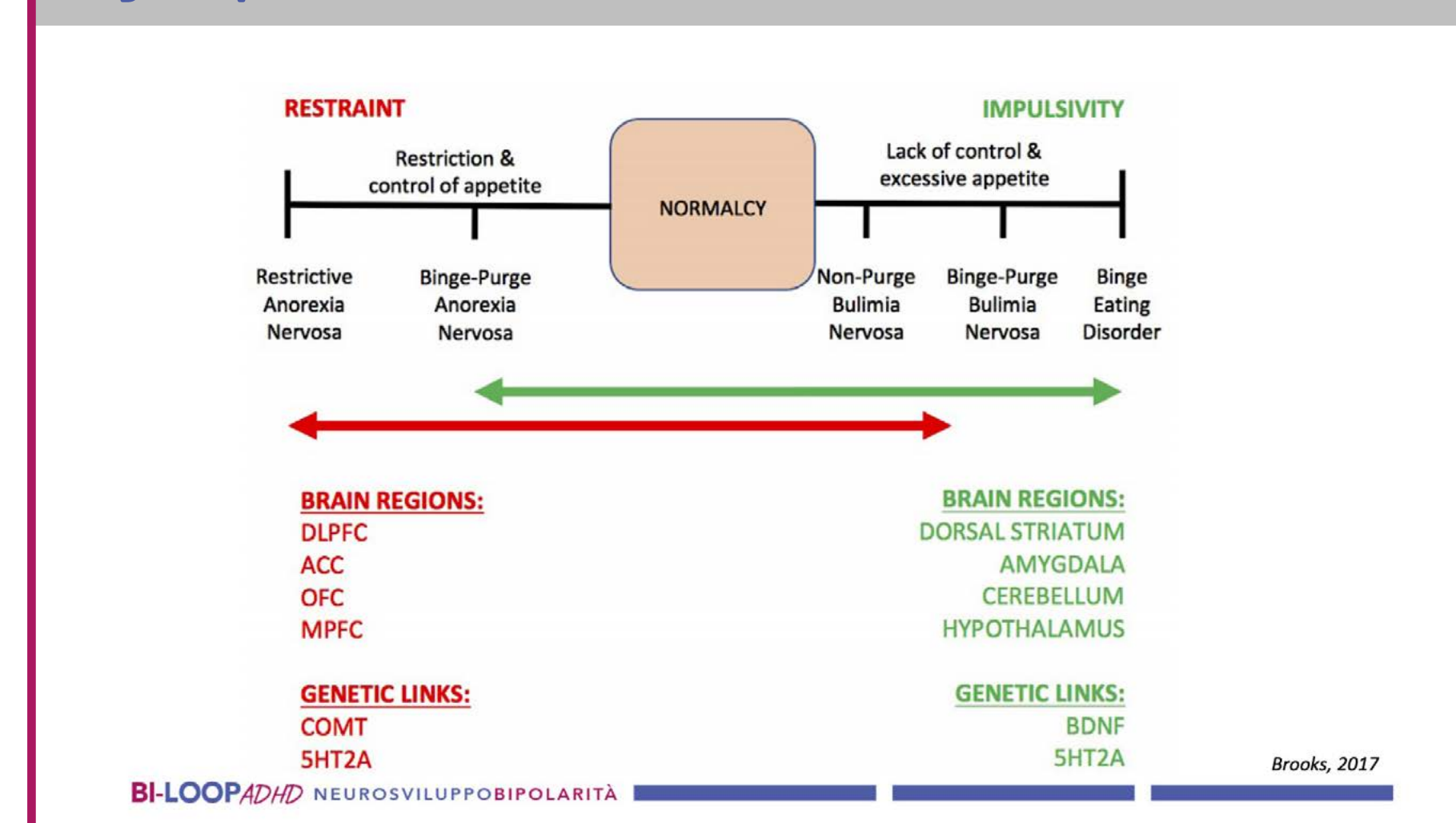
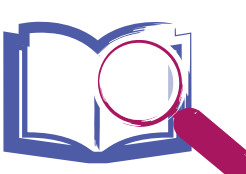
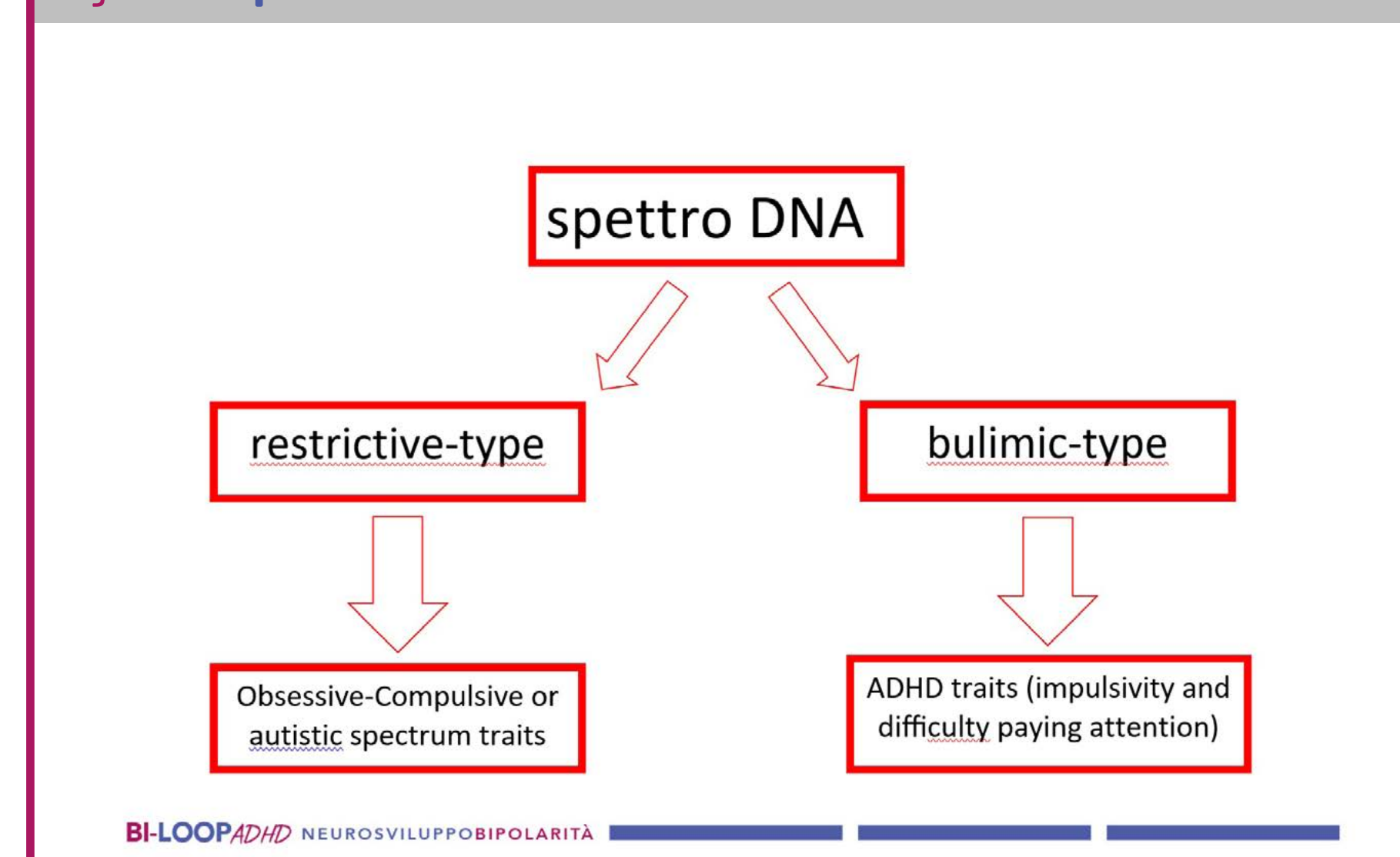


Fig. 5 Lo spettro dei disturbi alimentari



Diagrammi eziologici

La review di *Treasure* presenta un diagramma eziologico dei DA di tipo restrittivo, che insorgono nella pubertà e si associano a DOC e ASD. La review si concentra anche sui fattori psicologici e psicosociali e ambientali (Figura 6) (11).

La comorbidità tra AN e ASD è stimata al 37% (12) sulla base di studi condotti su profili cognitivi, elaborazione socio-emotiva, dati clinici naturalistici ed epidemiologici. La ricerca sul campo ha indicato che la sovrapposizione nei due disturbi sembra essere per lo più correlata ad alti livelli cognitivi, rigidità, attenzione ai dettagli, sensibilità sensoriali, scarso funzionamento sociale.

La correlazione tra AN e ASD è da decenni all'attenzione degli esperti dei DA (13), così come di quelli dell'ASD (14-15). Le forme "restrittive" dello spettro dei DA condividono stili di elaborazione delle informazioni simili alle persone affette da DOC e ASD: stile rigido e perseverativo, tendenza a concentrarsi sui dettagli, scarsa capacità di integrazione in una prospettiva globale. Questi biases cognitivi sono associati a tratti comportamentali (inflexibilità, sensibilità all'errore, perfezionismo).

Il tailoring nei disturbi alimentari



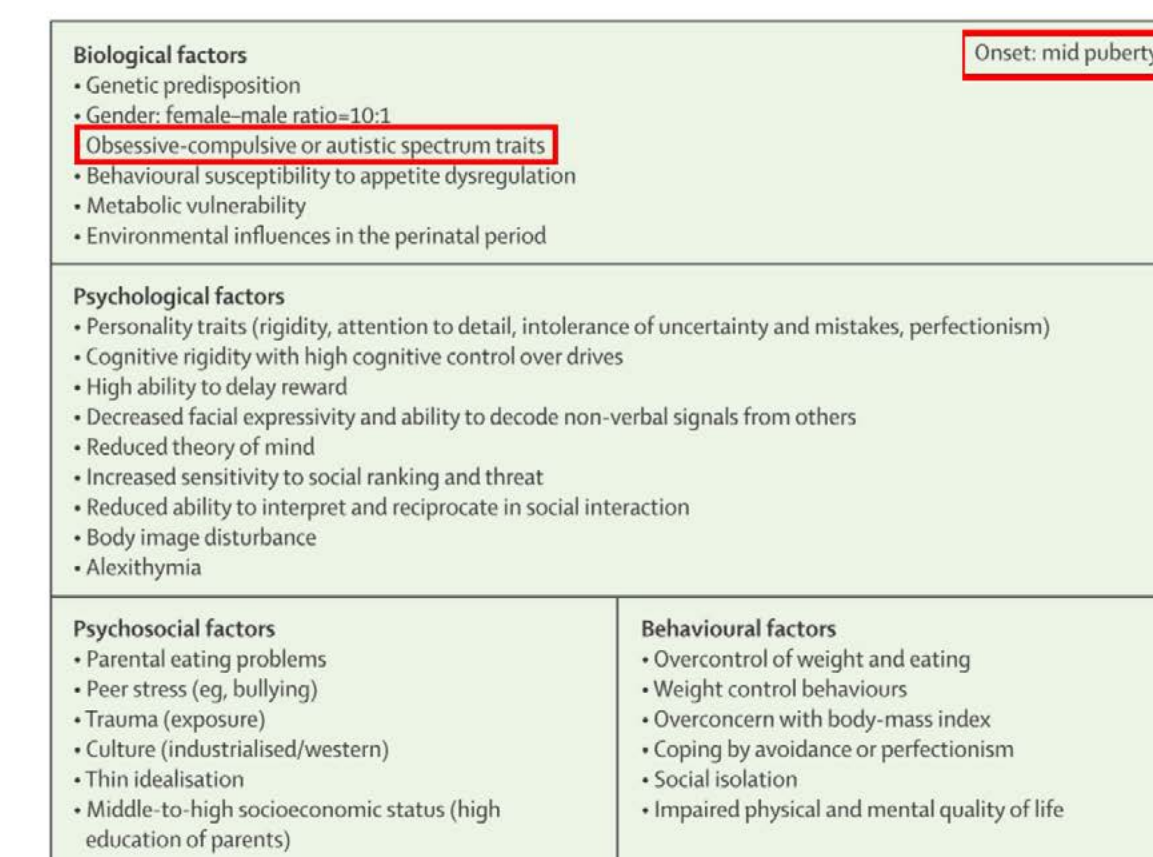
A. Tortorella

Le caratteristiche neuropsicologiche condivise tra AN e ASD interessano alcuni aspetti come la coerenza centrale (stile dell'elaborazione cognitiva), la flessibilità cognitiva (capacità di passare da un'attività, un pensiero o una strategia ad altra/o), l'empatia cognitiva (capacità di interpretare le emozioni degli altri).

Il fattore biologico fondamentale nei disturbi bulimici è invece rappresentato dal rapporto con l'ADHD (impulsività e difficoltà a mantenere la concentrazione), l'esordio è nella tarda adolescenza (Figura 7).

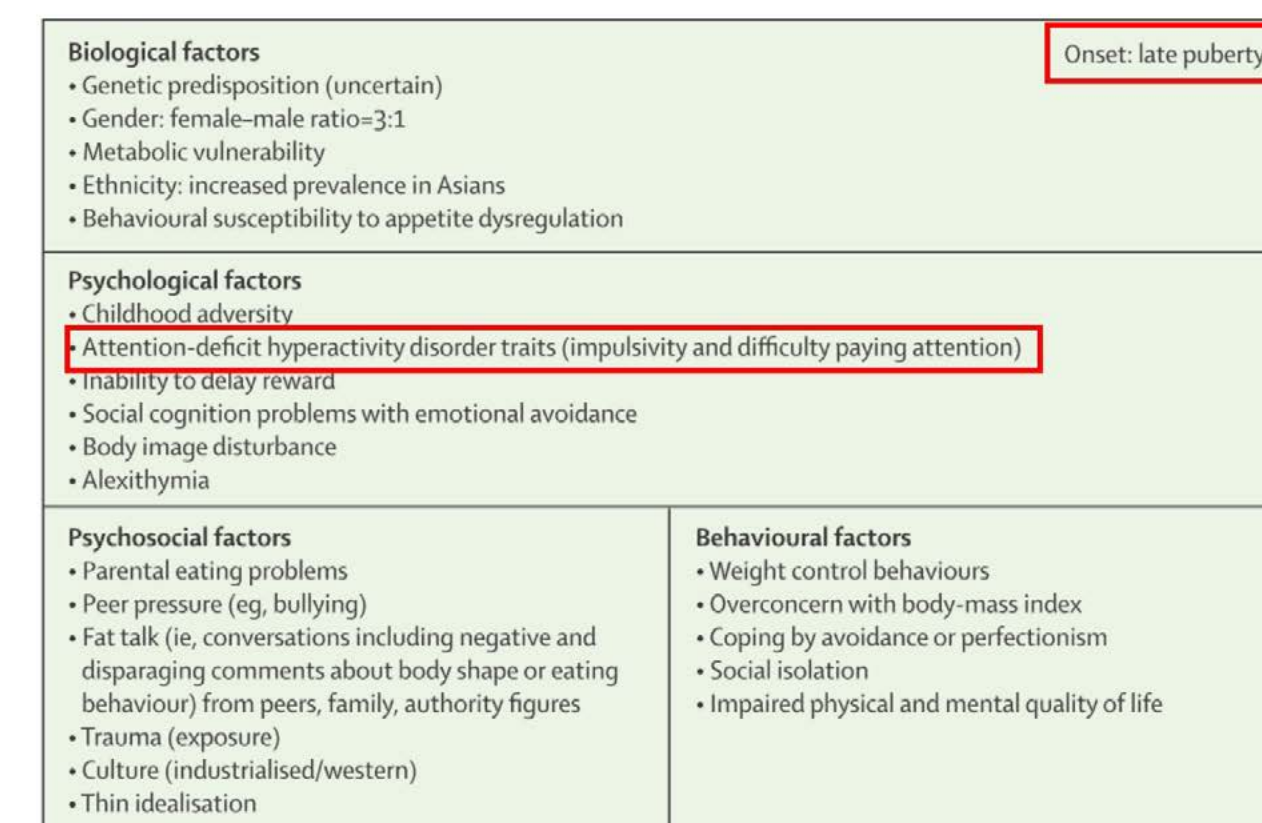
In questi pazienti l'uso di sostanze, come la cocaina, può andare a creare una situazione drammatica.

Fig. 6 Diagramma eziologico dei disturbi alimentari di tipo restrittivo

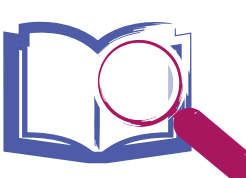


BI-LOOP ADHD NEUROSVILUPPO BIPOLARITÀ

Fig. 7 Diagramma eziologico dei disturbi alimentari di tipo bulimico



BI-LOOP ADHD NEUROSVILUPPO BIPOLARITÀ



Il legame che media l'associazione di ADHD e la Bulimia Nervosa (BN) non è ancora chiaro ed è forse dato da una combinazione di meccanismi genetici e ambientali. La variabilità genetica nei geni dopaminergici correlati all'elaborazione della ricompensa è stata descritta in un paziente con comorbidità ADHD e BED, in uno studio caso-controllo su obesi BED in comorbidità con ADHD e in donne BN con una storia infantile di ADHD. Anomalie nei meccanismi attentivi e impulsivi potrebbero spiegare il legame tra ADHD e BN. Il deficit della regolazione dei comportamenti impulsivi costituisce un dominio fondamentale dei sintomi dell'ADHD. L'impulsività gioca un ruolo nel BED e nei comportamenti di eliminazione. I pazienti con ADHD e BN hanno livelli più elevati di tratti impulsivi rispetto ai pazienti con una sola di queste due condizioni. I disturbi dei ritmi circadiani sono stati riscontrati sia nei DA che nei disturbi dell'umore, che nell'ADHD e nei disturbi del neurosviluppo, con caratteristiche transdiagnostiche che hanno fatto ipotizzare alterazioni genetiche comuni.

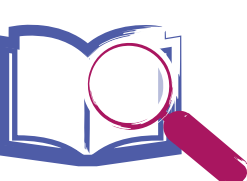
Gli endofenotipi

Gli endofenotipi (fattori di rischio misurabili-elettrofisiologici, endocrini, psicologici, neuropsicologici, cognitivi), spesso valutati utilizzando dati relativi ai disturbi dello sviluppo e della personalità, associati all'AN restrittiva sono relativi ai disturbi dello spettro autistico e ai tratti ossessivo-compulsivi. Gli endofenotipi associati a BN e BED, invece, sono relativi all'ADHD e al tipo di personalità emotivamente instabile e borderline (16). BN e BED sono associati a tratti di disinibizione e maggiore sensibilità alla ricompensa. Il sistema di ricompensa è una parte fondamentale della regolazione centrale dell'appetito. Gli studi sugli animali suggeriscono che ci sono differenze innate e acquisite nei sistemi di ricompensa che hanno un impatto sul comportamento alimentare. Esiste anche un'associazione tra ADHD e iperattività e un endofenotipo condiviso di impulsività e problemi di attenzione.

Le caratteristiche evolutive dei disturbi alimentari



A. Tortorella



ADHD

NEUROSVILUPPO **BIPOLARITÀ**

Clinical
practice

Il ruolo della psichiatria
di precisione



Il ruolo della psichiatria di precisione

L'obiettivo finale della psichiatria di precisione, ovvero cercare di migliorare la vita a chi soffre di malattie mentali, può essere realizzato con lo sviluppo di strumenti in grado di garantire diagnosi più accurate, affinare la prognosi e prevedere una risposta ai trattamenti (Figura 1)(1).

La complessità della psichiatria

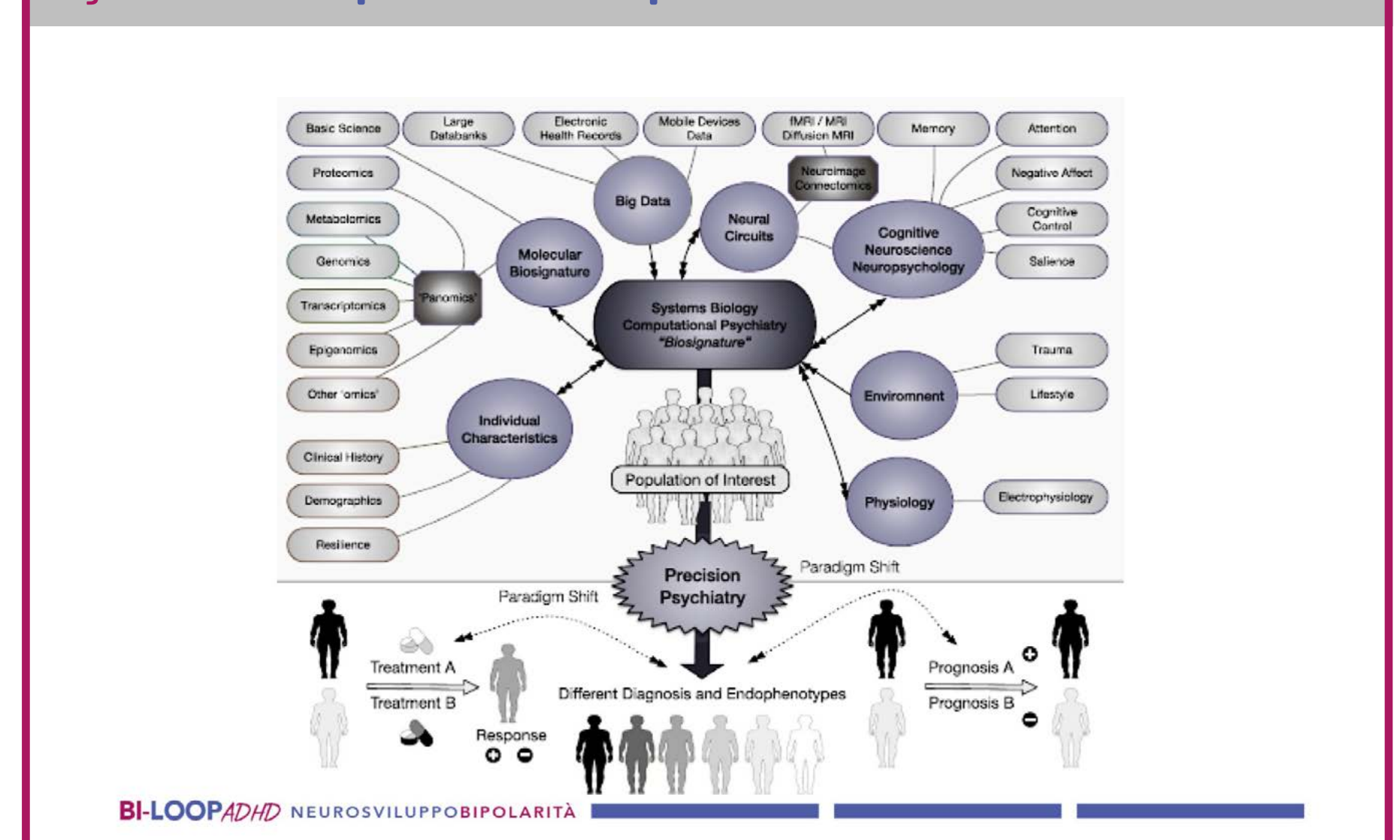
Le categorie diagnostiche utilizzate in psichiatria, definite da un insieme di sintomi psicopatologici, sono condizioni eterogenee che possono includere entità biologiche diverse, per eziopatogenesi, percorsi e trattamenti (2).

Le principali evidenze di queste debolezze diagnostiche sono i lunghi percorsi prima di una corretta diagnosi, l'incoerenza delle linee guida di trattamento, i cambi di trattamento e i bassi tassi di risposta alla terapia a lungo termine (3).

Affidarsi esclusivamente alle attuali categorie diagnostiche potrebbe essere un ostacolo, non solo per migliorare la nosografia e la comprensione eziopatogenetica dei disturbi mentali, ma anche per superare la cosiddetta "stagnazione terapeutica in psichiatria" (4).

La psichiatria di precisione mira a coniugare gli indici clinico-patologici consolidati con un nuovo profilo molecolare per creare nuove strategie diagnostiche, prognostiche e terapeutiche su misura per ogni paziente.

Fig. 1 Cosa è la psichiatria di precisione



Psichiatria di precisione nel disturbo bipolare

Nonostante la ricerca stia cercando di sviluppare nuovi marker neuropsicologici o biologici in grado di prevedere in modo affidabile l'efficacia della terapia individuale i marker più affidabili per stratificare i pazienti e guidare la gestione terapeutica nel DB sono ancora le caratteristiche psicopatologiche e cliniche del paziente (4). E' quindi importante valutare diversi aspetti come l'età all'esordio (bipolarità a esordio precoce e neurosviluppo, bipolarità neurodegenerativa e tardiva), decorso e staging, la presenza di comorbidità psichiatriche e mediche, la genetica, i biomarkers, i dati di neuroimaging.

La rilevanza del dato clinico

Sono molti gli aspetti clinici importanti nel DB, ma di questi, quelli rilevanti come indici guida nella decisione terapeutica sono pochi: gli episodi maniacali e depressivi, l'episodio misto, la polarità dominante, il *rapid cycling* e le caratteristiche psicotiche (Figura 2). Si tratta di caratteristiche ben definite: ad esempio per il *rapid cycling* esiste una regola numerica (> 4 cicli/anno).

Il concetto neuroevolutivo del DB

La medicina di precisione può avere un ruolo importante nell'identificare i giovani a rischio di sviluppare gravi malattie mentali e identificare i predittori di insorgenza della malattia. E' importante in questo ambito l'adozione del modello di stadiazione dei fenotipi clinici, che vanno dagli stati mentali a rischio alle ma-

Fig. 2 Aspetti clinici della malattia maniaco-depressiva: utilità per la pianificazione del trattamento

Clinical aspect	Presence of evidence
1. Manic episodes	Yes
2. Depressive episodes	Yes
3. Mixed episodes	Yes
4. Sub-threshold manic symptoms	No
5. Sub-threshold depressive symptoms	No
6. Mixed states	Some
7. Roughening	No
8. Mood lability	No
9. Cyclothymia	No
10. Personality-like behaviour	No
11. Predominant polarity	Yes
12. Frequency of episodes	No
13. Rapid cycling	Yes
14. Psychotic features	Yes
15. Neurocognitive disorder	No
16. Functional deficit and disability	No
17. Drug abuse	No
18. Alcohol abuse	No
19. Comorbid anxiety	Some
20. Comorbid other mental disorders	No
21. Self-destructive behaviour	No
22. Suicidality	No

BI-LOOP ADHD NEUROSVILUPPO BIPOLARITÀ

Fountoulakis, 2018

**DB e neurosviluppo:
identificare i soggetti
high risk**



A. Tortorella

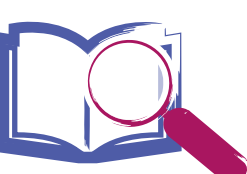
lattie mentali croniche e gravi (6).

La stadiazione clinica permette di identificare gli antecedenti della progressione della malattia tra i tre principali disturbi mentali (DB, psicosi e depressione):

- un rischio di stadio 0 (cioè approcci familiari ad alto rischio) è stato identificato in tutti e tre i disturbi.
- lo stadio 1b (ad altissimo rischio) è presente solo nella psicosi e marginalmente nel DB.
- la presenza di antecedenti non specifici e sovrapposti nei tre disturbi può supportare un modello di stadiazione generale, almeno nelle prime fasi di gravi disturbi psicotici o dell'umore.

La stadiazione del disturbo bipolare

Il modello di stadiazione è supportato da osservazioni che supportano il concetto che il DB, se non trattato o trattato in modo insufficiente, evolve in modo complesso e progressivo, con una minore risposta ai trattamenti e alterazioni neurotrasmettitoriali specifiche (Figura 3) (7).



DB e neurosviluppo: identificare i soggetti *high risk* nella finestra critica

Il DB è sempre più concettualizzato come un disturbo del neurosviluppo che mostra le sue prime manifestazioni cliniche anni prima dell'inizio sindromico (8). Circa il 65% delle persone con DB manifestano la malattia prima dei 18 anni e la prima comparsa dei sintomi si verifica in media 10 anni prima della diagnosi (9). Il periodo precedente all'insorgenza del disturbo rappresenta una finestra critica per l'intervento clinico, poiché età precoce di insorgenza, comorbidità psichiatriche e ritardi nel trattamento sono associati a decorsi più lunghi e più gravi della malattia (10).

I soggetti *high risk*

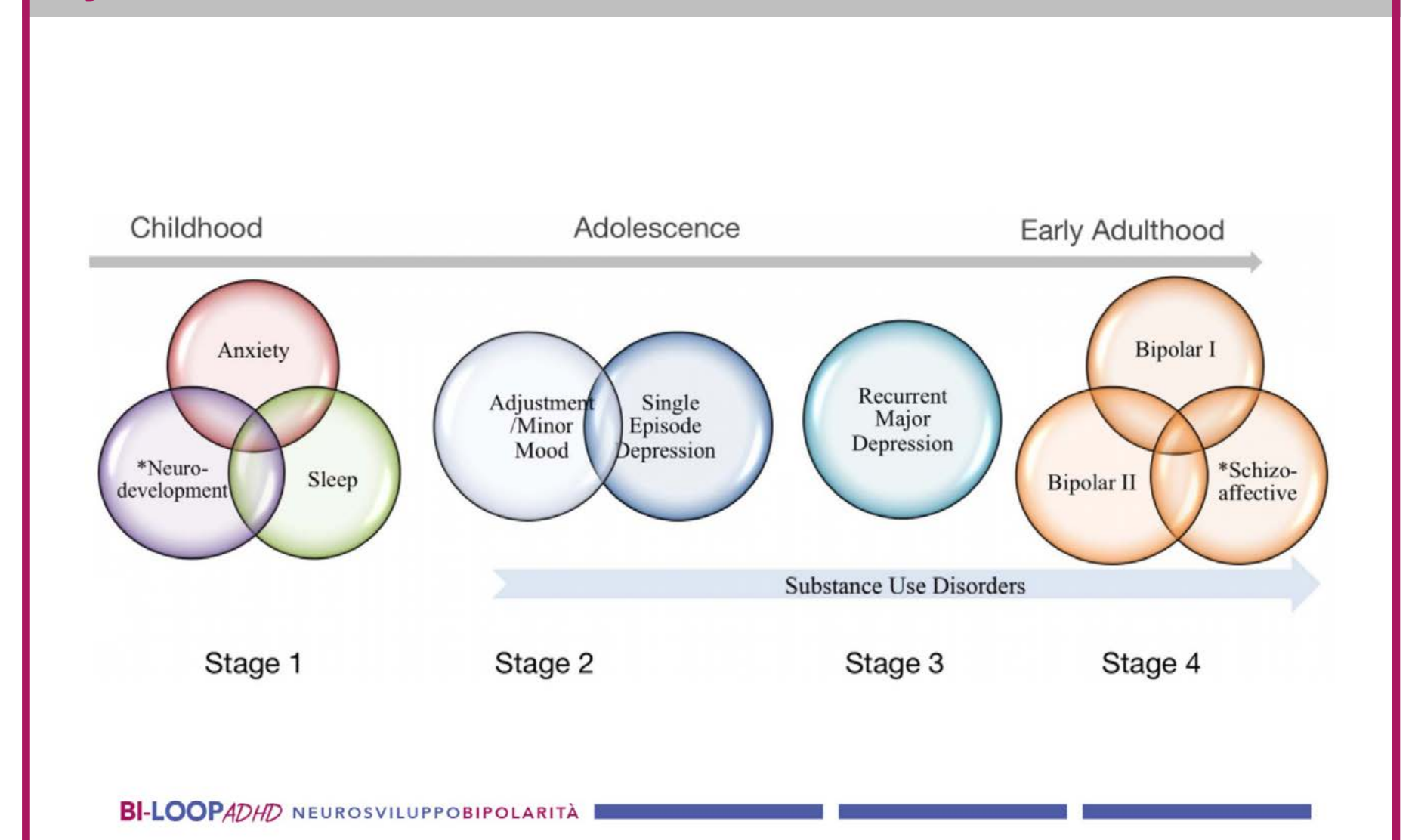
Il riconoscimento di questa finestra terapeutica ci può aiutare a definire le popolazioni. La maggior parte degli studi ha classificato il rischio di DB in base all'anamnesi familiare (una diagnosi bipolare in familiari di primo o secondo grado) o al rischio clinico (depressione, ipomania, instabilità dell'umore o diagnosi di DB non specificato).

Gli *ultra-high risk* mostrano sintomi dell'umore significativi, comportamenti suicidari, abuso di sostanze e gli episodi non rientrano nei criteri del DSM-5 per l'episodio maniacale, ipomanicale o depressivo (11). Queste popolazioni presentano aspetti clinici aspecifici ed eterogenei: ansia, depressione, ADHD, oppositività o altre condizioni psichiatriche (12).

Il DB ha una forte base genetica e una distribuzione familiare. Una storia confermata di DB in un parente di primo grado è il predittore più robusto del rischio di malattia. Un parente di primo grado di un paziente bipolare, rispetto alla popolazione generale, ha un rischio stimato da 8 a 10 volte più elevato di sviluppare un DB e un rischio da 2 a 3 volte di sviluppare una depressione.

Disturbi depressivi che condividono una diatesi bipolare presenti in soggetti che successivamente sviluppano il DB sono caratterizzati da inizio nella prima adolescenza, decorso altamente ricorrente, frequente sintomatologia psicotica, peggioramento con gli antidepressivi.

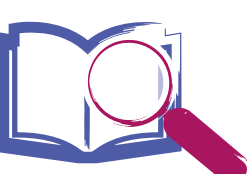
Fig. 3 Stadiazione del DB



L'individuazione del paziente *high risk*



A. Tortorella



Va compreso che accanto alla eterogeneità clinica, esiste anche una importante eterogeneità fenotipica (Figura 4): gli *high risk* correlati alla psicosi presentano episodi psicotici maniacali o misti nella prima adolescenza, sono per lo più maschi, presentano una comorbidità dello sviluppo neurologico, una scarsa qualità della remissione, una storia familiare di disturbi dell'umore psicotico o cronico, una ridotta risposta alla profilassi con litio (13). Gli *high risk* che si trovano nel percorso verso la malattia maniaco-depressiva classica presentano, invece, decorso altamente ricorrente, predominanza di episodi depressivi, buona qualità di remissione spontanea, uguale rapporto tra maschi e femmine, storia familiare di disturbi dell'umore episodici, ottima risposta a profilassi con litio (13).

Traiettorie evolutive

Il modello proposto da *Duff et al.* (12) (Figura 5) mostra le traiettorie evolutive dei pazienti con disturbi dello spettro bipolare, che nello stadio 0 si trovano ancora in buona salute, a livello familiare mostrano condizioni che rientrano nei disturbi dello spettro psicotico, allo stadio 1 hanno ansia, disturbi del sonno, disturbi come ADHD, con difficoltà a livello cognitivo e motorio. Nello stadio 2 essi mostrano sintomatologia negativa (apatia, anedonia, appiattimento affettivo, alo-gia), fino allo stadio in cui si verificano i sintomi (disfunzione cognitiva, sintomi psicotici, declino funzionale). Nella traiettoria del disturbo classico, invece, in famiglia sono presenti disturbi affettivi, allo stadio 1 presenta in modo episodico ansia e disturbi del sonno, allo stadio 2 si presentano i primi sintomi affettivi, con distimia, ciclotimia e disturbi dell'adattamento, fino alla patologia vera e propria.

Disturbo bipolare: dai micro ai macrofenotipi

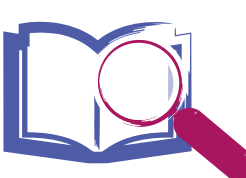
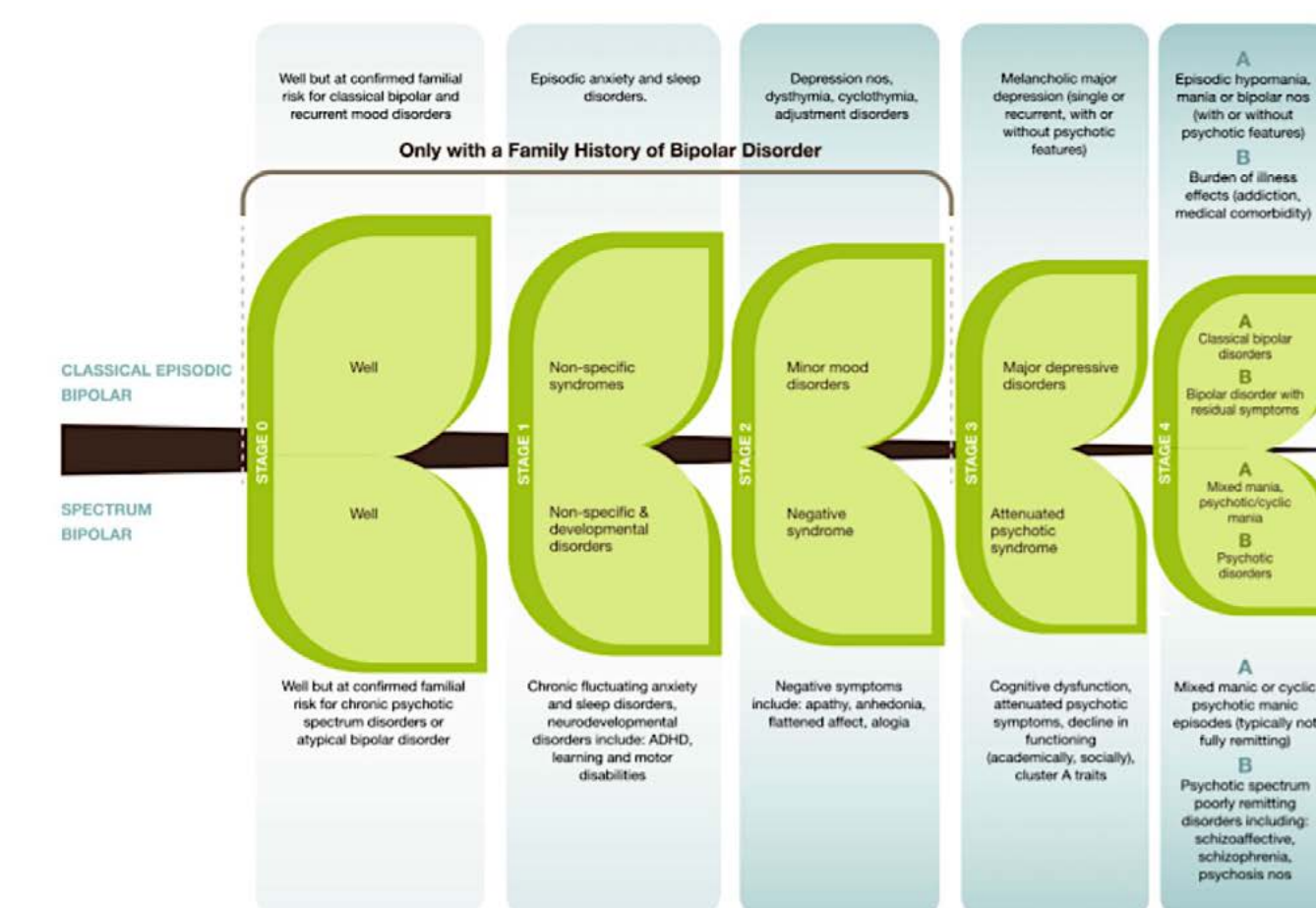
A. Tortorella

Fig. 4 Caratteristiche dei soggetti high risk

High-Risk

- **eterogeneità clinica:**
 - differenze in ambito clinico, decorso, storia familiare, risposta terapeutica;
- **eterogeneità fenotipica con due sottotipi:**
 - pazienti che rientrano nello spettro psicotico hanno tassi elevati di malattie croniche tra cui disturbi del neurosviluppo (autismo, difficoltà di apprendimento, ADHD), disturbo schizoaffettivo, depressione cronica e psicosi.
 - pazienti con una classica malattia maniaco-depressiva sensibile al litio manifestano alti tassi di depressione maggiore episodica e disturbo bipolare tipo I e II.

Fig. 5 Traiettoria dei disturbi bipolari



L'approccio diagnostico

Le prime fasi del DB sono difficili da diagnosticare e presentano problemi di trattamento specifici (Figura 6).

La polarità iniziale della malattia è più comunemente depressiva, ma per la diagnosi è richiesta la mania; di conseguenza, spesso si verifica un ritardo sostanziale nell'inizio di una terapia appropriata. Il litio è più efficace all'inizio del decorso della malattia e la sua efficacia diminuisce dopo più episodi. Il concetto di neuroprotezione suggerisce che una terapia appropriata può prevenire i cambiamenti neurostrutturali e neurocognitivi osservati nel disturbo, mentre una terapia inappropriata può peggiorare il decorso della malattia. I pazienti ad un primo episodio hanno esigenze psicosociali specifiche e l'aderenza ai farmaci è relativamente scarsa. Sono quindi necessari un'identificazione precoce e lo sviluppo di trattamenti e servizi applicabili alle esigenze specifiche di questa popolazione (14).

La gestione terapeutica

Nella gestione del paziente ad alto rischio di sviluppare DB è possibile seguire degli algoritmi, che possono aiutare nella gestione dei soggetti giovani (età <18) ad alto rischio di DB (15): il trattamento del DB non altrimenti specificato oppure della sintomatologia orientata verso l'aspetto maniaco o ipomaniaco o misto si basa sulla somministrazione di stabilizzanti dell'umore come valproato, o degli antipsicotici atipici (Figura 7).

L'uso degli stabilizzanti dell'umore nell'impulsività



A. Tortorella

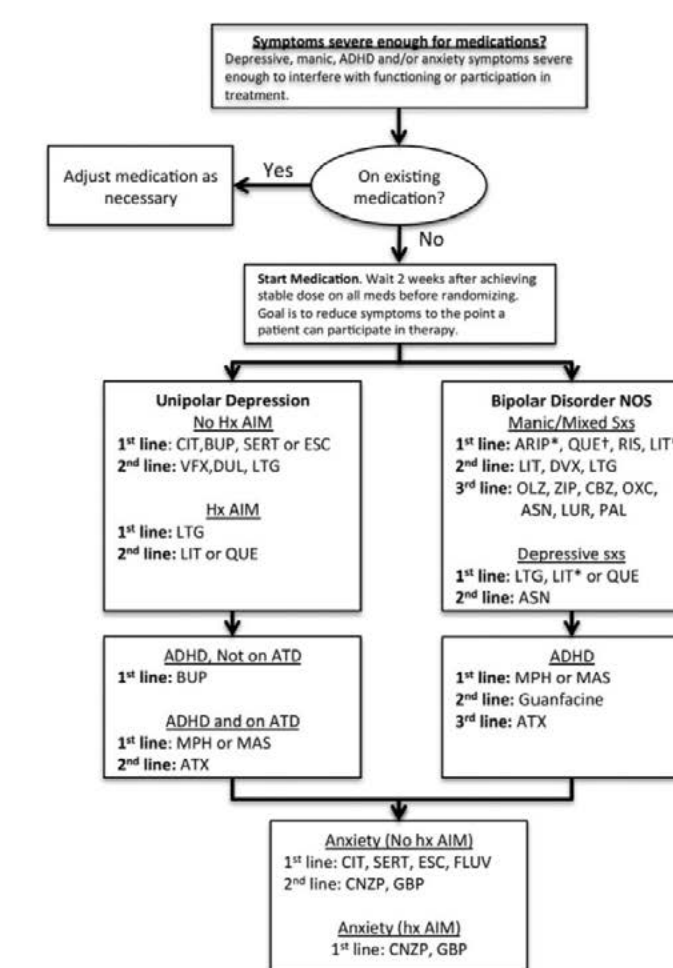
Fig. 6 Ostacoli alla diagnosi del DB

1 Obstacles to diagnosis of bipolar disorder — recognition of mania is essential for diagnosis

- Patients often deny or misattribute symptoms of mania
- Mild symptoms of mania can be pleasant, with better functioning, and are not necessarily distressing
- Mania is rarely treated unless there is a history of severe mania
- Mixed states are often confused with agitated depression
- Disruptive symptoms and irritability can be interpreted as an abnormal personality
- In children, mania is frequently misdiagnosed as attention deficit hyperactivity disorder
- Any psychotic symptoms can be seen as diagnostic of schizophrenia not mania
- Substance use is more common in younger patients and substance-induced mania is more often mixed and dysphoric rather than euphoric
- Comorbid conditions (eg, anxiety, alcoholism) can cloud presentation

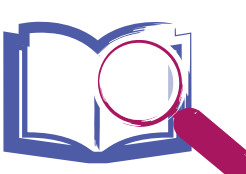
BI-LOOP ADHD NEUROSVILUPPO BIPOLARITÀ

Fig. 7 Terapia del disturbo bipolare



Bipolar Disorder NOS
Manic/Mixed Sxs
1st line: ARIP*, QUE†, RIS, LIT**
2nd line: LIT, DVX, LTG
3rd line: OLZ, ZIP, CBZ, OXC, ASN, LUR, PAL

Depressive sxs
1st line: LTG, LIT* or QUE
2nd line: ASN



ADHD

NEUROSVILUPPO BIPOLARITÀ

Clinical practice

Stati misti tra
caratteristiche endogene
e scatenamenti esogeni

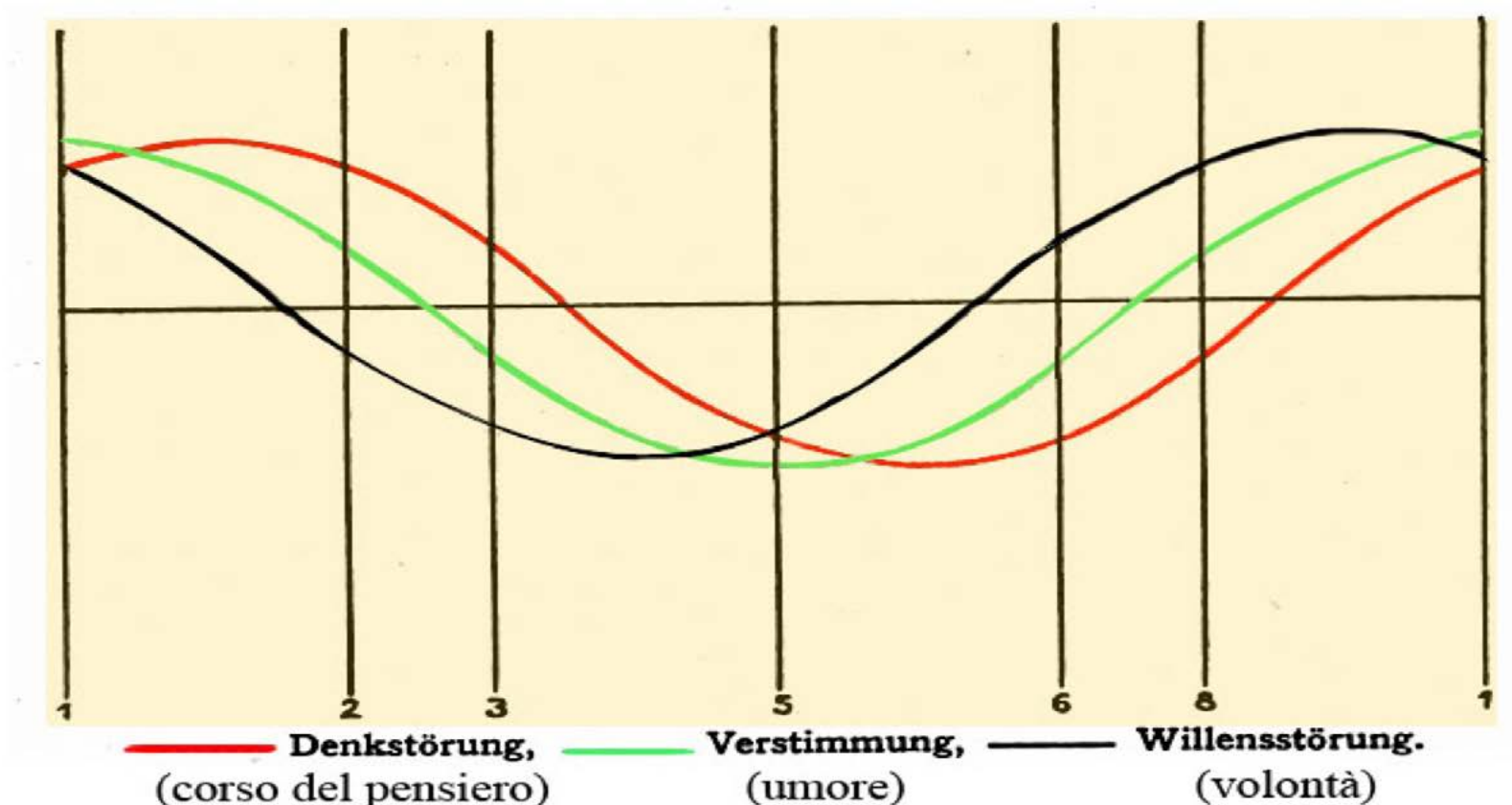


Stati misti tra caratteristiche endogene e scatenamenti esogeni

Gli stati misti rappresentano l'esempio di disturbo psichiatrico che maggiormente trova una base nella visione unificatrice delle ipotesi psicodinamiche e delle conoscenze endogene, sviluppata da *Hagop Asiskal*. Non esiste più alcun dubbio che questi disturbi siano di tipo biologico, ma per gli stati misti è importante rilevare che la natura biologica ha come caratteristica principale la reattività agli stimoli esterni: come se la reattività estesa rappresentasse l'aspetto più endogeno. Negli stati misti, così come nel Disturbo Bipolare tipo II (DB II) la comparsa di alterazioni dell'umore si configura come risposta ad eventi traumatici esterni (timici, esistenziali, relazionali).

Il primo a classificarli è stato *Kraepelin*: a seconda delle interazioni tra le tre funzioni psichiche da lui riconosciute (pensiero-umore-volontà) (Figura 1), si potevano formare fino a 6 stati misti: mania ansiosa, mania con povertà di pensiero, mania inibita, depressione agitata, depressione con ideorrea, stupore maniacale (1).

Fig. 1 Gli stati misti secondo Emil Kraepelin



Stati misti e assistenza psichiatrica

I quadri misti classificati da *Kraepelin* emergono tuttora dall'osservazione clinica negli ambulatori, molto spesso come reazione psichica in pazienti non psichiatrici non giovani ad importanti traumi esogeni. L'organizzazione dell'assistenza a questi pazienti, non solo nel nostro paese ma in molti altri, segue infatti l'obiettivo di ricompattarli e di dimetterli rapidamente, e una loro breve osservazione non è sufficiente per approfondire l'analisi psicopatologica necessaria in queste forme. Probabilmente in acuto molti pazienti presentano uno stato misto maniacale in presenza o meno di sintomi psicotici. In acuto la priorità viene data alla gestione dei sintomi positivi della psicosi, in ambito ambulatoriale è possibile soffermarsi maggiormente sui tratti misti dell'umore. Le depressioni miste sono frequenti soprattutto nei soggetti con DB II e nei ciclotimici, che rispetto ai soggetti con DB I necessitano meno frequentemente di ricovero.

Depressione agitata (caratterizzata da ansia, eccitazione motoria, inibizione del pensiero) e depressione con ideorrea (umore depresso, inibizione motoria, fuga di idee) rappresentano i quadri più complessi dal punto di vista diagnostico e terapeutico: infatti se il mancato riconoscimento della natura mista della mania ansiosa o dello stupor maniaco non cambia l'approccio terapeutico, nelle depressioni agitata e mista esso può fare la differenza tra la guarigione e la complicità del quadro con un aumento del rischio suicidario.

Secondo *Kraepelin* (1) “gli stati misti sono frequenti soprattutto negli stadi di passaggio da una fase all'altra e presentano sintomi di natura maniaco-depressiva che sembrano inconciliabili tra di loro”. Nel costrutto teorico della malattia maniaco-depressiva si ha un *continuum* tra stati fondamentali (temperamenti) fino alla mania cronica, passando da quei disturbi oggi classificati come depressioni unipolari, DB II, DB II protratti, DB I. Secondo *Marneros*, anche il disturbo schizoaffettivo farebbe parte nell'idea di *Kraepelin* della malattia maniaco-depressiva.

La classificazione degli stati misti nel secolo XX ha perso di importanza, da un lato, per la sempre maggiore diffusione dei concetti di psicodinamica della scuola viennese, e dall'altro, per l'influenza delle sue visioni in termini di giustificazione traumatica di qualsiasi episodio psichiatrico, usciva quindi dal concetto endogeno di malattia maniaco-depressiva o di schizofrenia. Inoltre, la visione focalizzata sui disturbi psicotici di *K. Schneider* negava l'esistenza di stati misti, lontano dal concetto classico mania-depressione-intervallo libero (2). Nelle varie edizioni del DSM fino all'attuale DSM-5 (3) gli stati misti hanno avuto uno spazio limitato: è invece evidente oggi che la maggior parte dei pazienti psichiatrici possiedano delle caratteristiche miste.

Stati misti nel DSM-5

Nel DSM-5 si può dire che la depressione “vinca” sulla mania (3): secondo gli estensori c'è una separazione netta tra episodi depressivi ed episodi bipolari, basata sulla presenza della mania. *F. Goodwin* (4) aveva identificato un altro elemento caratteristico di questi pazienti, la ricorrenza. Secondo questa visione, la suddivisione dei pazienti si baserebbe non tanto sulla presenza di depressione o di mania quanto della ricorrenza o meno degli episodi depressivi (3 episodi). La sua ipotesi non è stata considerata nel DSM-5 neppure per quanto riguarda gli episodi misti.



La complessa diagnosi di depressione mista

Nel DSM-5 per la diagnosi di stato misto non viene più richiesta la totale coesistenza di mania e di depressione, ma viene proposta la possibilità di utilizzare delle caratteristiche miste da applicare sia alla depressione che a mania e all'ipomania.

La scelta dei criteri diagnostici per poter applicare le caratteristiche miste ai pazienti si è orientata però sui sintomi non *overlapping*, complicando quindi il processo diagnostico e addirittura mettendo in dubbio l'esistenza stessa della depressione mista. Ad esempio, nel paziente depresso è molto difficile osservare i sintomi scelti (Figura 2).

Lo stato misto rappresenta un momento del DB di difficile diagnosi e di ancor più complesso trattamento: la diagnosi dipende dalla familiarità del clinico con questa sintomatologia e con alcuni nuovi strumenti diagnostici.

È importante che il clinico conosca la possibilità che il proprio paziente soffra di depressione o di mania con caratteristiche miste. Oggi l'impostazione clinica attuale basata sul DSM-5 non permette di riconoscere questi quadri e quindi in un certo senso si perde l'abitudine ad ipotizzare la presenza di uno stato misto.

Nei pazienti bipolari 1 nella fase post maniacale può essere presente la depressione inibita, caratterizzata da anedonia, apatia, anergia, rallentamento psicomotorio. La depressione mista rappresenta un *continuum*: all'aumentare dei sintomi contropolari in un quadro depressivo, aumentano le caratteristiche della depressione mista (familiarità bipolare, risposta a stabilizzanti dell'umore e agli AD, temperamento ciclotimico ed ipertimico). In una visione dimensionale si può considerare nucleare la depressione inibita, vanno identificati quei pazienti nella fase depressiva post mania e con depressione e temperamento distimico.

I pazienti unipolari maniacali (UPM) non sono frequenti (< 10% in tutti i bipolari I), a volte presentano delle subdepressioni post-ma-

Fig. 2 DSM-5: le caratteristiche miste della mania

The mixed features specifier can apply to the current manic, hypomanic, or depressive episode in bipolar and depressive disorders:

Depressive episode, with mixed features:

A. Full criteria are met for a depressive episode, and at least three of the following manic/hypomanic symptoms are present during the majority of days of the current or most recent episode of depression:

1. Elevated, expansive mood
2. Inflated self esteem or grandiosity
3. More talkative than usual or pressure to keep talking
4. Flight of ideas or subjective experience that thoughts are racing
5. Increase in energy or goal-directed activity
6. Increased or excessive involvement in activities that have a high potential for painful consequences
7. Decreased need for sleep

nie (astenia, anergia, apatia) in seguito all'episodio maniacale e spesso vengono scambiati per pazienti psicotici, in quanto presentano manie con importanti sintomi psicotici. Anche in questi pazienti esiste una importante problematica nel rapporto tra endogenicità e reattività: questi soggetti hanno manie e sintomi psicotici e vengono trattati con antipsicotici, anche a lungo rilascio, ottenendo la cura della mania ma non della depressione, che viene interpretata come sintomatologia negativa della psicosi.

La diagnosi di mania mista

Per quanto riguarda la mania mista il DSM-5 ha scelto come criteri diagnostici i sintomi depressivi non *overlapping*: per poter diagnosticare la mania o l'ipomania mista il paziente deve presentare un quadro con umore depresso, anedonia, rallentamento psicomotorio, faticabilità, sentimenti di mancanza di speranza, pensieri di morte o idee di suicidio.

Queste caratteristiche possono essere presenti in un paziente maniacale, ma il DB è un disturbo complesso, alla cui base vi sono l'eccitamento ed una condizione di importante sofferenza (Figura 3).

La semplificazione operata nel DSM-5 non trova riscontri dal punto di vista clinico, ma può essere utilizzata come riferimento per la terapia farmacologica. Secondo le linee guida di Stahl sulla depressione mista, lo stato misto si trova alla congiunzione delle due dimensioni (depressione e mania), mentre nella realtà clinica dovrebbe trovarsi nella posizione estrema rispetto alla mania (Figura 4)(5).

Fig. 3 DSM 5: le caratteristiche miste della depressione

Mixed features

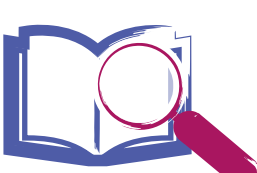
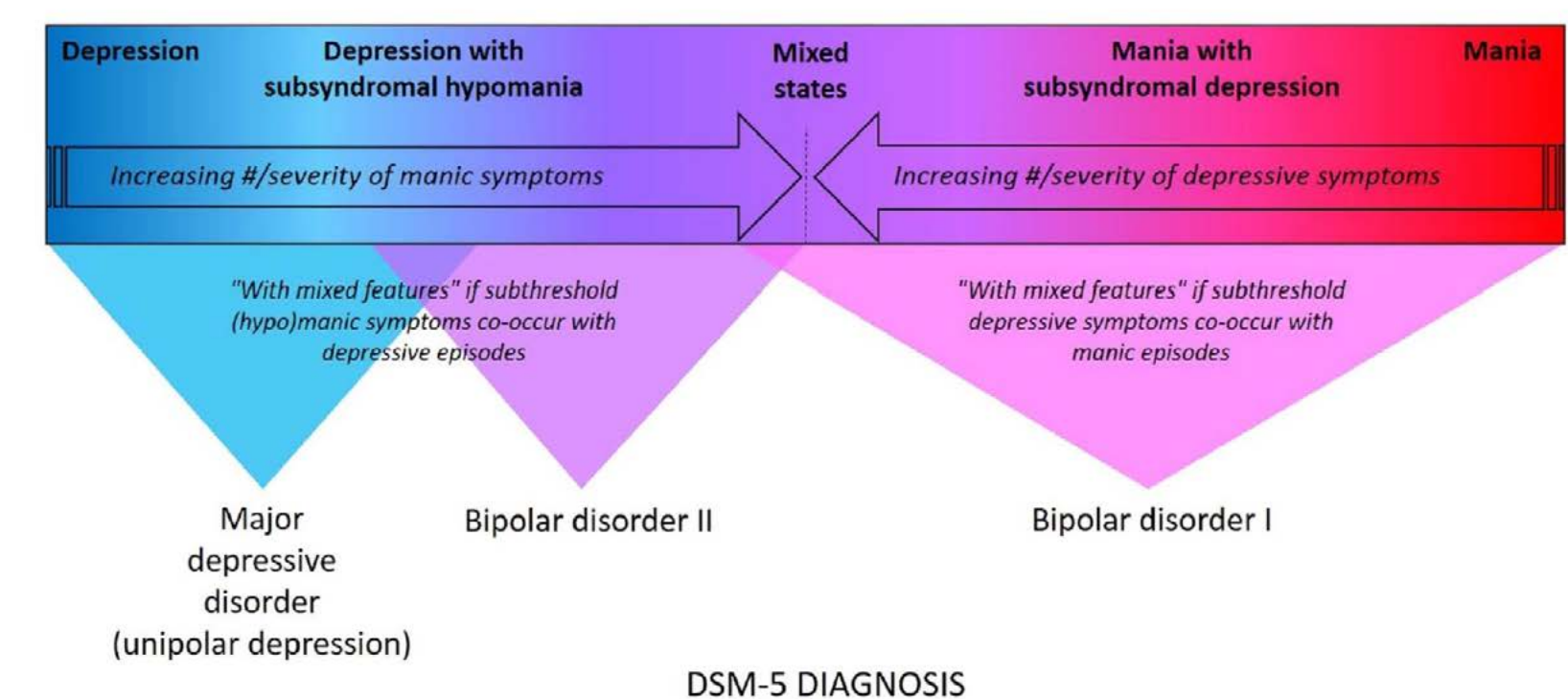
The mixed features specifier can apply to the current manic, hypomanic, or depressive episode in bipolar and depressive disorders:

Mania/hypomania, with mixed features:

A. Full criteria are met for a depressive episode, and at least three of the following manic/hypomanic symptoms are present during the majority of days of the current or most recent episode of depression:

1. Depressed mood
2. Anhedonia
3. Psychomotor retardation
4. Fatigue
5. Feeling of worthlessness
6. Recurrent thoughts of death or suicidal ideations/actions

Fig. 4 Lo spettro dei disturbi dell'umore e la diagnosi secondo il DSM-5



L'approccio farmacologico

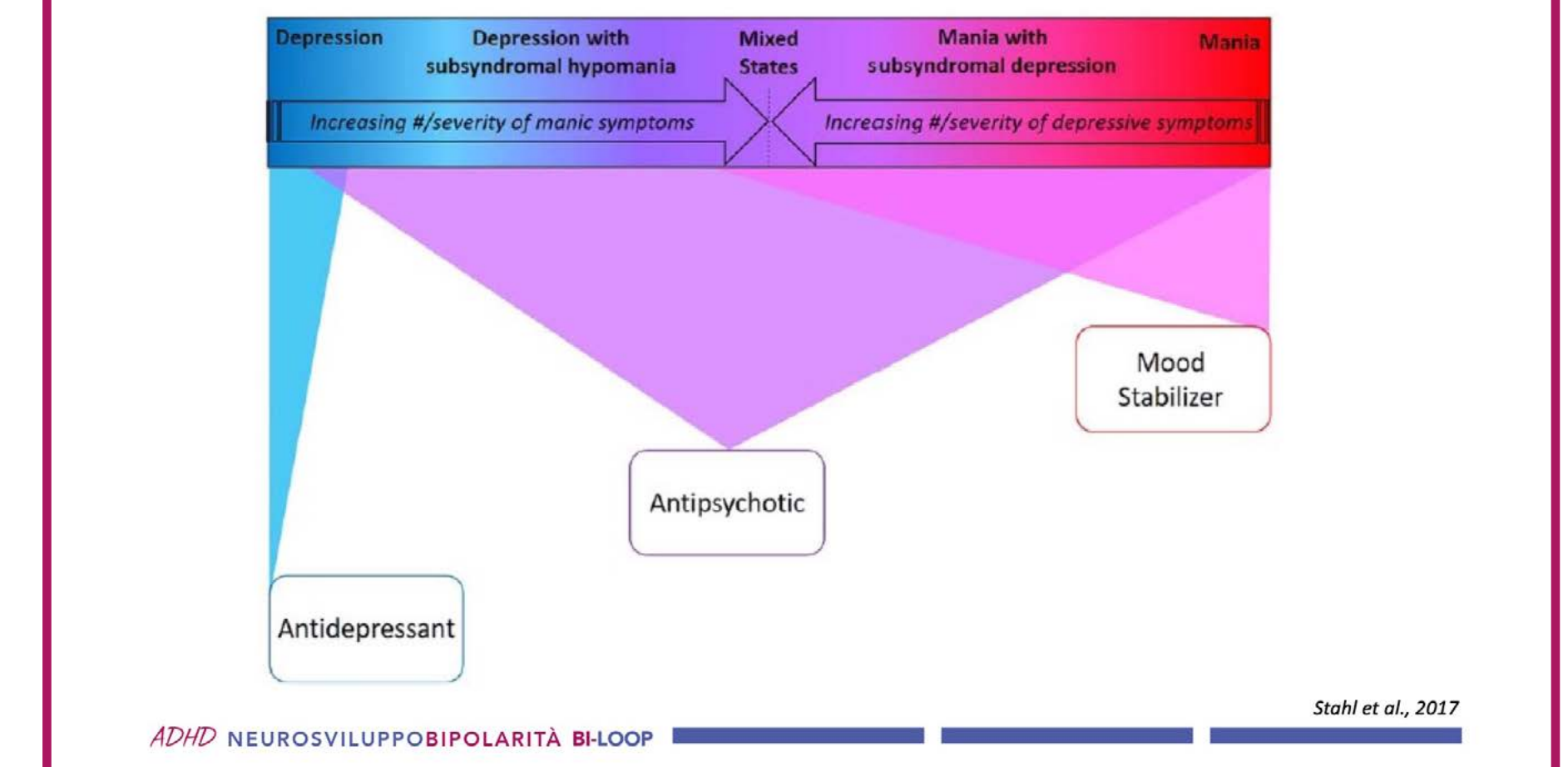
L'approccio farmacologico non dovrebbe seguire una impostazione dicotomica (depressione vs mania): gli stati misti rimangono difficili da curare e la semplificazione farmacologica complica la gestione di questi pazienti. E' possibile utilizzare gli antidepressivi (AD), in modo da gestire il quadro depressivo: lo stabilizzante dell'umore è indicato soprattutto negli stati depressivi ricorrenti, a causa di un maggior rischio di suicidio. Anche valproato può essere utilizzato come stabilizzante dell'umore nei quadri bipolari o affettivi con stati misti (Figura 5).

Gli stati misti nei soggetti con ADHD sono frequenti più che nelle manie pure, essendo le manie miste più frequenti negli adolescenti, nel breve-medio termine, durante il periodo del neurosviluppo.

L'evoluzione successiva dipende dal sistema nervoso dell'individuo: se rimane una forte endoreattività, la manifestazione di sintomi misti o episodi misti è frequente. L'uso di sostanze stimolanti come la cocaina crea stati misti in cui il sintomo predominante è la disforia. Per quanto riguarda l'uso di alcol, il rischio di stato misto è maggiore durante i periodi di astinenza, con aspetti depressivo-ansiosi di base, tensione, agitazione, angoscia che aumentano il *craving* per le sostanze.

Gli indicatori relativi alla mancata risposta al trattamento sono sufficienti ad indicare la presenza di uno stato misto: i pazienti con depressione mista in terapia con antidepressivi peggiorano dalla prima somministrazione, in seguito all'attivazione farmacologica della disforia.

Fig. 5 Raccomandazioni terapeutiche per la monoterapia di prima linea dello spettro bipolare



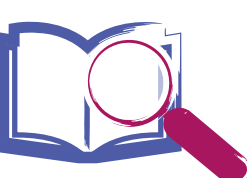
Bibliografia

Implicazioni cliniche

1. **Kooij S et al.** European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The Euro-pean Network Adult ADHD. BMC Psychiatry 2010;10:67.
2. **Biederman J, Faraone SV.** Attention-deficit hyperactivity disorder. The Lancet Seminar 2005; 366: 237-248.
3. **Michielsen M et al.** Prevalence of attention-deficit hyperactivity disorder in older adults in The Ne-therlands Br J Psychiatry. 2012;201(4):298-305).
4. **Faraone SV.** The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? World Psychiatry. 2003;2(2):104-13.
5. **Fayyad J et al.** The descriptive epidemiology of DSM-IV Adult ADHD in the World Health Organiza-tion World Mental Health Surveys. Atten Defic Hyperact Disord. 2017;9(1):47-65.
6. **Shaw P et al.** Emotion Dysregulation in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Am J Psychiatry 2014;171:276-293.
7. **Biederman J et al.** Adult outcome of attention-deficit/hyperactivity disorder: a controlled 16-year follow-up study. J Clin Psychiatry. 2012;73(7):941-50.
8. **Asherson.** 1st European Network Adult ADHD Conference. London, 2011.
9. **Faraone SV** The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. Psychol Med. 2006;36(2):159-65.
10. **Van Hulzen KEJ et al.** Genetic Overlap Between Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Bipo-lar Disorder: Evidence From Genome-wide Association Study Meta-analysis, J Biol Psyc 2017; 82 (9): 634-641.
11. **Manchia M et al.** Clinical correlates of age at onset distribution in bipolar disorder: a comparison between diagnostic subgroups. Int J Bipolar Disord. 2017; 5: 28.
12. **Kooij SJJ et al.** Distinguishing comorbidity and successful management of adult ADHD, J Atten Di-sord. 2012;16(5 Suppl):3S-19S.
13. **Asherson P et al.** Differential diagnosis, comorbidity, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in relation to bipolar disorder or borderline personality disorder in adults. Curr Med Res Opin. 2014;30(8):1657-72.
14. **Kessler RC et al.** The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. Am J Psychiatry. 2006;163(4):716-23.
15. **Nierenber AA et al.** Clinical and Diagnostic Implications of Lifetime Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Comorbidity in Adults with Bipolar Disorder: Data from the First 1000 STEP-BD Participants. BIOL PSYCHIATRY 2005;57:1467-1473.
16. **Perugi G et al.** Attention Deficit/Hyperactivity Disorder symptoms in Italian bipolar adult patients: A preliminary report. J Affect Disord. 2012 Dec 22.

Uso di sostanze: le cause, le ragioni, i risvolti terapeutici

1. **Kessler RC et al.** The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey. Psychol Med. 1997;27(5):1079-89.
2. **Grant BF et al.** Prevalence, correlates, and comorbidity of bipolar I disorder and axis I and II disorders: results from the National epidemiologic survey on alcohol and related conditions. J Clin Psychiatry 2005; 66: 1205-15.
3. **Regier DA et al.** Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. JAMA The Journal of the American Medical Association 1990; 264(19):2511-2518.
4. **Minnai GP et al.** Secular trends in first hospitalizations for major mood disorders with comorbid substance use. The International Journal of Neuropsychopharmacology 2006; 9(3):319-26.
5. **Wilens TE et al.** Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is Associated with Early Onset Substance Use Disorders The Journal of Nervous & Mental Disease. 1997: 185 (8): 475-482.
6. **Pallucchini A et al.** Substance use disorders in Adult ADHD: the role of emotional dysregulation and neurodevelopmental bipolarity. Int. J. Environ. Res. Public Health 2021; 18: 922.
7. **González-Pinto A et al.** Predictors of suicide in first-episode affective and nonaffective psychotic inpatients: five-year follow-up of patients from a catchment area in Vitoria, Spain. J Clin Psychiatry 2007; 242-247.
8. **González-Pinto A et al.** Suicidal risk in bipolar I disorder patients and adherence to long-term lithium treatment. Bipolar Disord. 2006 ;8(5 Pt 2):618-24.
9. **Strakowski SM et al.** Effects of co-occurring cannabis use disorders on the course of bipolar disorder after a first hospitalization for mania. Arch Gen Psychiatry 2007;64(1):57-64.
10. **Simon NM et al.** Pharmacotherapy for bipolar disorder and comorbid conditions: baseline data from STEP-BD. J Clin Psychopharmacol 2004;24:512-520.
11. **Salloum IM et al.** Efficacy of Valproate Maintenance in Patients With Bipolar Disorder and Alcoholism. Arch Gen Psychiatry 2005;62:37-45.



Traiettorie evolutive verso il disturbo bipolare: il ruolo dei disturbi d'ansia

1. **Rush AJ et al.** Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR*D Report. *Am J Psychiatry* 2006; 163:1905-1917.
2. **Hawton K et al.** Psychiatric disorders in patients presenting to hospital following self-harm: a systematic review. *J Affect Disord.* 2013;151(3):821-30.
3. **Simon NM et al.** Anxiety disorder comorbidity in bipolar disorder patients: data from the first 500 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry* 2004;161(12):2222-9.
4. **Schaffer A et al.** International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide: meta-analyses and meta-regression of correlates of suicide attempts and suicide deaths in bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 2015;17:1-16.
5. **Fava M et al.** Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry.* 2008;165(3):342-51.
6. **Swann AC et al.** Bipolar mixed states: an international society for bipolar disorders task force report of symptom structure, course of illness, and diagnosis. *Am J Psychiatry.* 2013 Jan;170(1):31-42.
7. **Tortorella A et al.** Mixed states: still a modern psychopathological syndrome? *Journal of Psychopathology* 2015;21:332-340.
8. **Stahl SM et al.** Guidelines for the recognition and management of mixed depression. *CNS Spectrum* 2017;22:200-219.
9. **Koukopoulos A, Sani G.** DSM-5 criteria for depression with mixed features: a farewell to mixed depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2013;129 (1): 4-16.
10. **Saha S et al.** Co-morbidity between mood and anxiety disorders: A systematic review and meta-analysis. *Depression and Anxiety.* 2020;1-21.
11. **Maina G et al.** Health-related quality of life in euthymic bipolar disorder patients: differences between bipolar I and II subtypes. *J Clin Psychiatry.* 2007;68(2):207.
12. **Pavlova B et al.** Lifetime prevalence of anxiety disorders in people with bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2015;2(8):710-717.
13. **Pavlova B et al.** Prevalence of current anxiety disorders in people with bipolar disorder during euthymia: a meta-analysis. *Psychol Med.* 2017;47(6):1107-1115.
14. **Eser HY et al.** Prevalence and Associated Features of Anxiety Disorder Comorbidity in Bipolar Disorder: A Meta-Analysis and Meta-Regression. *Study Front Psychiatry.* 2018; 27(9):229.
15. **Grant BF et al.** Prevalence, correlates, and comorbidity of bipolar I disorder and axis I and II disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(10):1205-15.
16. **Sala R et al.** Factors Associated With the Persistence and Onset of New Anxiety Disorders in Youth With Bipolar Spectrum Disorders. *J Clin Psychiatry* 2012;73(1):87-94.
17. **Buoli M et al.** Which factors delay treatment in bipolar disorder? A nationwide study focussed on duration of untreated illness. *Early Intervention in Psychiatry.* 15 October 2020 <https://doi.org/10.1111/eip.13051>.
18. **Rubino IA et al.** A Comparative Study of Axis I Antecedents before Age 18 of Unipolar Depression, Bipolar Disorder and Schizophrenia. *Psychopathology* 2009;42:325-332.
19. **Faedda GL et al.** Clinical risk factors for bipolar disorders: a systematic review of prospective studies. *J Affective Disorders* 2014;168:314-321.
20. **Duffy A, Carlson GA.** How does a Developmental Perspective inform us about the early Natural History of Bipolar Disorder? *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2013;22(1):6-12.
21. **Duffy A et al.** Early stages in the development of bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 2010;121:127-135.
22. **Raouna A et al.** Clinical staging model in offspring of parents with bipolar disorder. *Bipolar Disorders.* 2018;20:313-333.
23. **Duffy A et al.** The Emergent Course of Bipolar Disorder: Observations Over Two Decades From the Canadian High-Risk Offspring Cohort. *Am J Psychiatry* 2019;176:720-729.
24. **Duffy A et al.** The developmental trajectory of bipolar disorder. *Br J Psychiatry.* 2014;204(2):122-8.
25. **McAulay C et al.** Early intervention for bipolar disorder in adolescents: A psychosocial perspective. *Early Intervention in Psychiatry* 2017;1-6.
26. **Albert U et al.** Towards Italian guidelines for the pharmacological treatment of Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) in adults: a preliminary draft. *Evidence Based Psychiatric Care* 2019;5: 21-29.
27. **Schaffer A et al.** The CANMAT task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid anxiety disorders. *Annals of Clin Psychiatry* 2012;24(1):6-22.
28. **Vasquez GH et al.** Co-occurrence of anxiety and bipolar disorders: clinical and therapeutic overview. *Depress Anxiety.* 2014;31(3):196-206.
29. **Di Salvo G et al.** Aripiprazole Augmentation to Mood Stabilizers for Obsessive-Compulsive Symptoms in Bipolar Disorder. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(1): 9.
30. **Schaffer A.** The CANMAT task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid anxiety disorders. *Ann Clin Psychiatry.* 2012;24(1):6-22.

Rischio genetico e influenze culturali nello sviluppo dei disturbi della nutrizione e alimentazione: una prospettiva evolutivistica

1. **Tortorella A et al.** Melanocortin-4 receptor molecular scanning and pro-opiomelanocortin R236G variant screening in binge eating disorder. *Psychiatric Genetics*: September 2005 - Volume 15 - Issue 3 - p 161.
2. **Tortorella A et al.** The 3111T/C polymorphism of the CLOCK gene confers a predisposition to a lifetime lower body weight in patients with anorexia nervosa and bulimia nervosa: A preliminary study. *Am J Med Genet Part B* 144B:992-995.
3. **Monteleone P et al.** Investigation of CNR1 and FAAH endocannabinoid gene polymorphisms in bipolar disorder and major depression. *Pharmacological Research* 61 (2010) 400-404.
4. **Duncan L et al.** Significant Locus and Metabolic Genetic Correlations Revealed in Genome-Wide Association Study of Anorexia Nervosa. *Am J Psychiatry*. 2017;174(9):850-858.
5. **Watson HJ et al.** Genome-wide association study identifies eight risk loci and implicates metabo-psychiatric origins for anorexia nervosa. *Nat Genet*. 2019;51(8):1207-1214.
6. **Yilmaz Z, Hardaway A, Bulik C.** Genetics and epigenetics of eating disorders. *Adv Genom Genet*. 2015:131-150.
7. **Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium.** Genomic Relationships, Novel Loci, and Pleiotropic Mechanisms across Eight Psychiatric Disorders. *Cell*. 2019;179(7):1469-1482.
8. **Brustenghi F et al.** Eating Disorders: the Role of Childhood Trauma and the Emotion Dysregulation. *Psychiatr Danub*. 2019;31(Suppl 3):509-511.
9. **Brooks S et al.** Using the research domain criteria (RDoC) to conceptualize impulsivity and compulsivity in relation to addiction. *Prog Brain Res*. 2017;235:177-218.
10. **Szalavitz M.** A Genetic Link Between Anorexia and Autism? *Time* 2009.
11. **Treasure J.** Eating disorders. *Lancet* 2020; 395: 899.911.
12. **Westwood H et al.** Using the Autism-Spectrum Quotient to Measure Autistic Traits in Anorexia Nervosa: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Autism Dev Disord*. 2016;46(3):964.
13. **Gillbert C.** Are Autism and Anorexia Nervosa Related? *The British Journal of Psychiatry* 1983;142 (4): 428.
14. **Rhind C et al.** An examination of autism spectrum traits in adolescents with anorexia nervosa and their parents. *Molecular autism*. *Molecular Autism* 2014, 5:56.
15. **Tchanturia K et al.** Characteristics of autism spectrum disorder in anorexia nervosa: A naturalistic study in an inpatient treatment programme. *Autism*. 2019;23(1):123-130.
16. **Zucker NL et al.** Anorexia nervosa and autism spectrum disorders: guided investigation of social cognitive endophenotypes. *Psychological Bulletin* 2007;133(6):976-1006.

Il ruolo della psichiatria di precisione

1. **Fernandes BS et al.** The new field of 'precision psychiatry'. *BMC Medicine* 2017;15:80.
2. **McMahon FJ, Insel TR.** Pharmacogenomics and personalized medicine in neuropsychiatry. *Neuron* 2012;74:773-776).
3. **Hasler G, Wolf A.** Toward Stratified Treatments for Bipolar Disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25:283-294.
4. **Schumann G et al.** Stratified medicine for mental disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(1):5-50).
5. **Perugi G et al.** Personalized and precision medicine as informants for treatment management of bipolar disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2019;34(4):189-205.
6. **Geoffroy PA, Scott J.** Prodrome or risk syndrome: what's in a name? *Int J Bipolar Disord*. 2017;5:7.
7. **Berk M et al.** Staging in bipolar disorder: from theoretical framework to clinical utility. *World Psychiatry*. 2017;16(3):236-244.
8. **Van Meter AR et al.** The Bipolar Prodrome: Meta-Analysis of Symptom Prevalence Prior to Initial or Recurrent Mood Episodes *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2016;55(7):543-55.
9. **Perlis RH et al.** Long-term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD) *Biol Psychiatry*. *Biol Psychiatry*. 2004; 1;55(9):875-81.
10. **Weintraub MJ et al.** Classifying Mood Symptom Trajectories in Adolescents With Bipolar Disorder. euthymic, recovery *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2020;59(3):381-390.
11. **Hartmann JA et al.** At-risk studies and clinical antecedents of psychosis, bipolar disorder and depression: a scoping review in the context of clinical staging. *Psychol Med*. 2019;49(2):177-189.
12. **Duff A et al.** Toward a Comprehensive Clinical Staging Model for Bipolar Disorder: Integrating the Evidence. *Can J Psychiatry*. 2014; 59(12): 659-666.
13. **Grof P et al.** Lithium response across generations. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 06 October 2009 <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01454.x>2009.
14. **Berk M et al.** Early intervention in bipolar disorders: opportunities and pitfalls. *Med J Aust* 2007;187(S7):S11-4.
15. **Schneck CD et al.** A Pharmacologic Algorithm for Youth Who Are at High Risk for Bipolar Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017; 27(9): 796-805.

Stati misti tra caratteristiche endogene e scatenamenti esogeni

1. **Kraepelin E.** Psychiatrie, V Auflage. Ein Lehrbuch für studierende und artze. Leipzig: Barth 1896.
2. **Schneider K et al.** Klinische Psychopathologie. Stuttgart. Georg Thieme. 1946.
3. **American Psychiatric Association (APA).** Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5) - 5th edn. Washington, DC: American Psychiatric Association 2013.
4. **Goodwin F, Redfield Jamison K.** Manic-Depressive Illness- Bipolar Disorders and Recurrent Depression. Second Edition. 2017.
5. **Stahl MS.** Guidelines for the recognition and management of mixed depression. CNS Spectr. 2017;22(2):203-219.

CLINICAL PRACTICE - anno XVIII - giugno 2021
Bimestrale di attualità in Medicina
Direttore Responsabile: Monica Luciani
Redazione: Anna Invernizzi
Supervisione a cura di: Giulio Perugi, Alfonso Tortorella

Impaginazione: Effetti Srl
Direzione, redazione, amministrazione: Via G.B. Giorgini 16 - 20151 Milano
Tel.02/3343281

Pubblicazione registrata al Tribunale di Milano n.785 del 23-12-2003.
Clinical Practice è edito da Effetti srl

© 2021 Effetti Srl
Via G.B. Giorgini 16 - 20151 Milano
Tutti i diritti di riproduzione, traduzione e adattamento parziale o totale, con qualunque mezzo, sono riservati

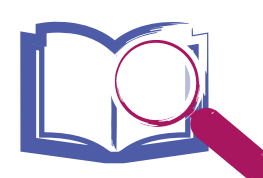
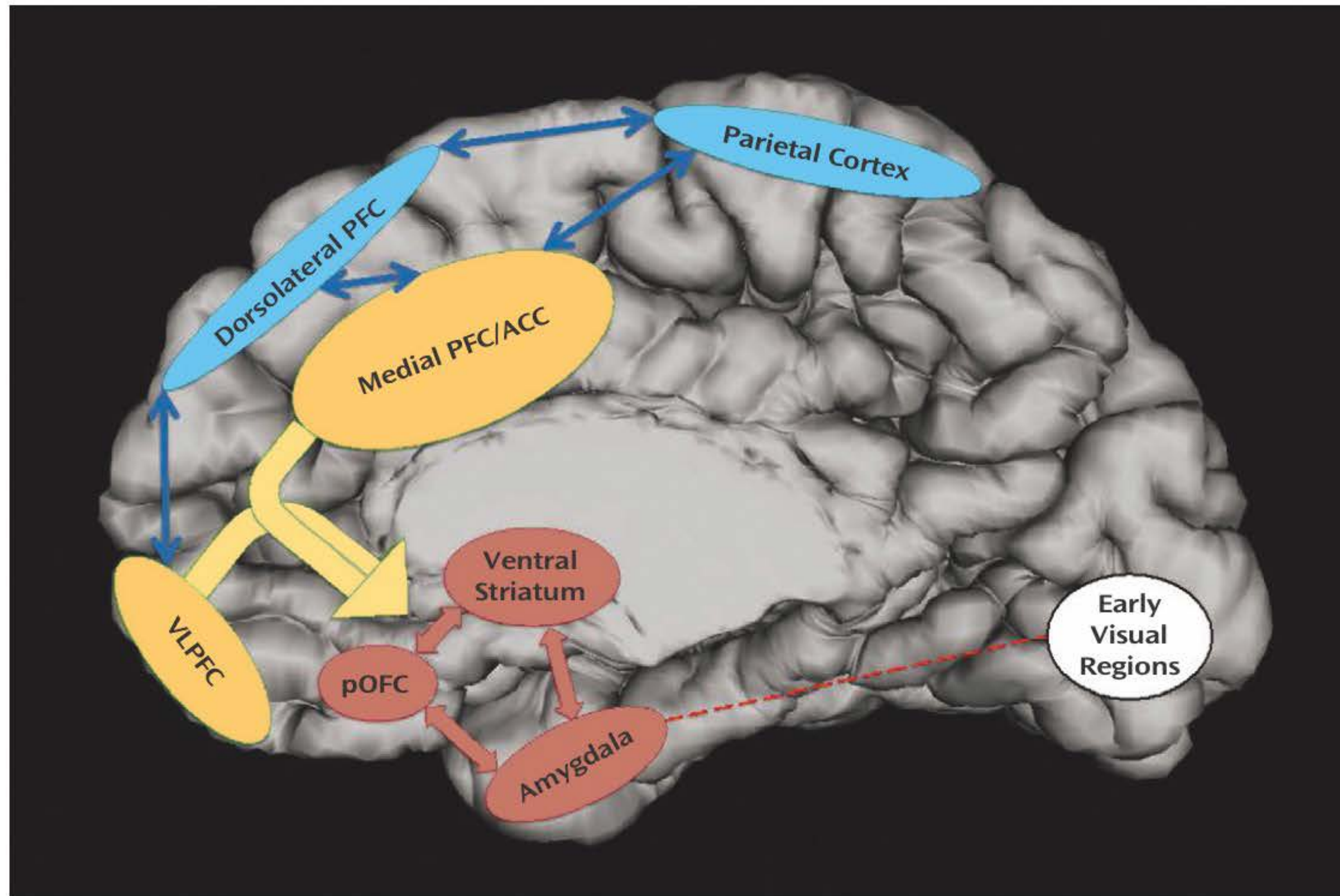




Fig. 1 ADHD: ritardo di sviluppo delle aree cerebrali



Reward processing

Emotional Regulation

Executive Functions

Shaw et al. 2014

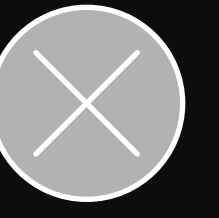
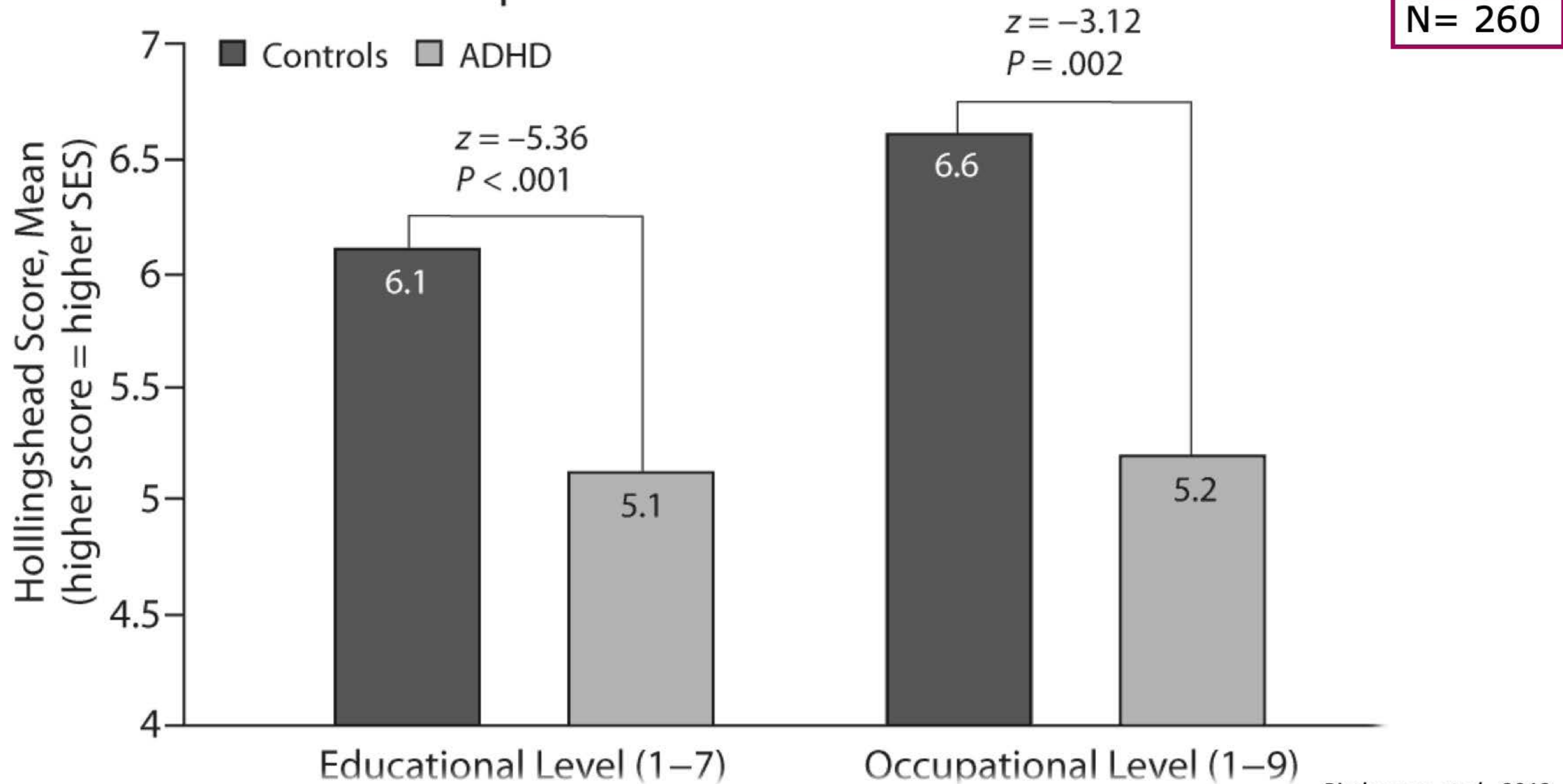


Fig. 2 ADHD dell'Adulto vs controlli sani: follow up di 16 anni

D. Educational and Occupational Level^a



N = 260

Biederman et al., 2012

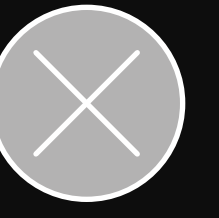
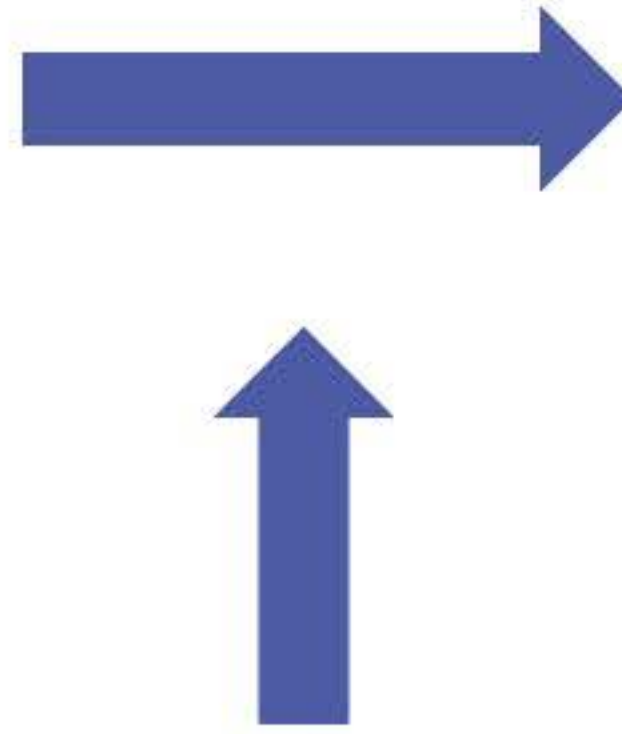


Fig. 3 ADHD come fattore di rischio per lo sviluppo di disturbi associati che si verificano più tardi nella vita

Modello di rischio

Adulto
con ADHD



- Comportamento antisociale
- Dipendenza
- Depressione/bassa autostima
- Ansia
- **Disturbo bipolare**

Rischi ambientali e genetici:
(Maltrattamento / COMT* Genotipo)

*Catechol-O-methyl transferase

Asherson. 1st European Network Adult ADHD Conference. London, 2011.

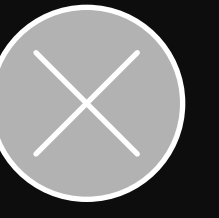
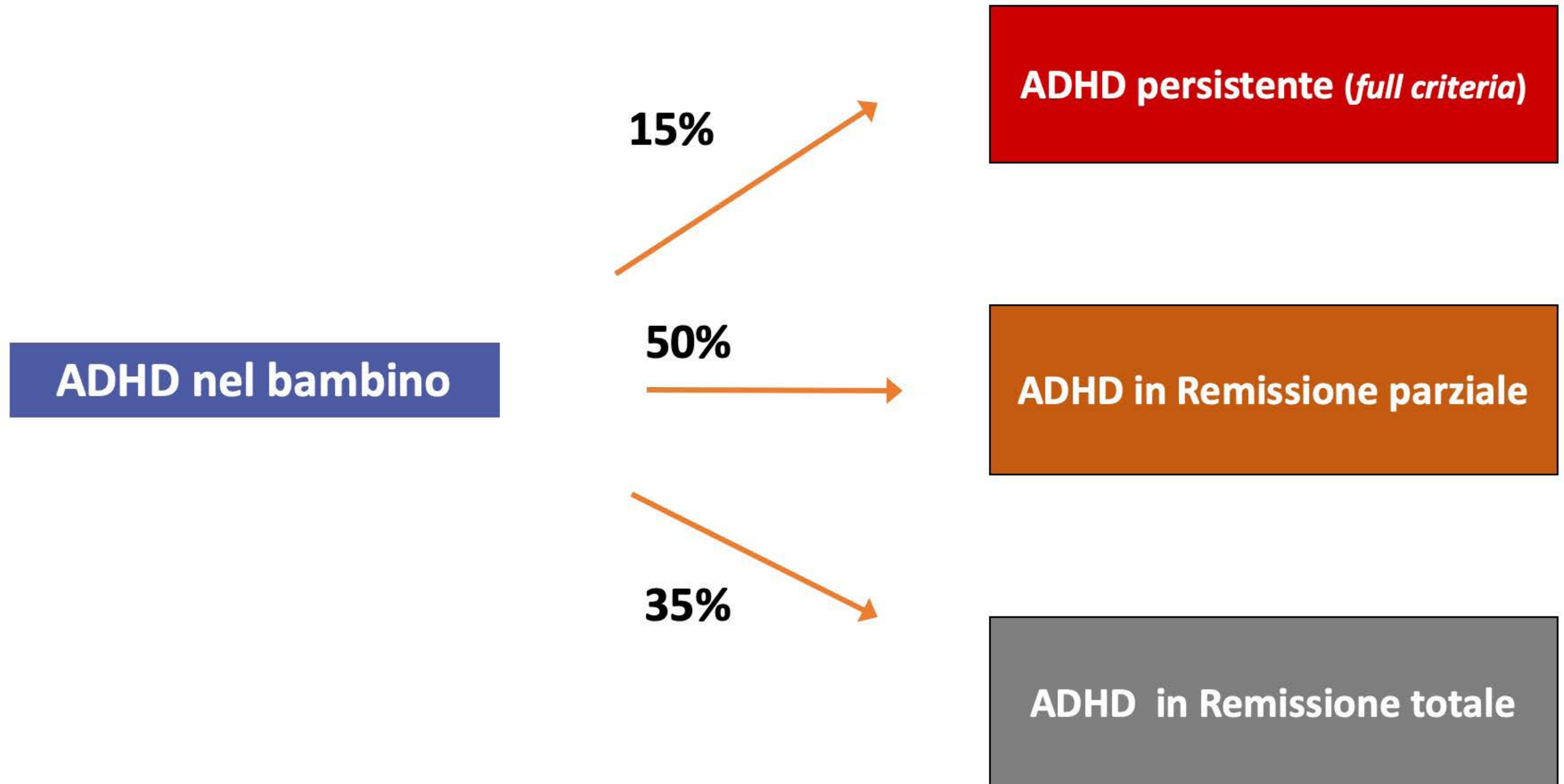


Fig. 4 ADHD e traiettorie evolutive: metanalisi di studi longitudinali



Faraone et al., 2006

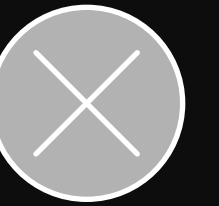
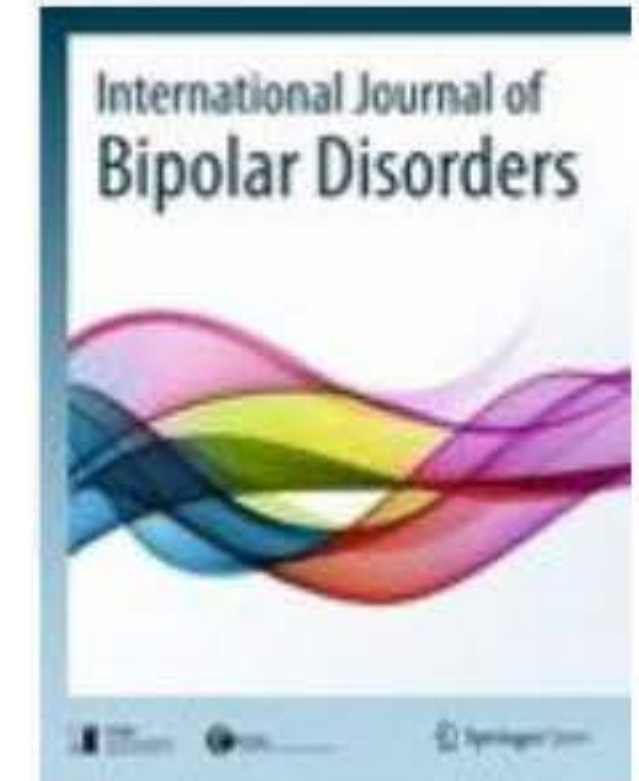
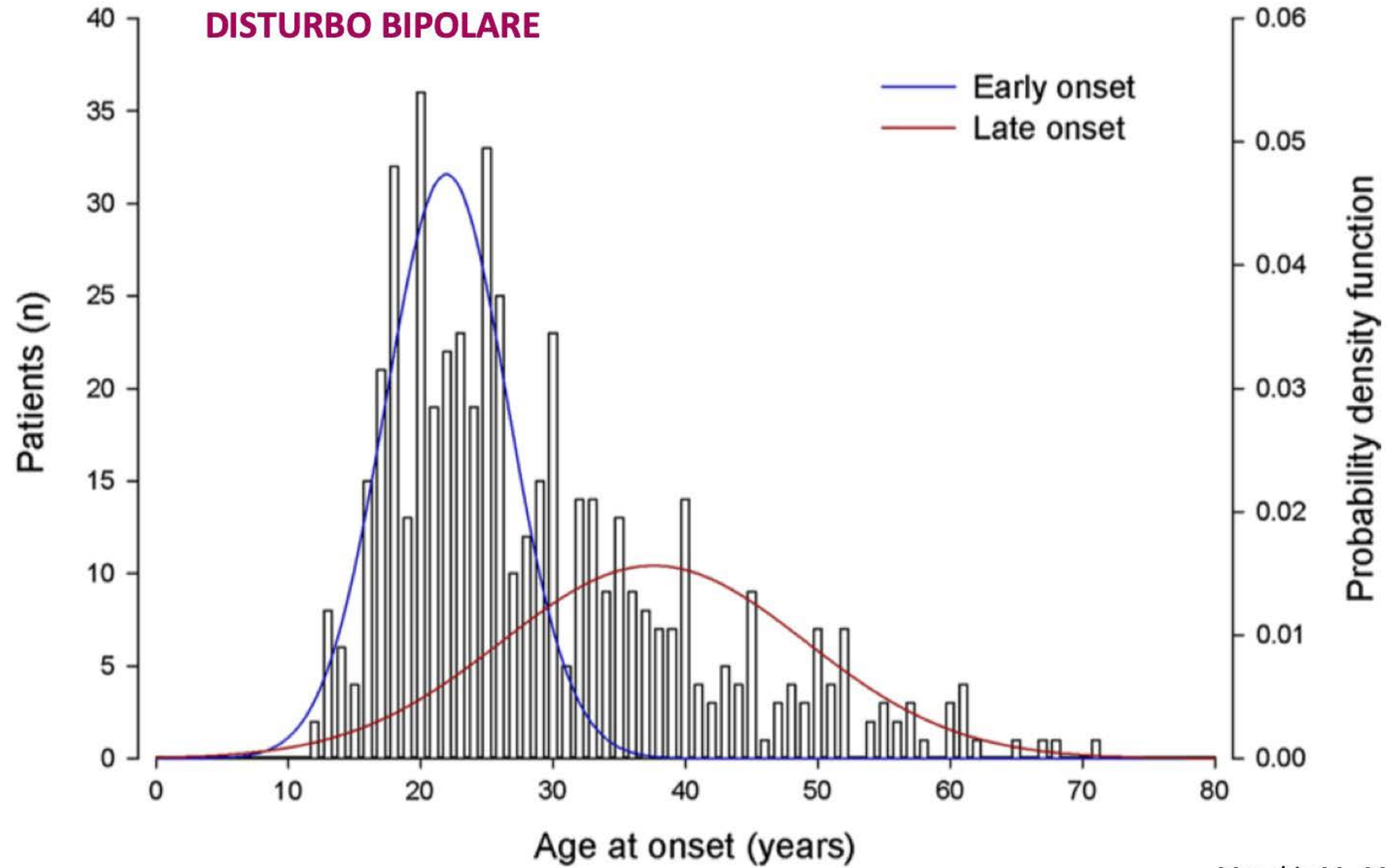


Fig. 5 Età all'esordio del disturbo bipolare

N: 515



Manchia M., Maina G. et al. 2017

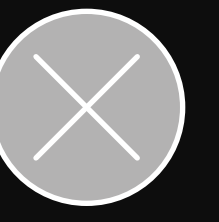
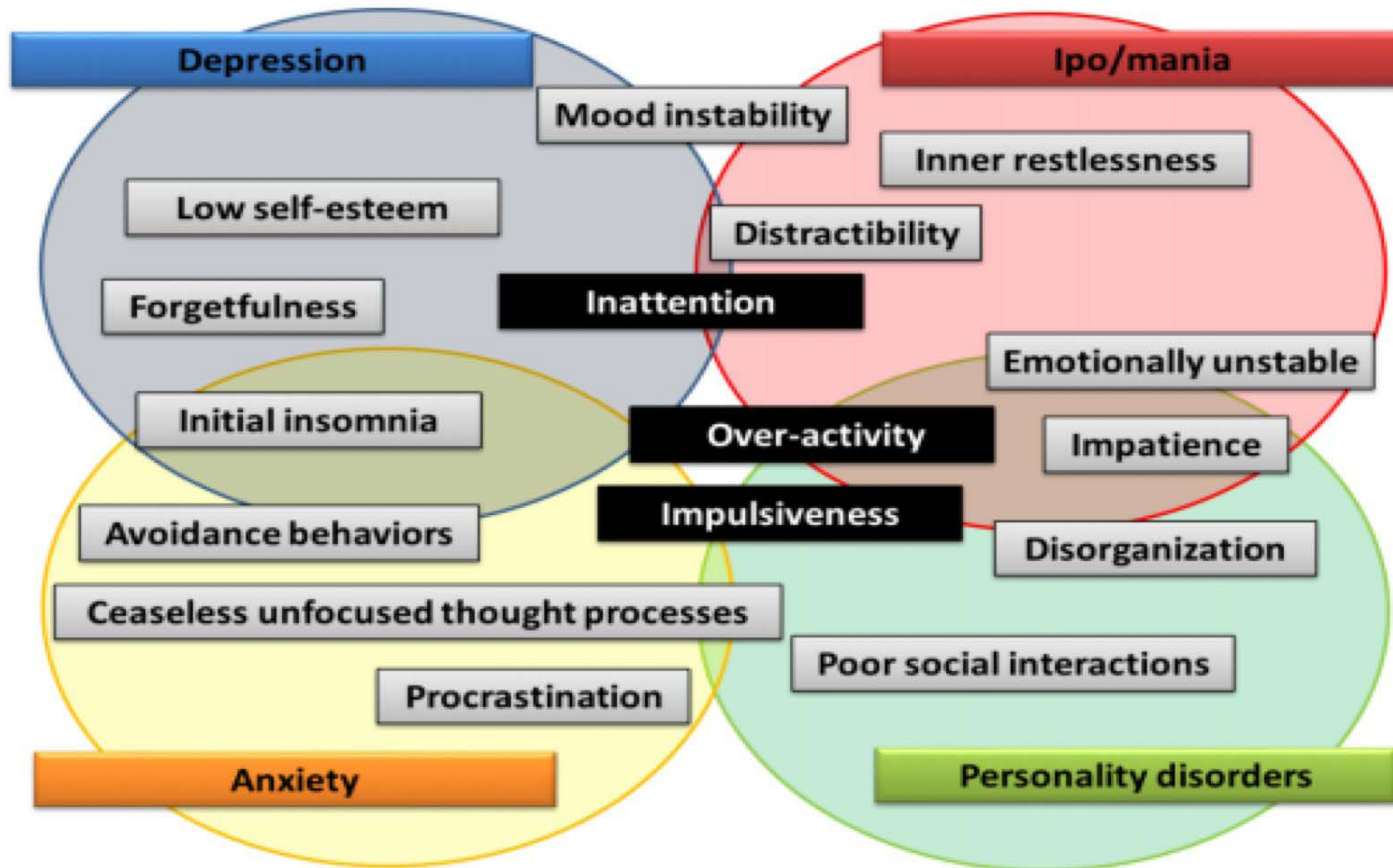


Fig. 6 Sovrapposizione di sintomi tra ADHD e depressione



Kooij et al. 2012

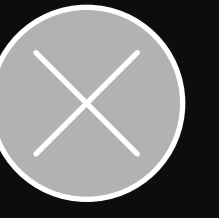


Fig. 7 Diagnosi differenziale tra ADHD e DB

ADHD	BD
Childhood or early adolescent <u>onset</u>	Adolescent/adult onset
Trait-like, no change from pre-morbid state	Episodic <u>course</u> , change from pre-morbid state
May be excitable, but not grandiose/elated	Grandiosity/elated
Reports being unable to <u>function</u>	Reports high level function, not reflecting behavior
Chronic low self-esteem	Episodes of depression
Usually possesses <u>insight</u>	Tends to lack of insight
Difficulty getting off to <u>sleep</u>	Reduced need for sleep
Complains of being unable to concentrate/focus	Subjective sense of sharpened mental abilities
Restless (fidgety, difficult being still)	Marked overactivity and agitation

Asherson et al., 2014, Current Medical Research and Opinion

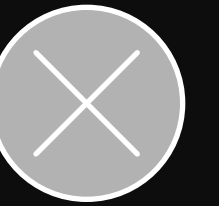
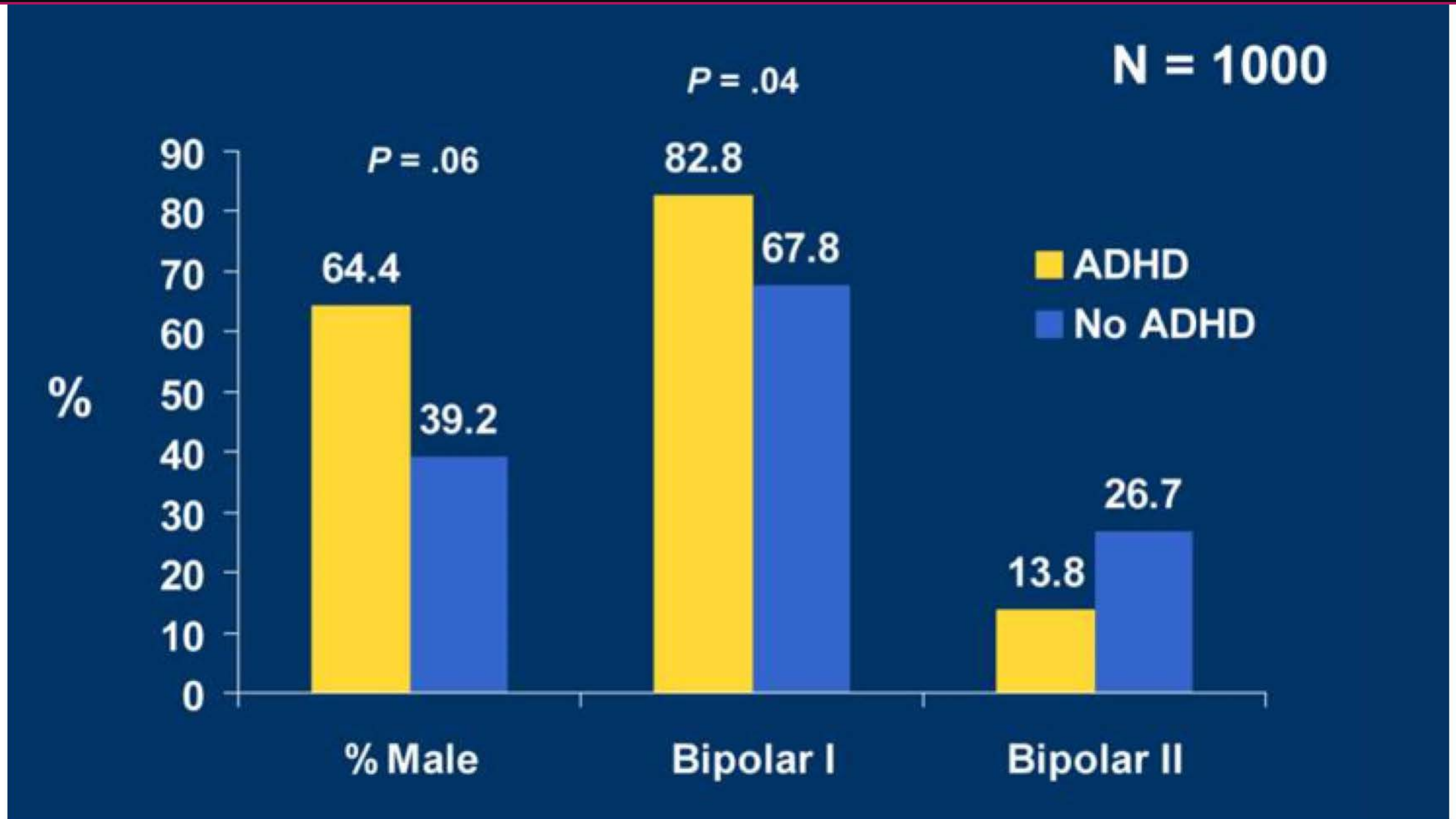


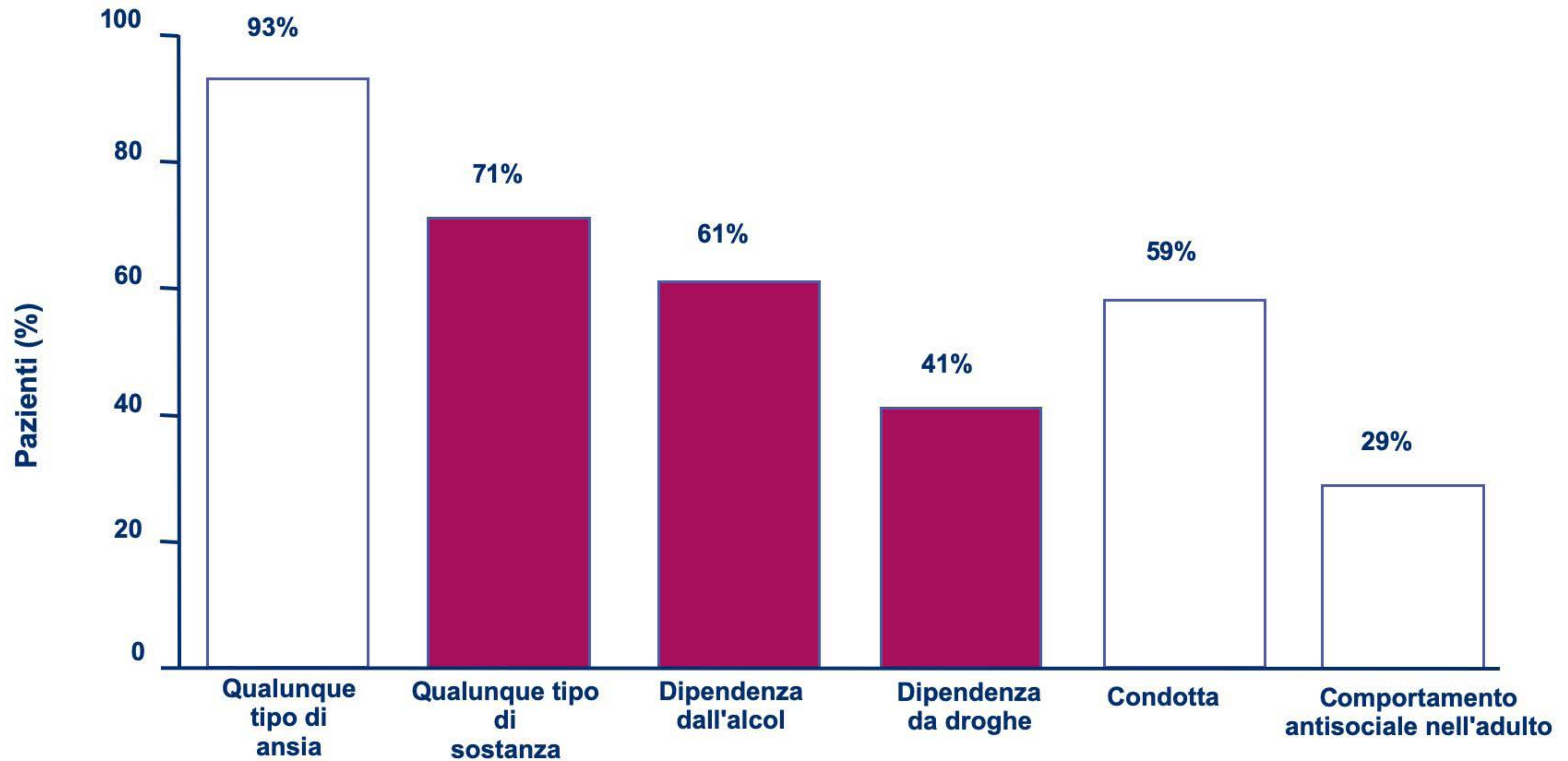
Fig. 8 Comorbidità ADHD-DB



Kessler et al. Am J Psychiatry, 2006



Fig. 1 Comorbidità psichiatriche nel disturbo bipolare



Kessler RC, et al. *Psychol Med* 1997; 27:1079-1089

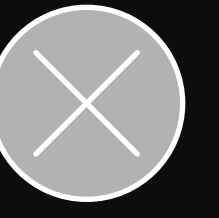


Fig. 2 Doppia diagnosi: un trend in costante aumento

Secular trends in substance-use and mood disorders 321

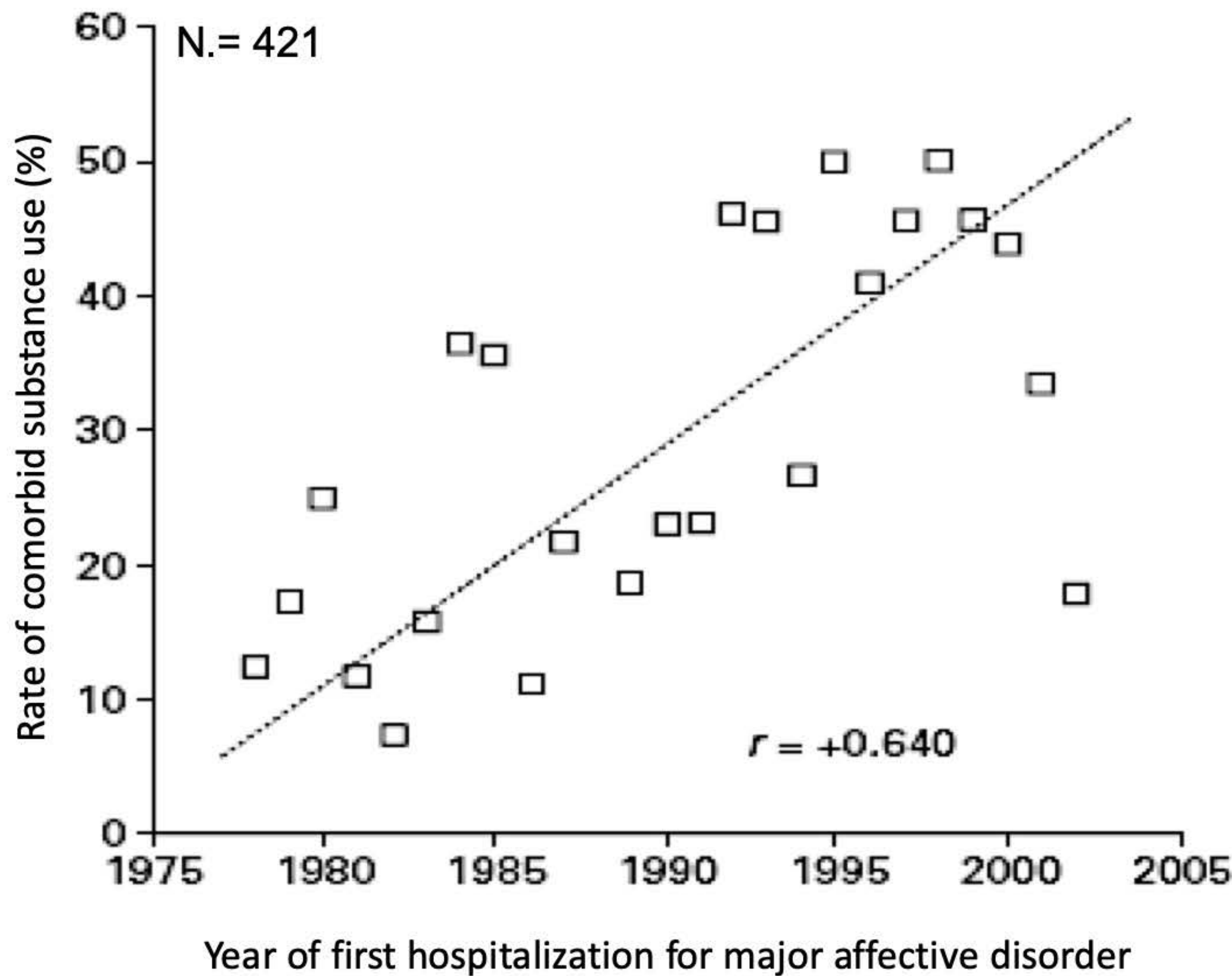


Figure 1. Proportion of patients with a DSM-IV substance use disorder comorbid with a major affective disorder vs. year of first lifetime hospitalization (1978-2002). The correlation is highly significant ($r=+0.640$, $p=0.0007$)

Minnai et al., 2006

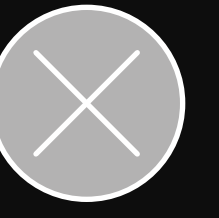
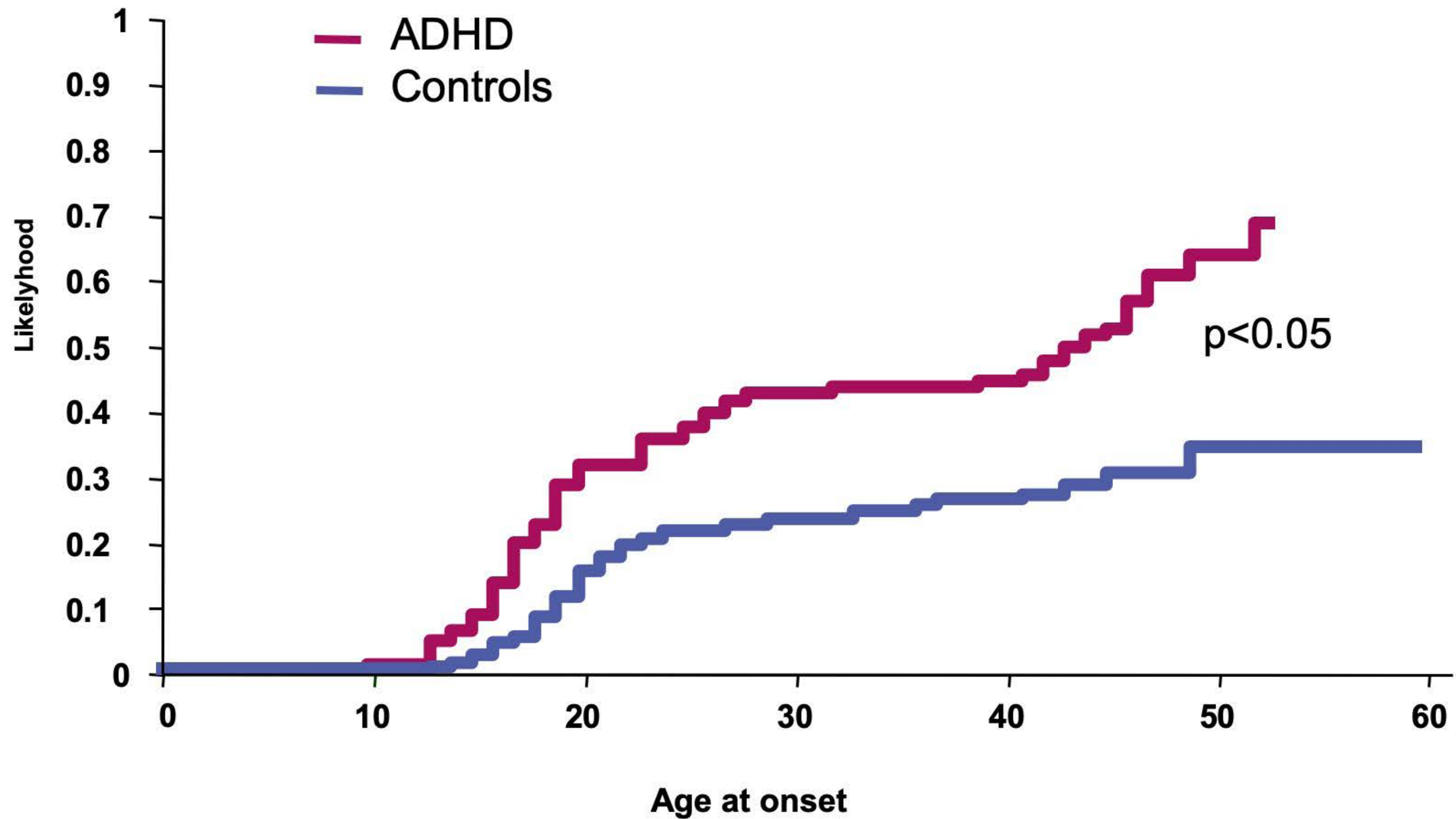


Fig. 3 DUS, età di esordio nell'ADHD rispetto ai controlli



Wilens 1997

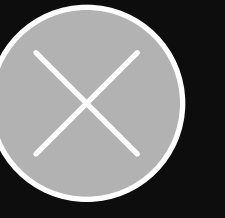


Fig. 4 Ragioni della comorbidità tra disturbo bipolare e abuso di sostanze

- Diatesi genetica
- Diatesi genetica con un mediatore comune (ansia)
- Meccanismi neurobiologici comuni (dopamina, ecc.)
- Sovrapposizione di criteri diagnostici
- Automedicazione
- Effetti collaterali del trattamento
- Induzione della mania o della depressione attraverso l'uso di sostanze
- **Mania e ipomania**



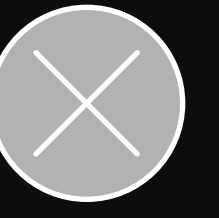


Fig. 5 **Predittori di suicidio in pazienti al primo episodio psicotico**

- Le caratteristiche associate ai tentativi di suicidio sono state valutate per 5 anni

Tentativi di suicidio	valore p	OR	intervallo di confidenza del 95%	
			Inferiore	Superiore
Uomo	ns	0,857	0,129	5,674
Precedenti tentativi di suicidio	ns	5,236	0,660	41,527
Abuso di alcol	ns	1,307	0,225	7,606
Abuso di tabacco	ns	0,229	0,032	1,654
Abuso di cannabis	ns	0,532	0,063	4,463
Abuso di stimolanti	<0,05	7,239	1,412	37,107
Età	<0,05	0,884	0,790	0,989

González-Pinto A, et al. *J Clin Psychiatry* 2007;242-247

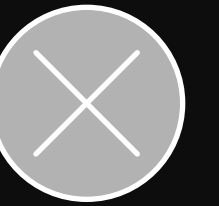
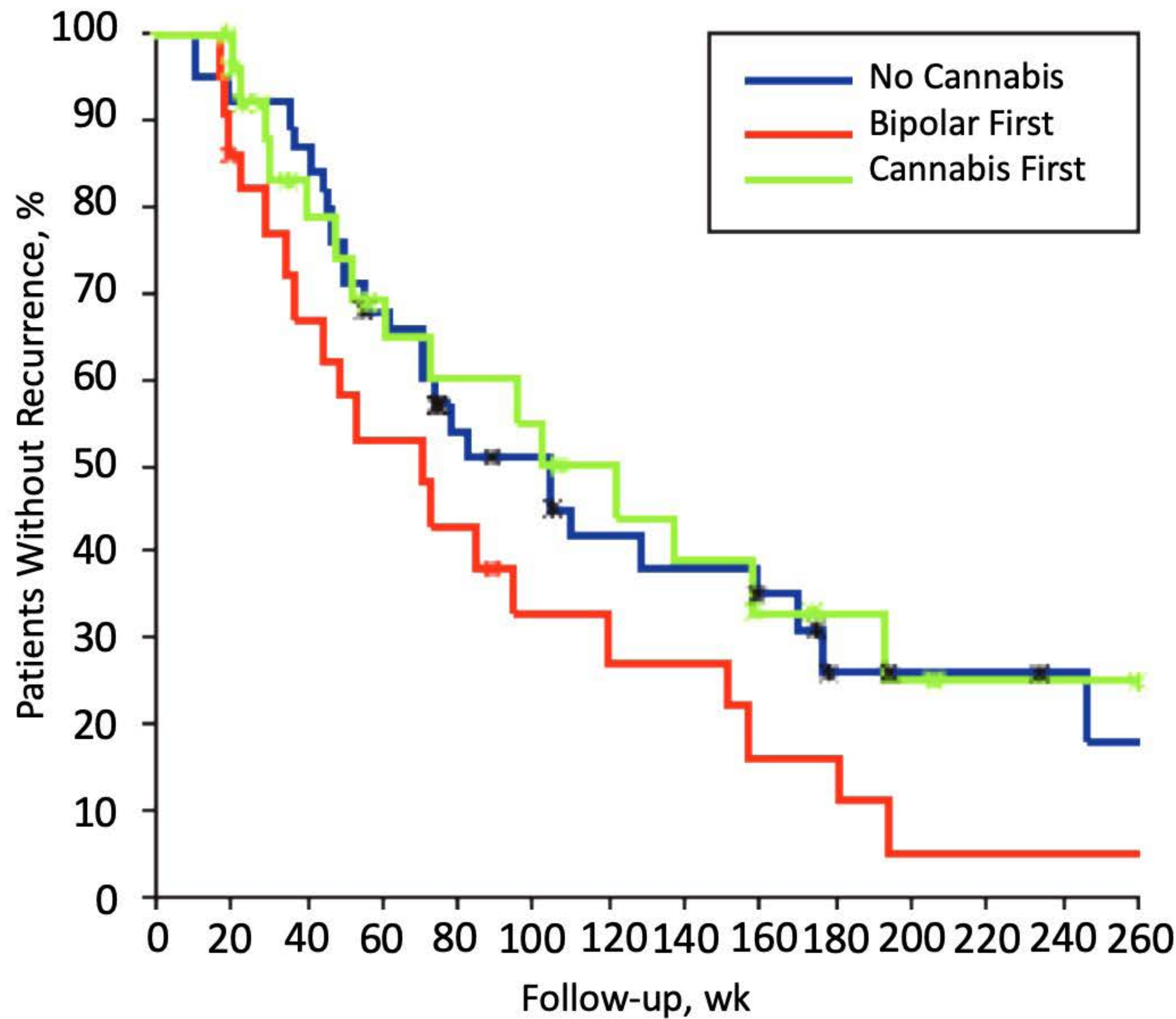


Fig. 6 **Uso di cannabis e decorso del disturbo bipolare**



**Ricorrenza
della sintomatologia
affettiva dopo
il primo episodio
maniacale**

Riprodotta per gentile concessione di:
Strakowski SM, et al. Arch Gen Psychiatry 2007;64:57-64

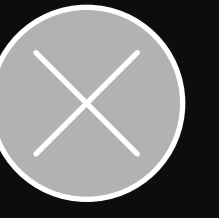
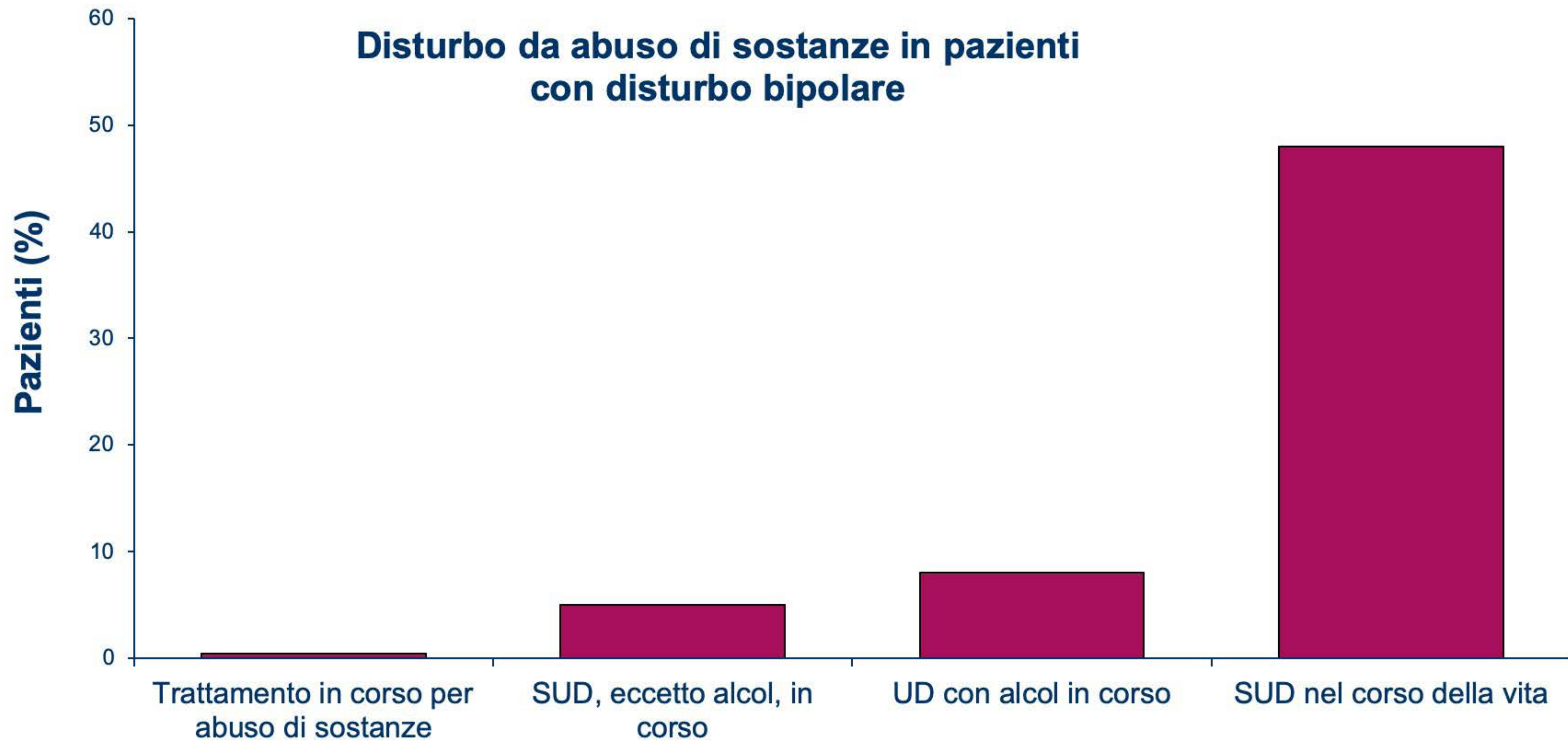


Fig. 7 Farmacoterapia e comorbidità tra DUS e DB



SUD: disturbo da uso di sostanze; UD: disturbo da uso

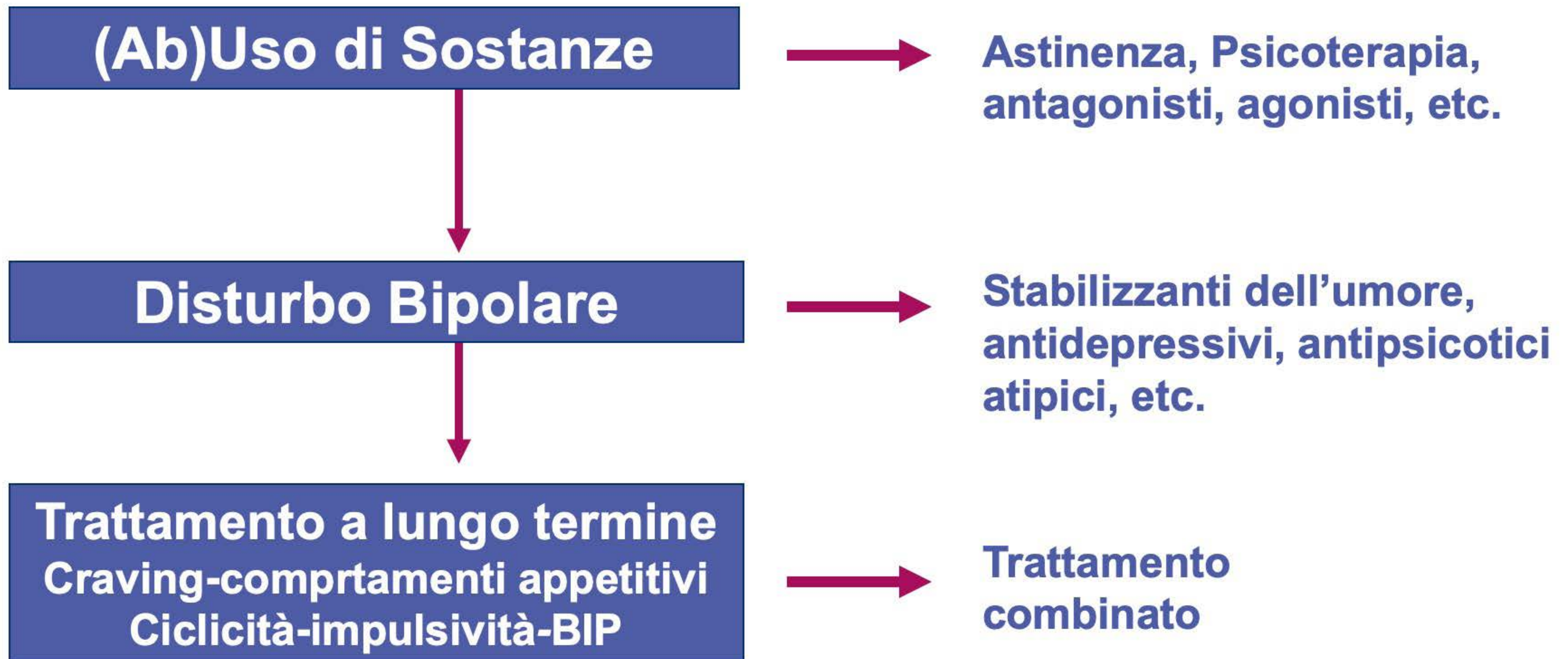
Simon NM, et al. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:512-520





Fig. 8 Implicazioni terapeutiche dus e DB

Approccio gerarchico



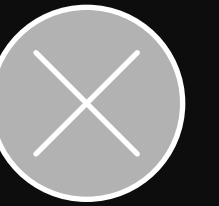
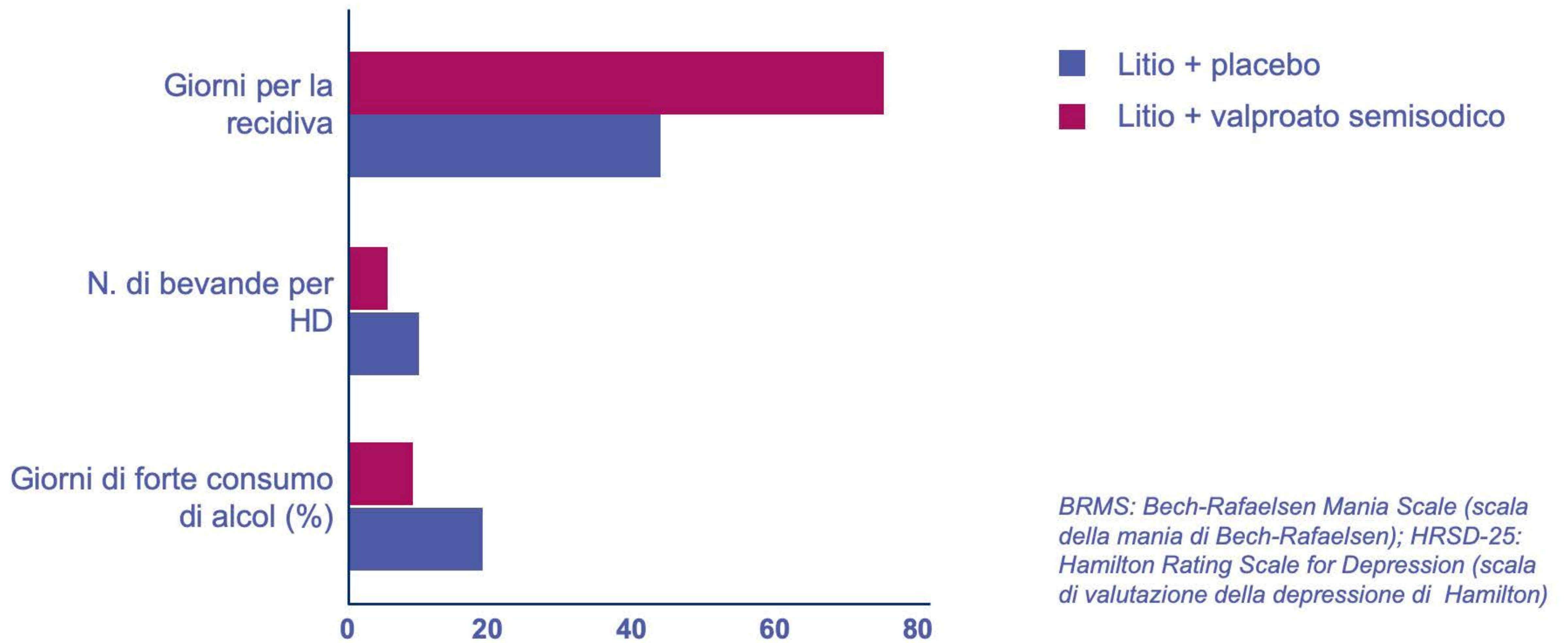


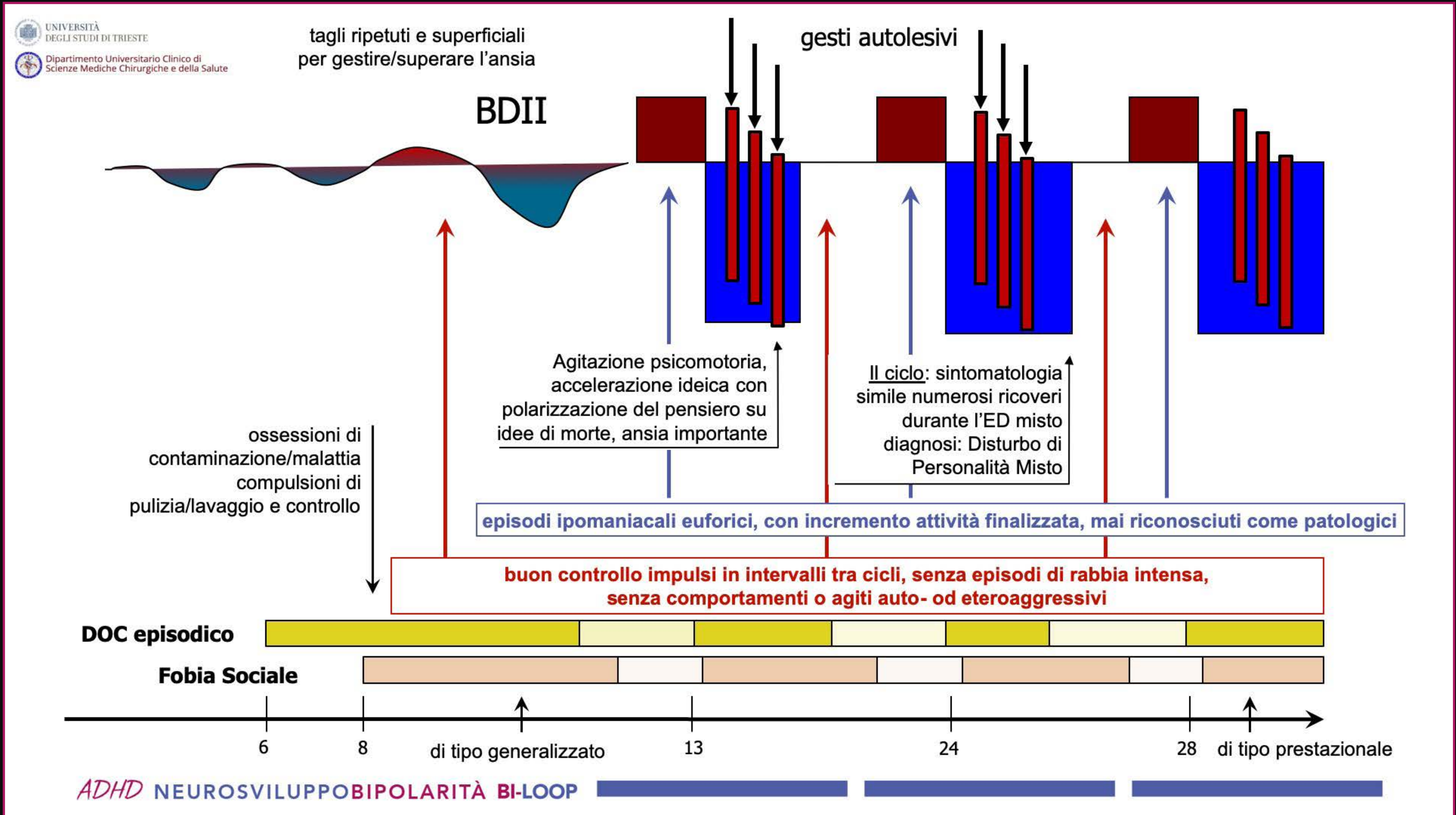
Fig. 9 Valproato nel DB-I con abuso di alcol



Salloum IM, et al. Arch Gen Psychiatry 2005;62:37-45



Fig. 1 Caso clinico: la life chart del paziente



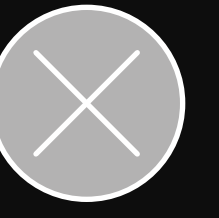
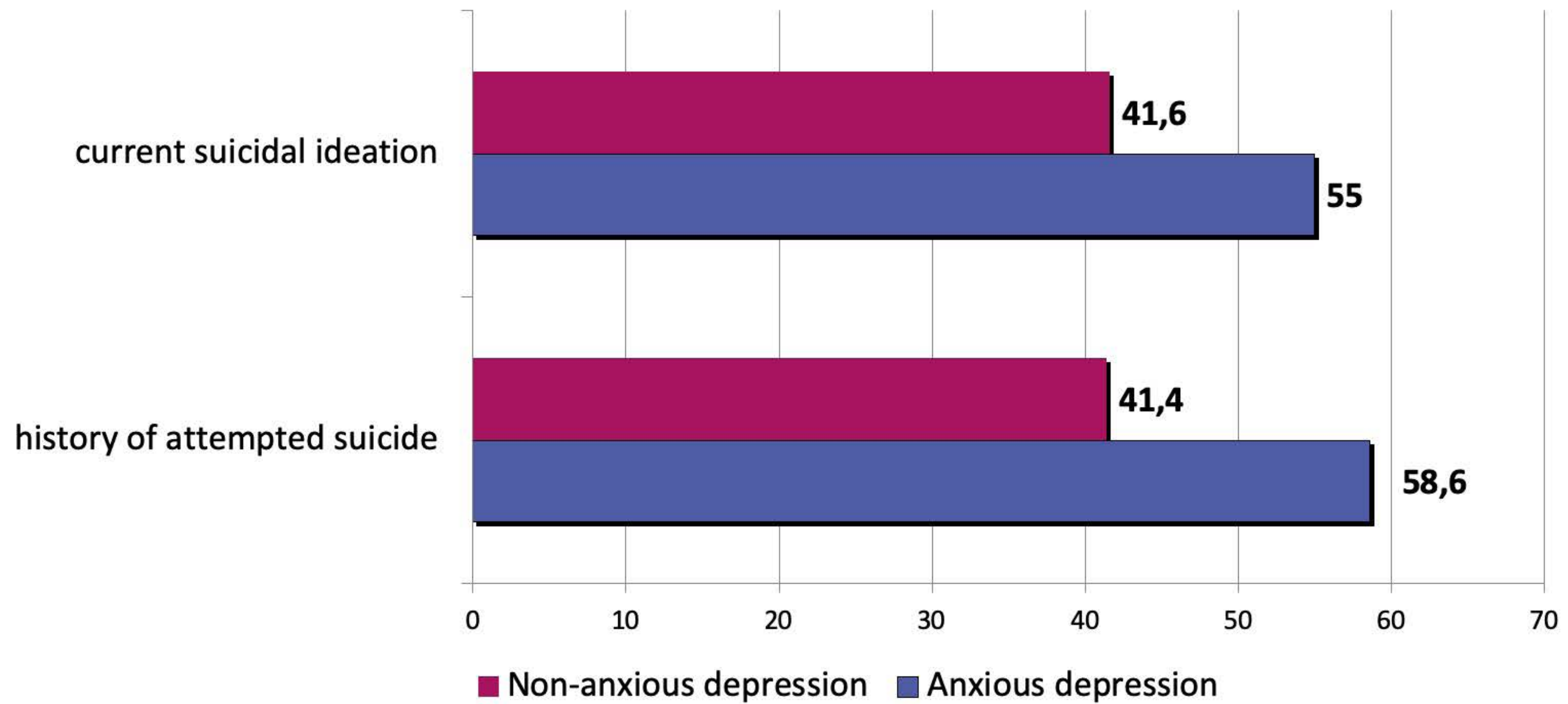


Fig. 2 Associazione tra depressione con ansia e aumento del rischio di suicidio



1450 outpatients with depression participating in the multicentre Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D)

Fava et al., Can J Psychiatry 2006



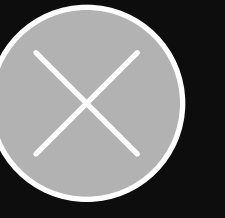


Fig. 3 **Classificazione degli stati misti secondo Kraepelin (1913)**

TABLE III.
Kraepelinian Mixed States (1913).

	Mood	Motor activity	Ideation
1. Depressive or anxious mania (<i>depressive oder angstliche Manie</i>)	-	+	+
2. Excited depression (<i>erregte Depression</i>)	-	+	-
3. Unproductive mania or Mania with thought poverty (<i>ideenarme Manie</i>)	+	+	-
4. Manic stupor (<i>manischer Stupor</i>)	+	-	-
5. Depression with flight of ideas (<i>ideenfluchtige Depression</i>)	-	-	+
6. Inhibited mania (<i>gehemmte Manie</i>)	+	-	+

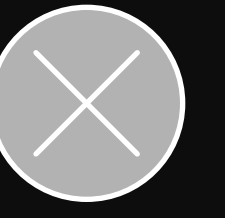


Fig. 4 **Criteri diagnostici (non presenti nel DSM V) per la depressione mista (sintomi overlapping)**

Alternative diagnostic criteria have been proposed and focus on the most common symptoms seen in patients with DMX, including:

- Irritability
- Anxiety
- Distractibility
- Psychomotor agitation
- Racing/crowded thoughts
- Initial and middle insomnia
- Indecisiveness
- Anger
- Increased talkativeness
- Inner tension
- Rumination
- Initial or middle insomnia
- Impulsivity
- Risky behaviors



Fig. 5 Prevalenza life time di disturbi d'ansia nei soggetti con DB

	Studies (n)	Individuals (n)	Rate (95% CI)
Any anxiety disorder	40	14 914	0.453 (0.400–0.506)
Panic disorder	40	14 960	0.193 (0.153–0.234)
Agoraphobia	17	9 066	0.117 (0.078–0.156)
Social phobia	31	13 329	0.199 (0.150–0.248)
Generalised anxiety disorder	31	11 196	0.204 (0.147–0.262)
Specific phobia	24	5 093	0.108 (0.080–0.136)
Obsessive compulsive disorder	35	11 619	0.106 (0.086–0.126)
Post-traumatic stress disorder	22	8 371	0.173 (0.128–0.217)

Table 1: Lifetime prevalence of anxiety disorder in individuals with bipolar disorder

Lifetime prevalence of anxiety disorders in people with bipolar disorder: a systemic review and meta-analysis

Pavlova et al. Lancet Psychiatry 2015;2(8):710-717.

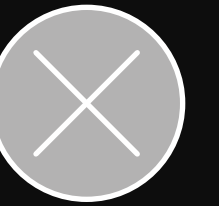
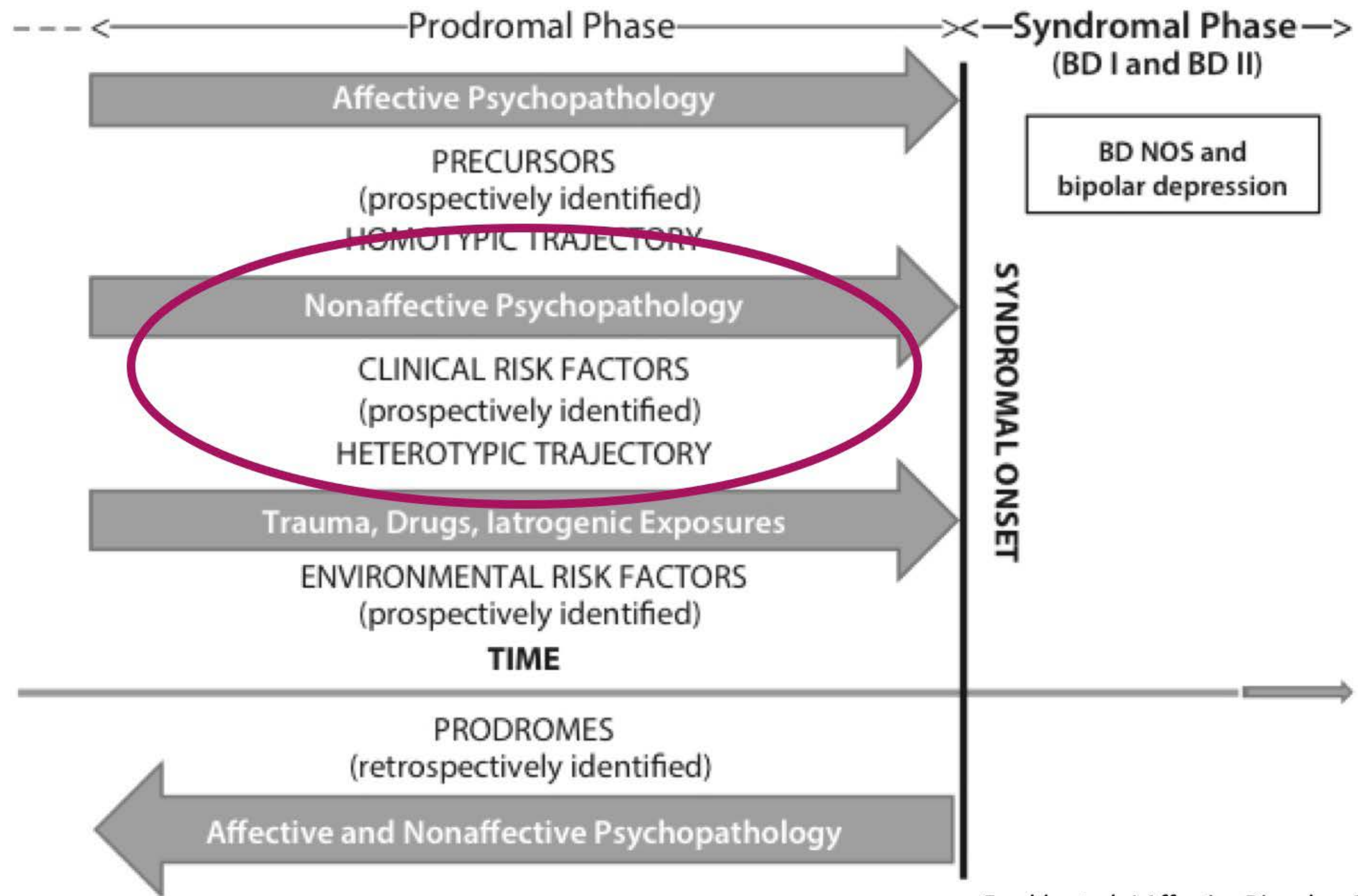


Fig. 6 Fattori predittivi del disturbo bipolare

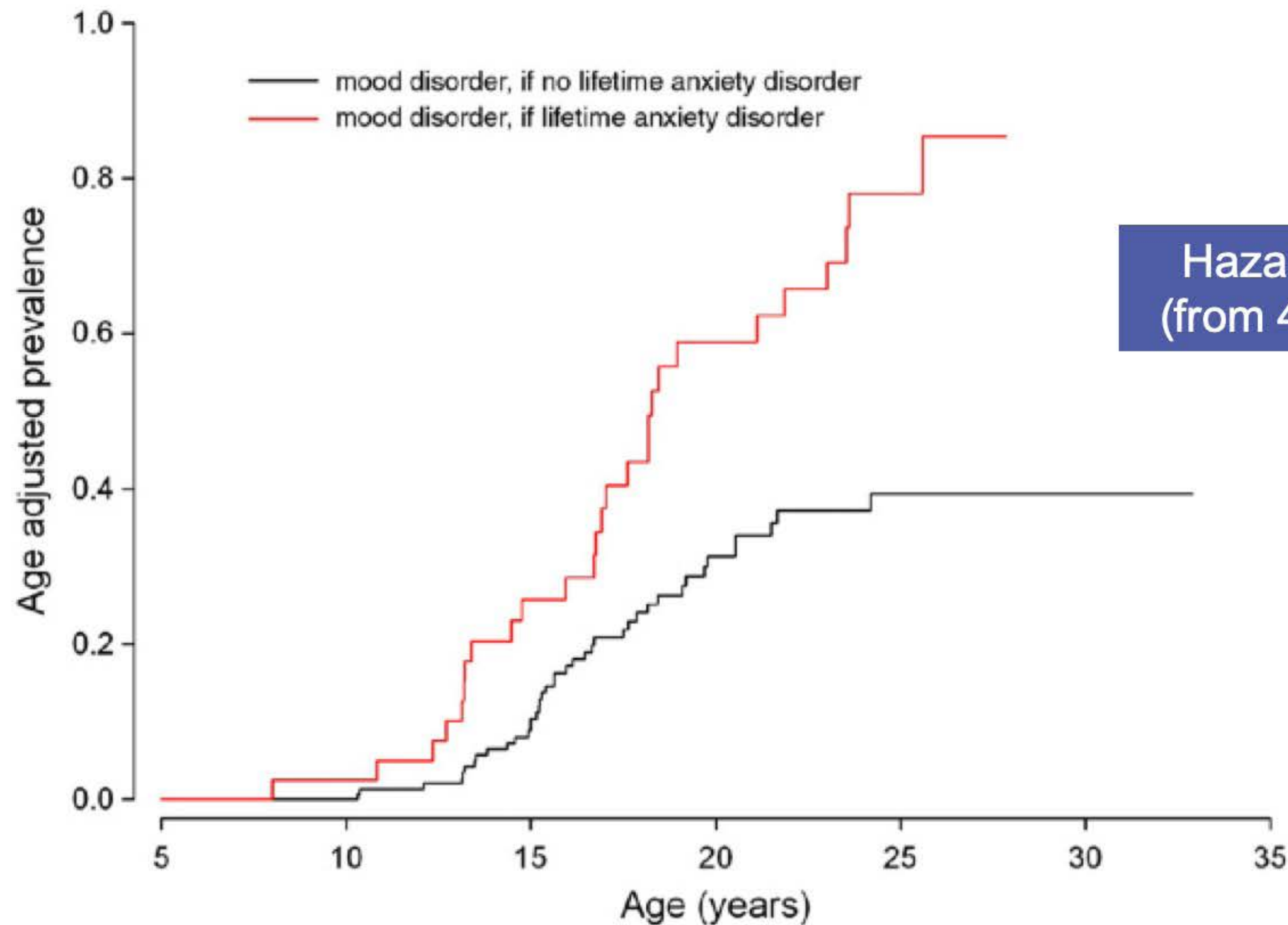


Faedda et al. *J Affective Disorders* 2014;168:314–321



Fig. 7 Studio prospettico sui figli dei pazienti con DB

Longitudinal prospective study of offspring of bipolar parents



Hazard ratio: 2.6
(from 40% to 85%)

Developmental heterotypy (a disorder predicted by a different earlier disorder)

Fig. 2. Risk of mood disorders in subjects with and without a history of anxiety disorders.

Duffy et al. *Journal of Affective Disorders* 121 (2010) 127–135

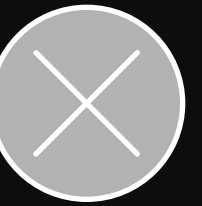
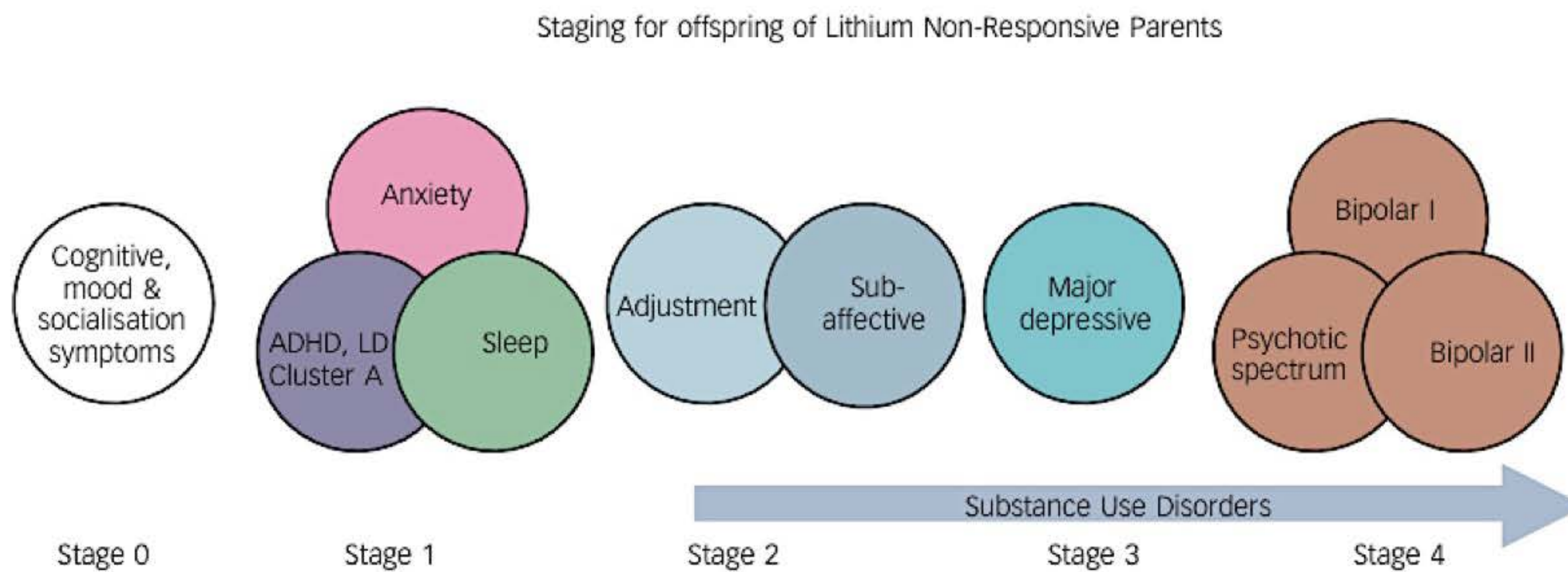
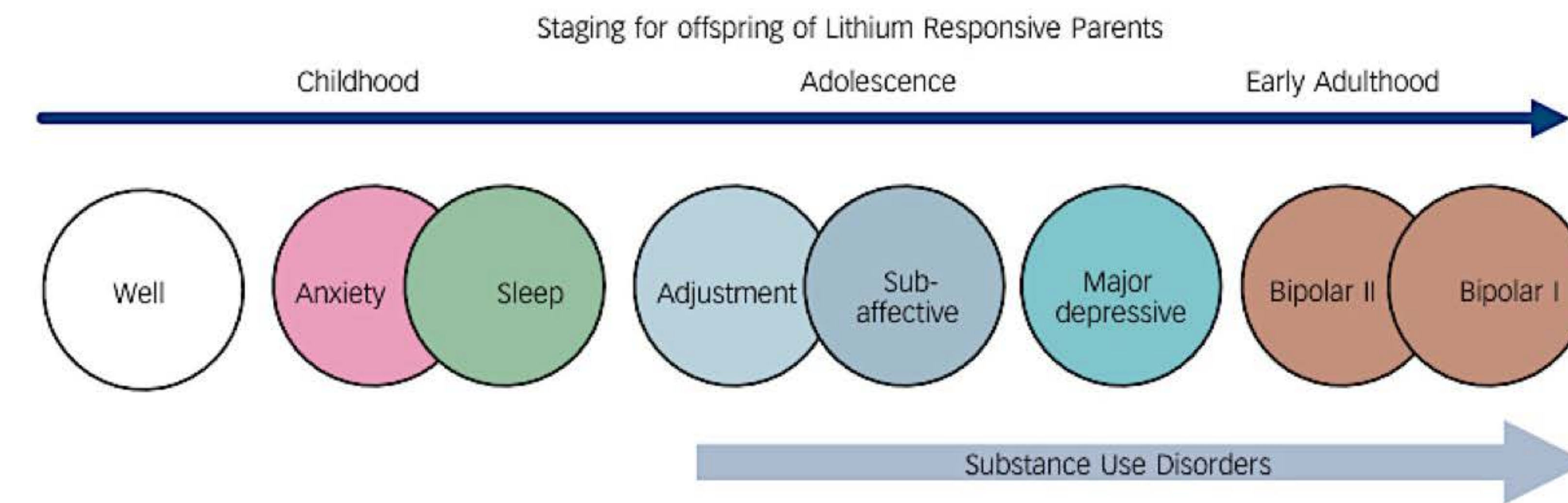


Fig. 8 Modello di stadiazione clinica del DB in sottogruppi di figli ad alto rischio



Clinical staging model of bipolar disorder in high-risk offspring subgroups

Duffy et al. Br J Psychiatry 2014; 204: 122-128

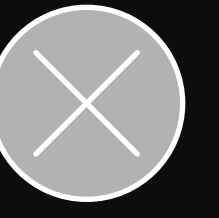
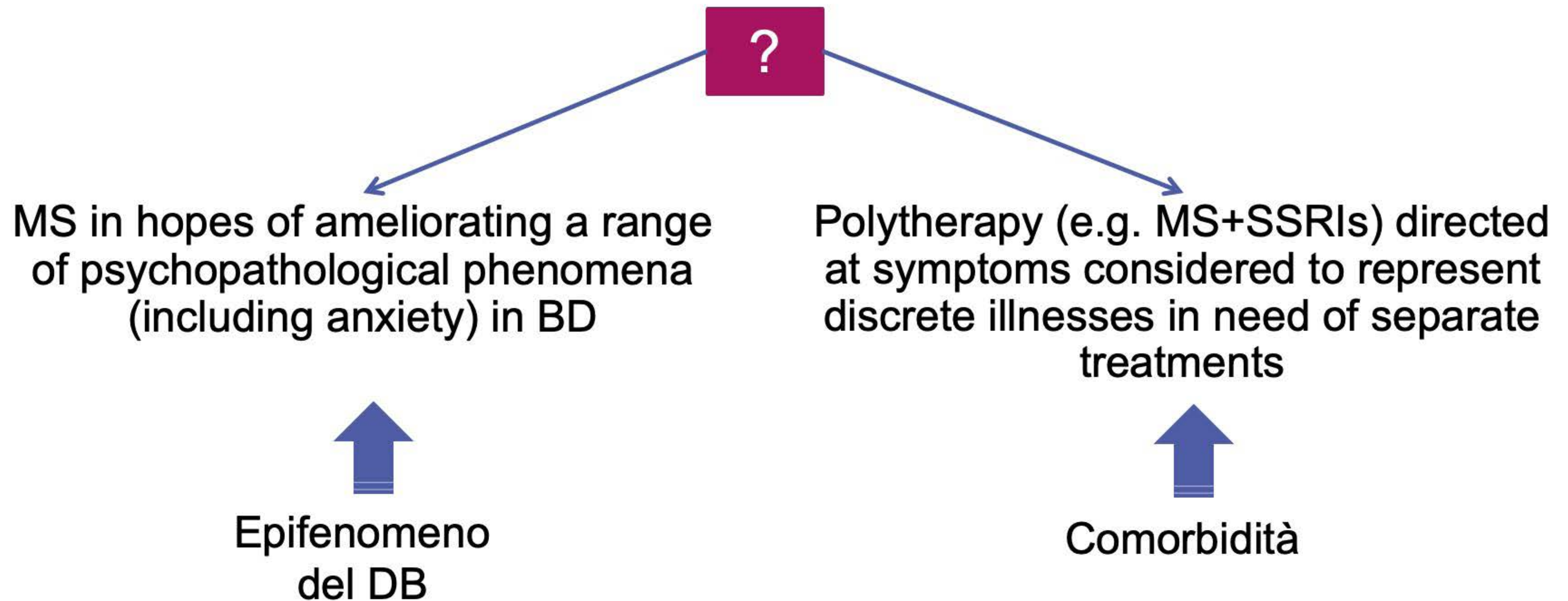


Fig. 9 Comorbidità ansia e DB: implicazioni clinico-terapeutiche

CO-OCCURRENCE OF ANXIETY AND BIPOLAR DISORDERS: CLINICAL AND THERAPEUTIC OVERVIEW



Vazquez et al. *Depression and Anxiety* 2014; 31:196-206

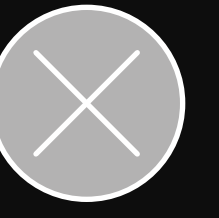


Fig. 10 Linee guida CANMAT per la gestione del pazienti con disturbi dell'umore e disturbi d'ansia in comorbidità

Levels of evidence for specific pharmacotherapies for treatment of comorbid anxiety symptoms/ disorders in adult patients with bipolar disorder

Level of evidence	Pharmacologic agent
Level 1 (≥ 2 RCTs or meta-analysis)	Quetiapine ^{a,b} Olanzapine ^{a,b}
Level 2 (1 RCT)	Divalproex sodium ^{a,b,c} Lamotrigine ^{a,b} Serotonergic antidepressants ^d Olanzapine-fluoxetine combination ^a
Level 3 (prospective open-label trial with $n \geq 10$)	Gabapentin ^a Lithium ^{a,b} Risperidone ^{b,e} Aripiprazole ^b
Level 4 (anecdotal data or expert opinion)	Benzodiazepines ^f Pregabalin ^f

CANMAT task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid anxiety disorders

Schaffer et al, *Annals of Clin Psychiatry* 2012

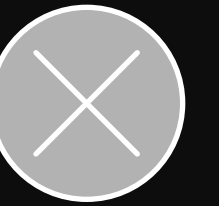
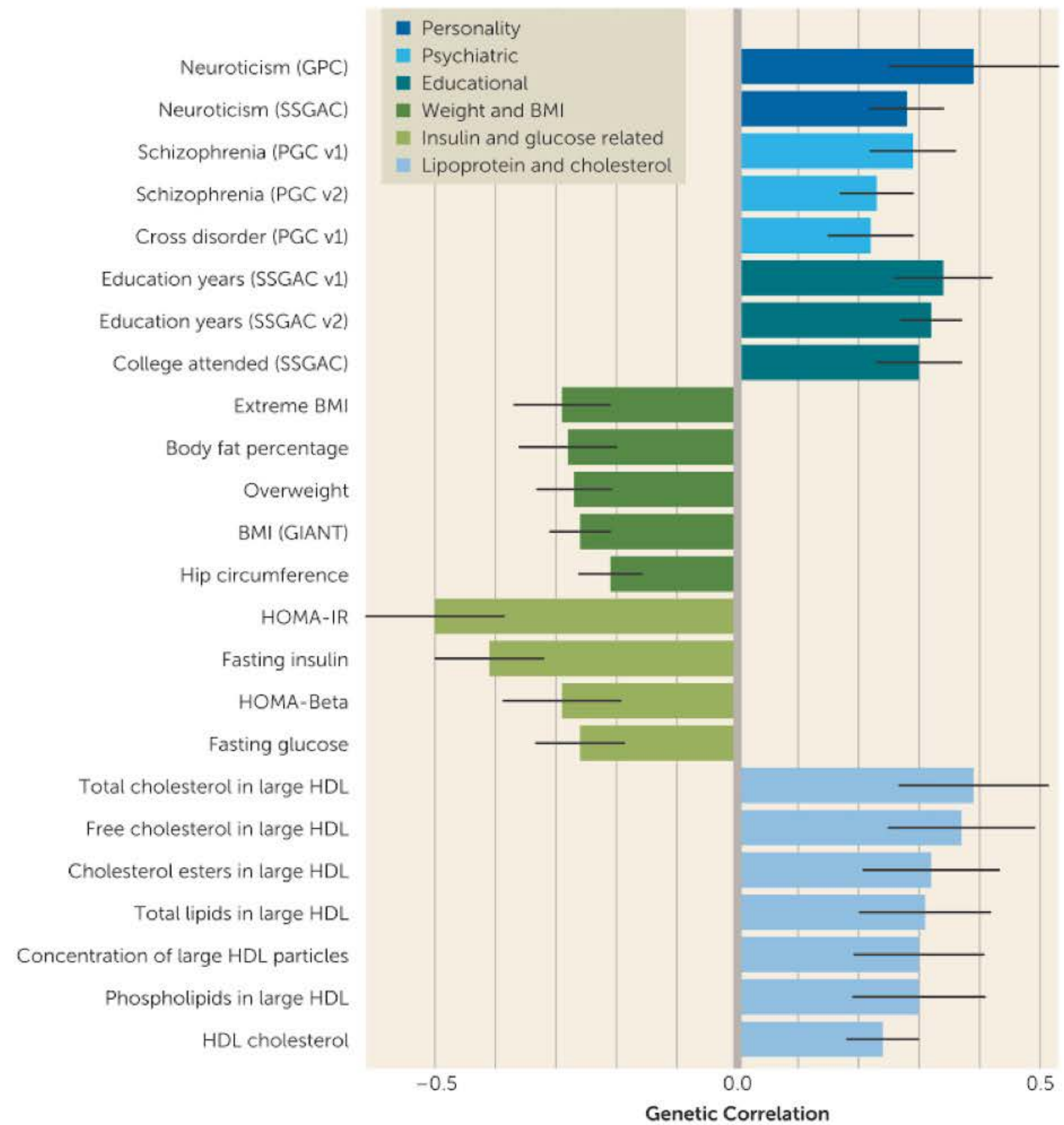


Fig. 1 Correlazioni genetiche tra anoressia nervosa e diversi fenotipi



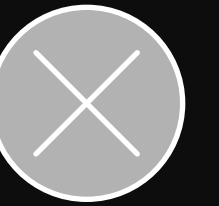
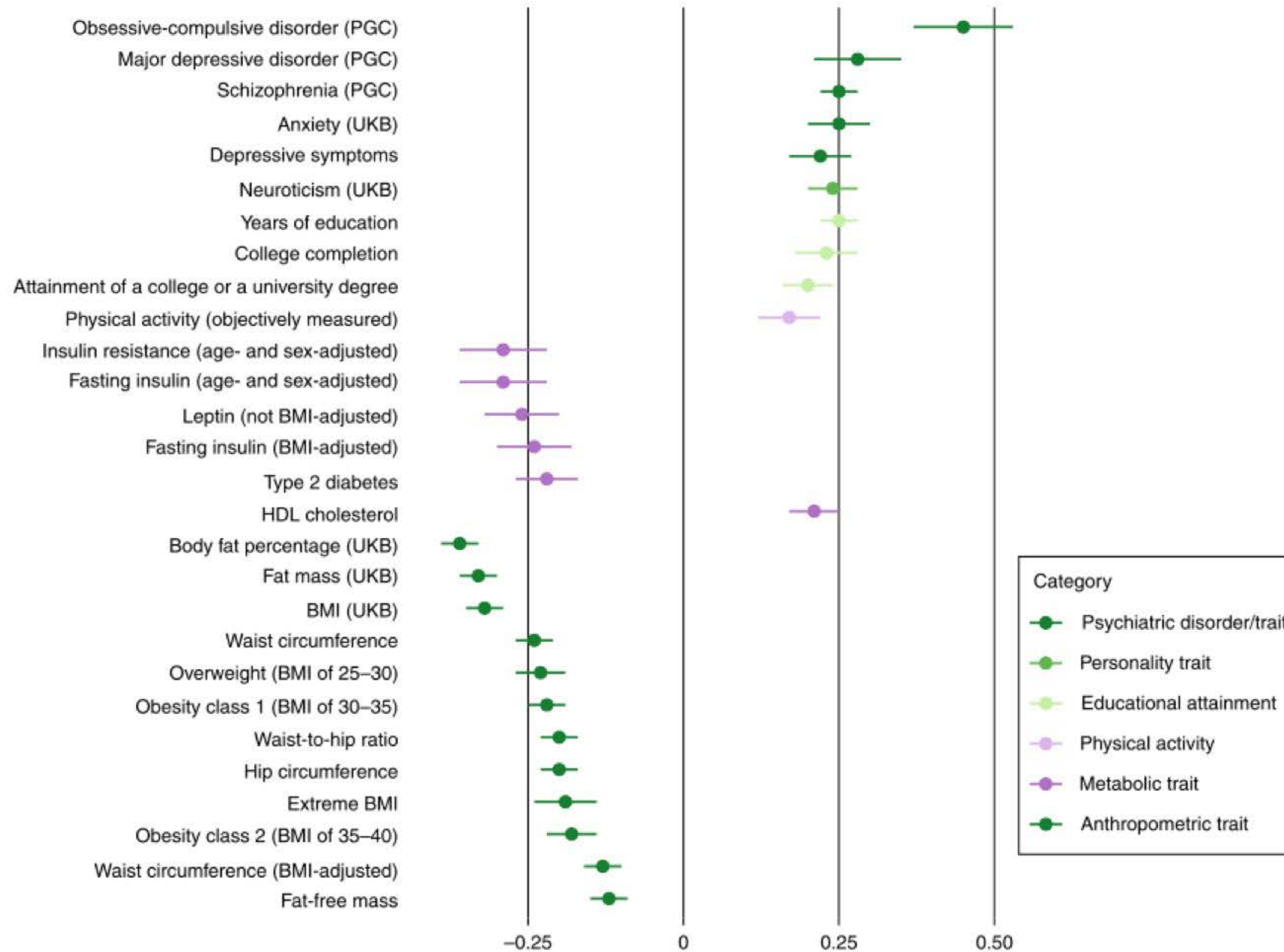


Fig. 2 Correlazioni genetiche significative tra anoressia nervosa e altri fenotipi



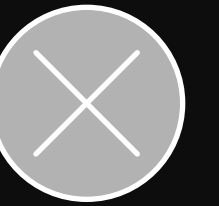
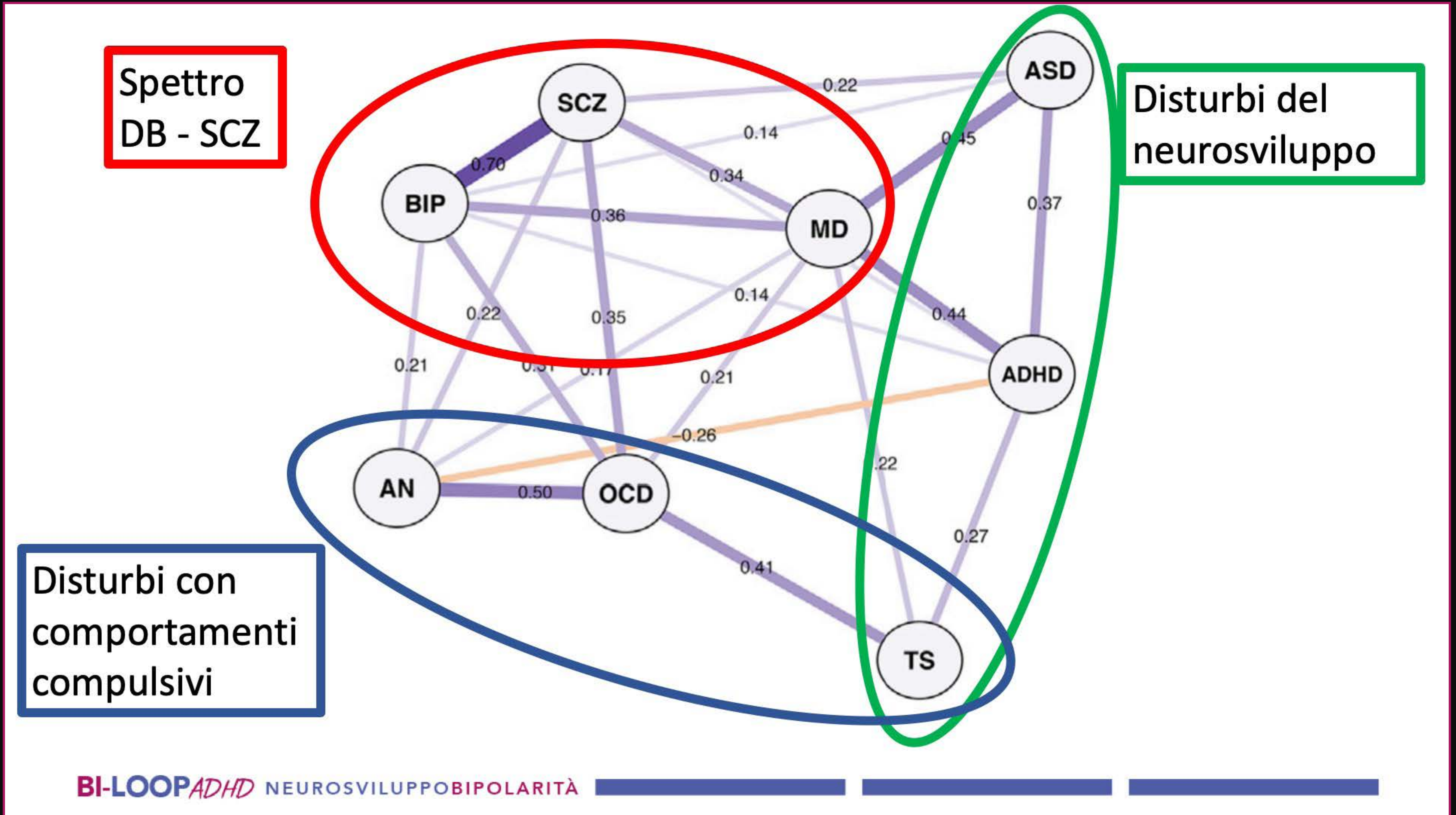


Fig. 3 Correlazione negativa tra AN e ADHD



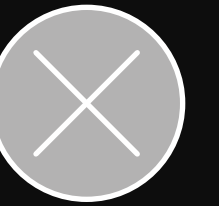
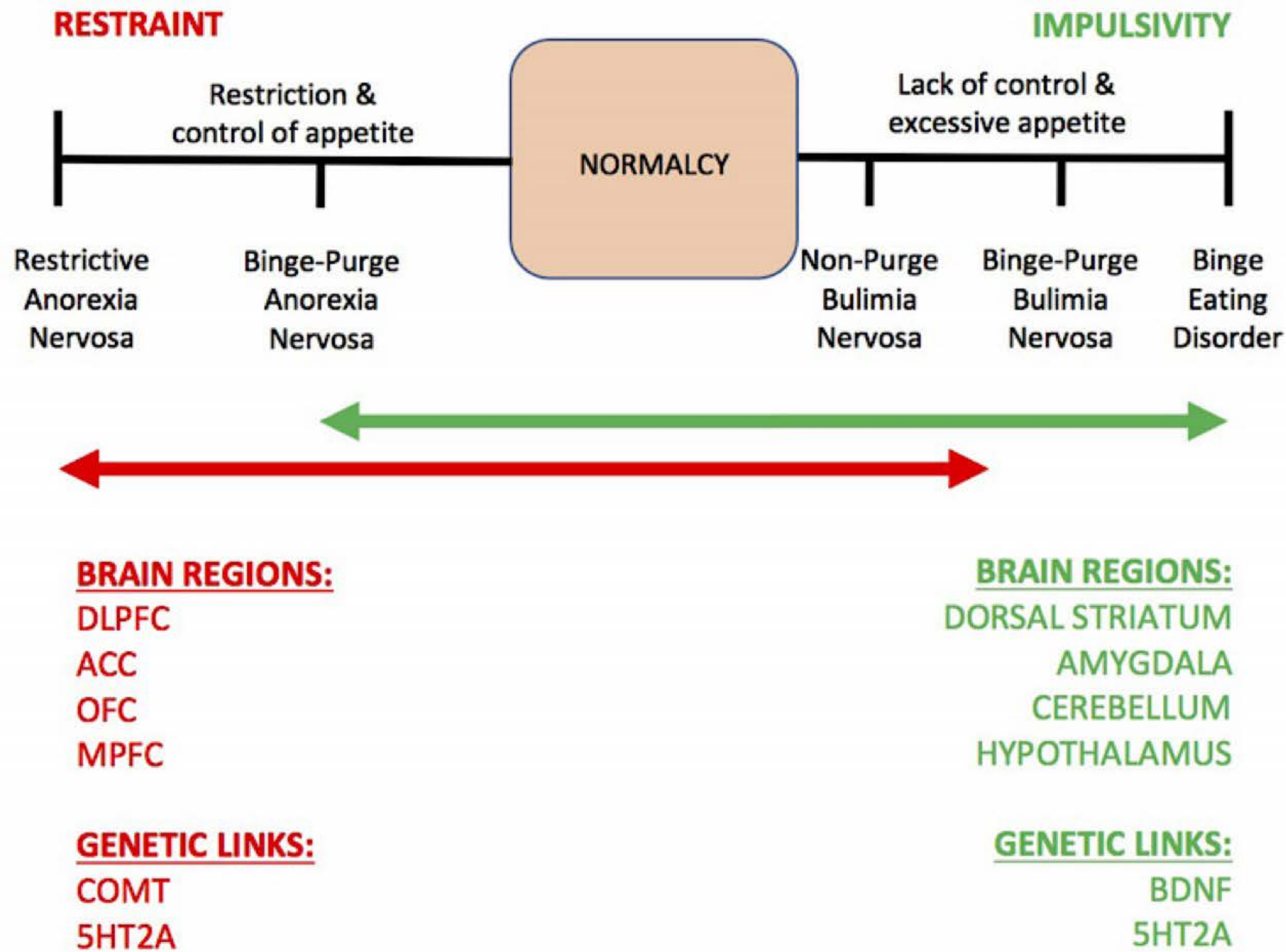


Fig. 4 Modello dello spettro di controllo degli impulsi dei disturbi alimentari



Brooks, 2017



Fig. 5 Lo spettro dei disturbi alimentari

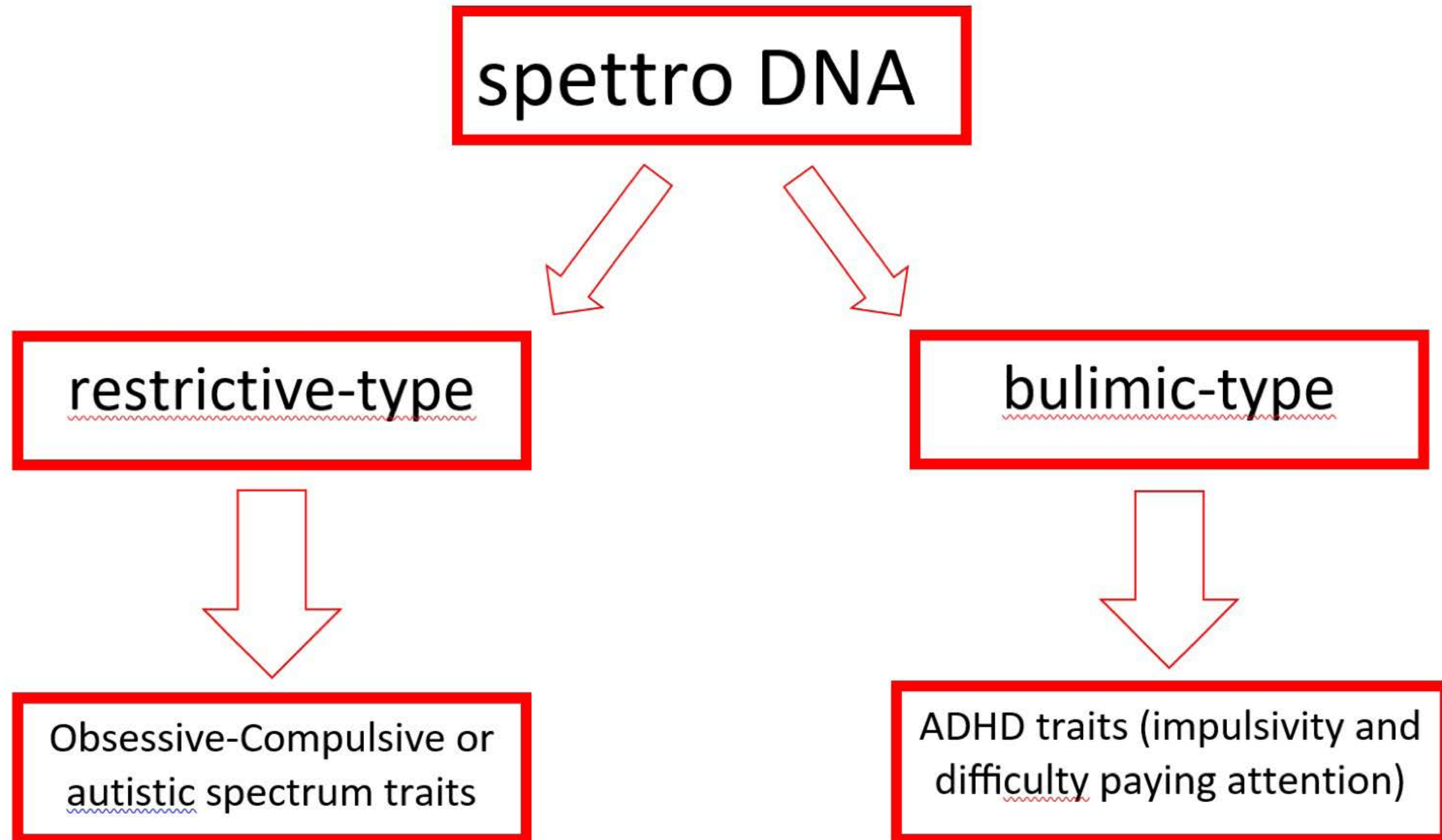
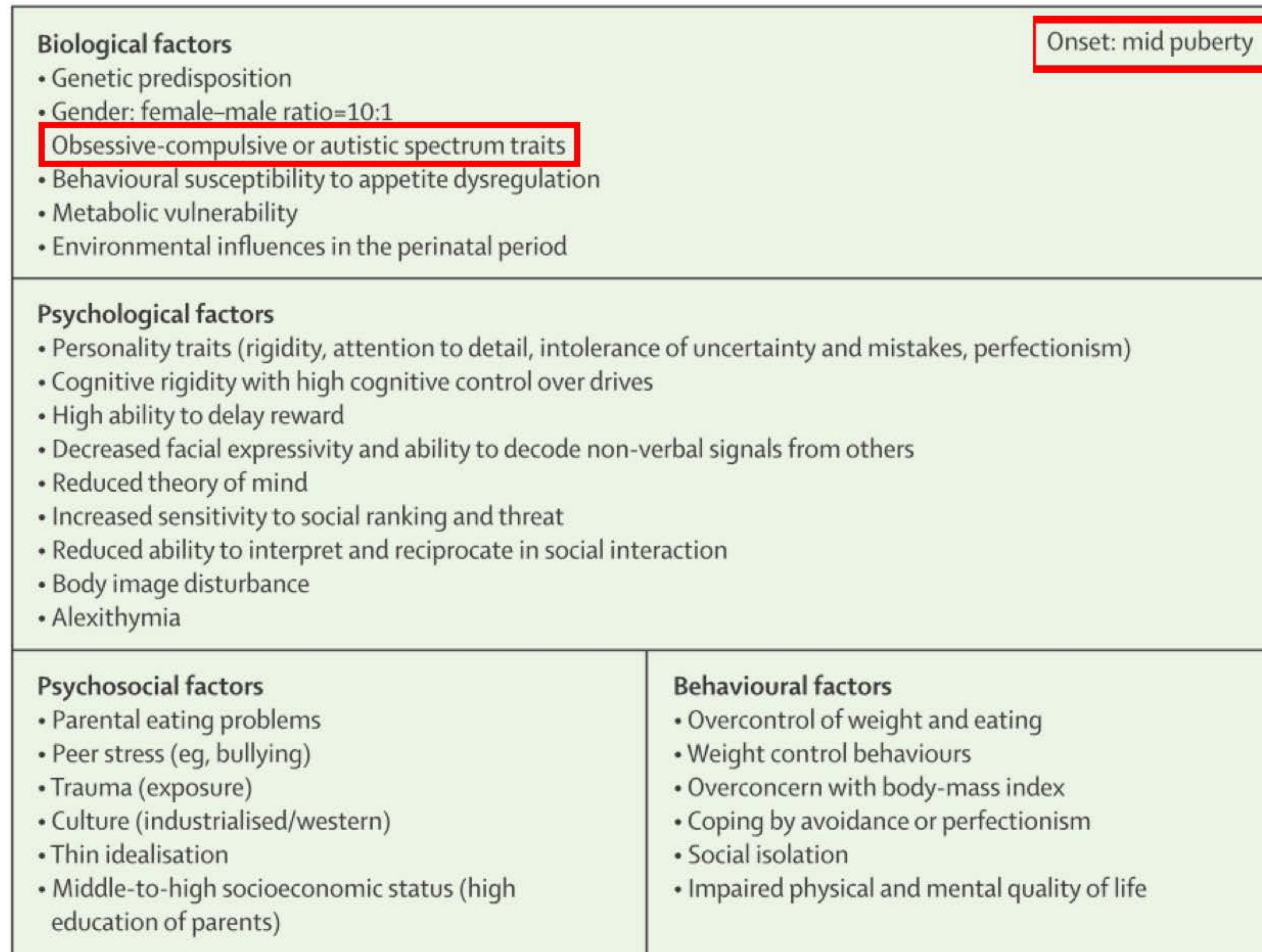




Fig. 6 Diagramma eziologico dei disturbi alimentari di tipo restrittivo



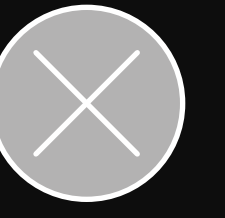


Fig. 7 Diagramma eziologico dei disturbi alimentari di tipo bulimico

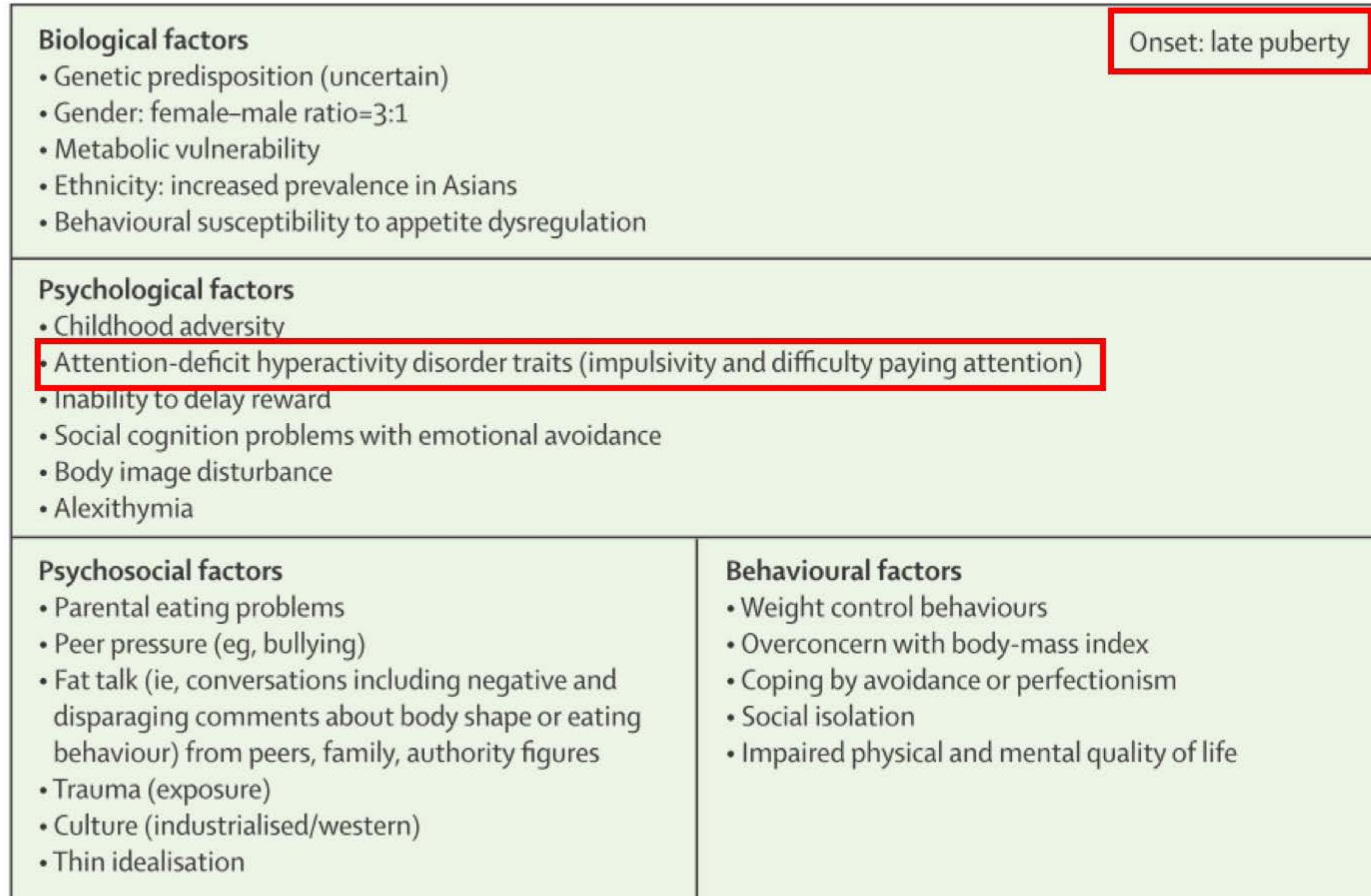
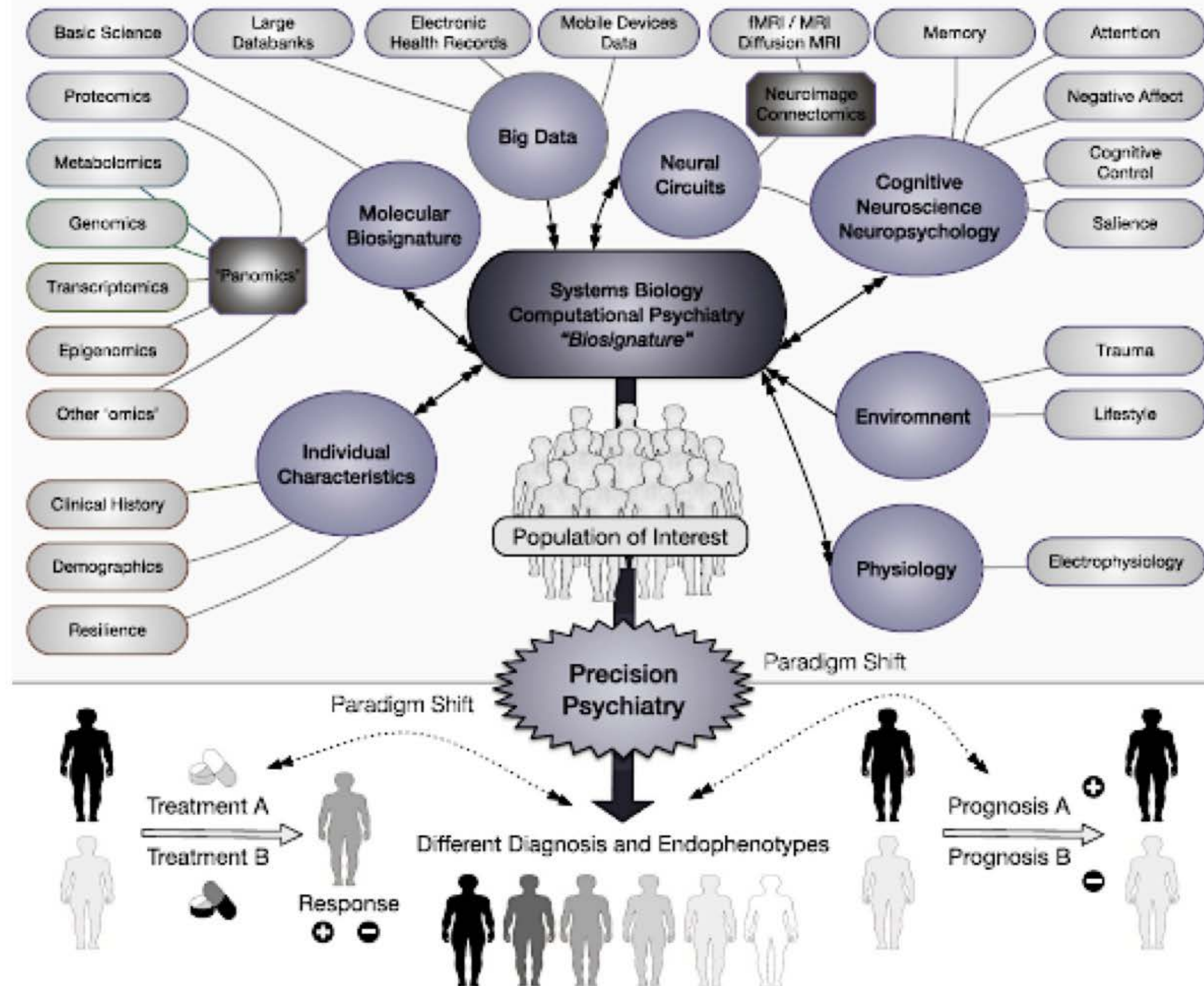


Fig. 1 Cosa è la psichiatria di precisione



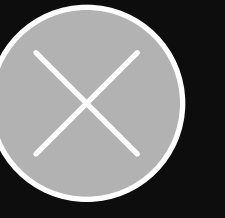


Fig. 2 **Aspetti clinici della malattia maniaco-depressiva: utilità per la pianificazione del trattamento**

Clinical aspect	Presence of evidence
1. Manic episodes	Yes
2. Depressive episodes	Yes
3. Mixed episodes	Yes
4. Sub-threshold manic symptoms	No
5. Sub-threshold depressive symptoms	No
6. Mixed states	Some
7. Roughening	No
8. Mood lability	No
9. Cyclothymia	No
10. Personality-like behaviour	No
11. Predominant polarity	Yes
12. Frequency of episodes	No
13. Rapid cycling	Yes
14. Psychotic features	Yes
15. Neurocognitive disorder	No
16. Functional deficit and disability	No
17. Drug abuse	No
18. Alcohol abuse	No
19. Comorbid anxiety	Some
20. Comorbid other mental disorders	No
21. Self-destructive behaviour	No
22. Suicidality	No

Fountoulakis, 2018

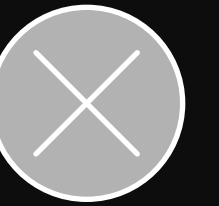
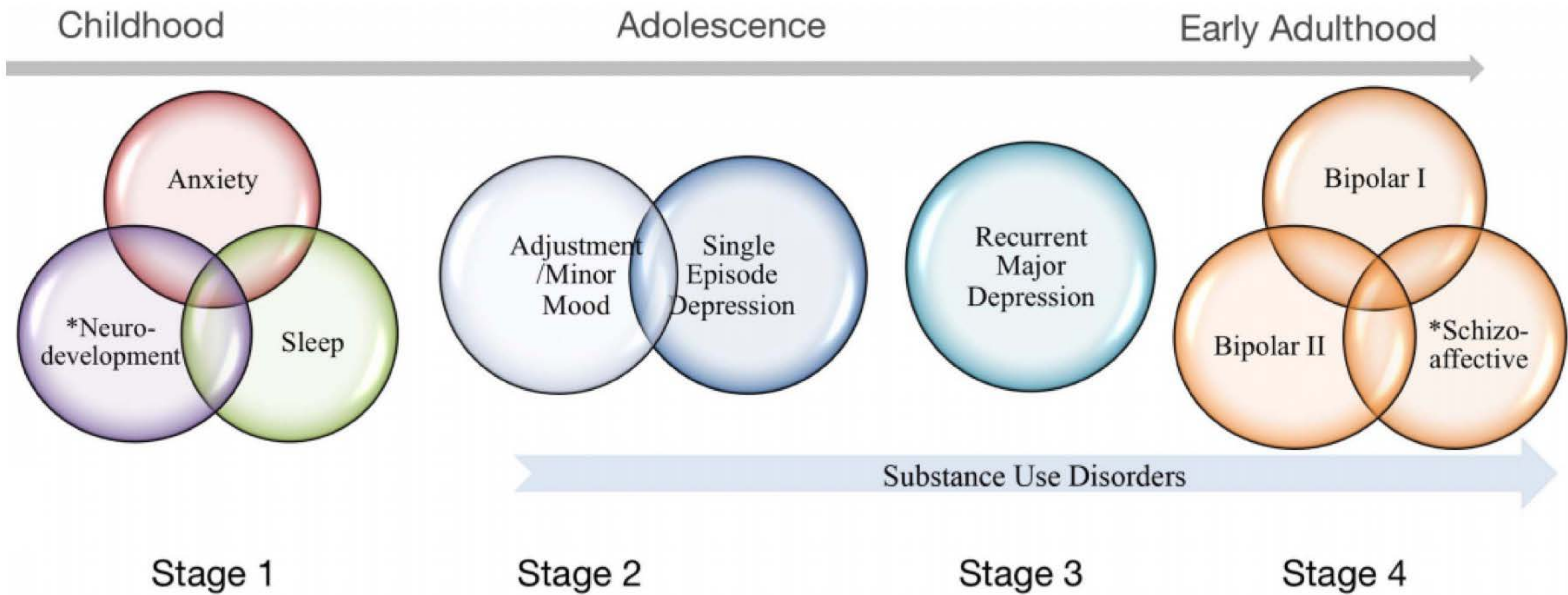


Fig. 3 Stadiazione del DB



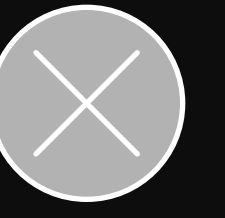


Fig. 4 **Caratteristiche dei soggetti high risk**

High-Risk

- **eterogeneità clinica:**
 - differenze in ambito clinico, decorso, storia familiare, risposta terapeutica;
- **eterogeneità fenotipica con due sottotipi:**
 - pazienti che rientrano nello spettro psicotico hanno tassi elevati di malattie croniche tra cui disturbi del neurosviluppo (autismo, difficoltà di apprendimento, ADHD), disturbo schizoaffettivo, depressione cronica e psicosi.
 - pazienti con una classica malattia maniaco-depressiva sensibile al litio manifestano alti tassi di depressione maggiore episodica e disturbo bipolare tipo I e II.



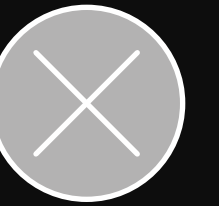
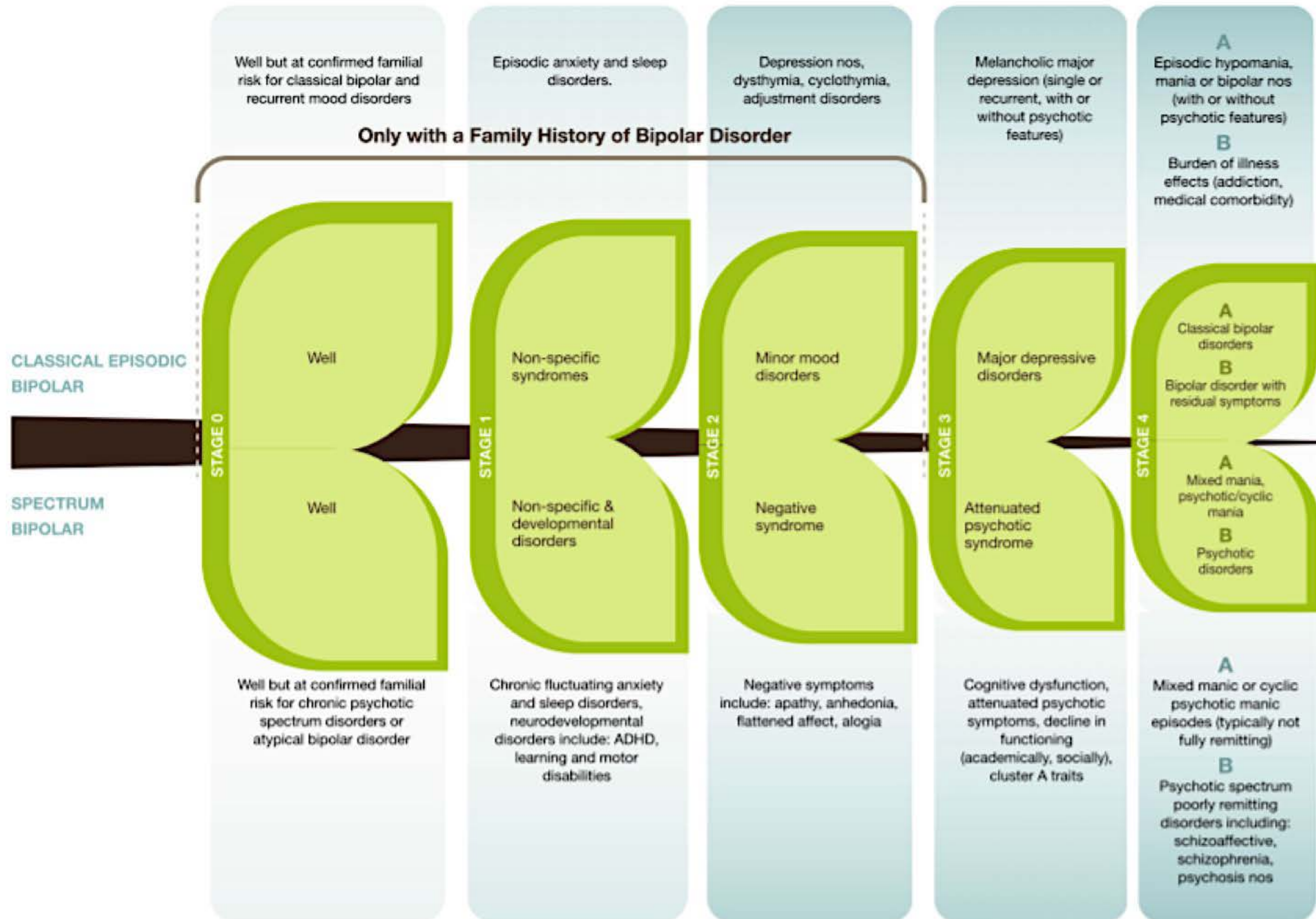


Fig. 5 Traiettorie dei disturbi bipolari



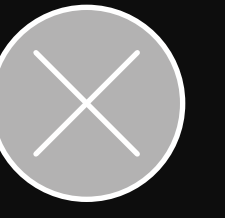


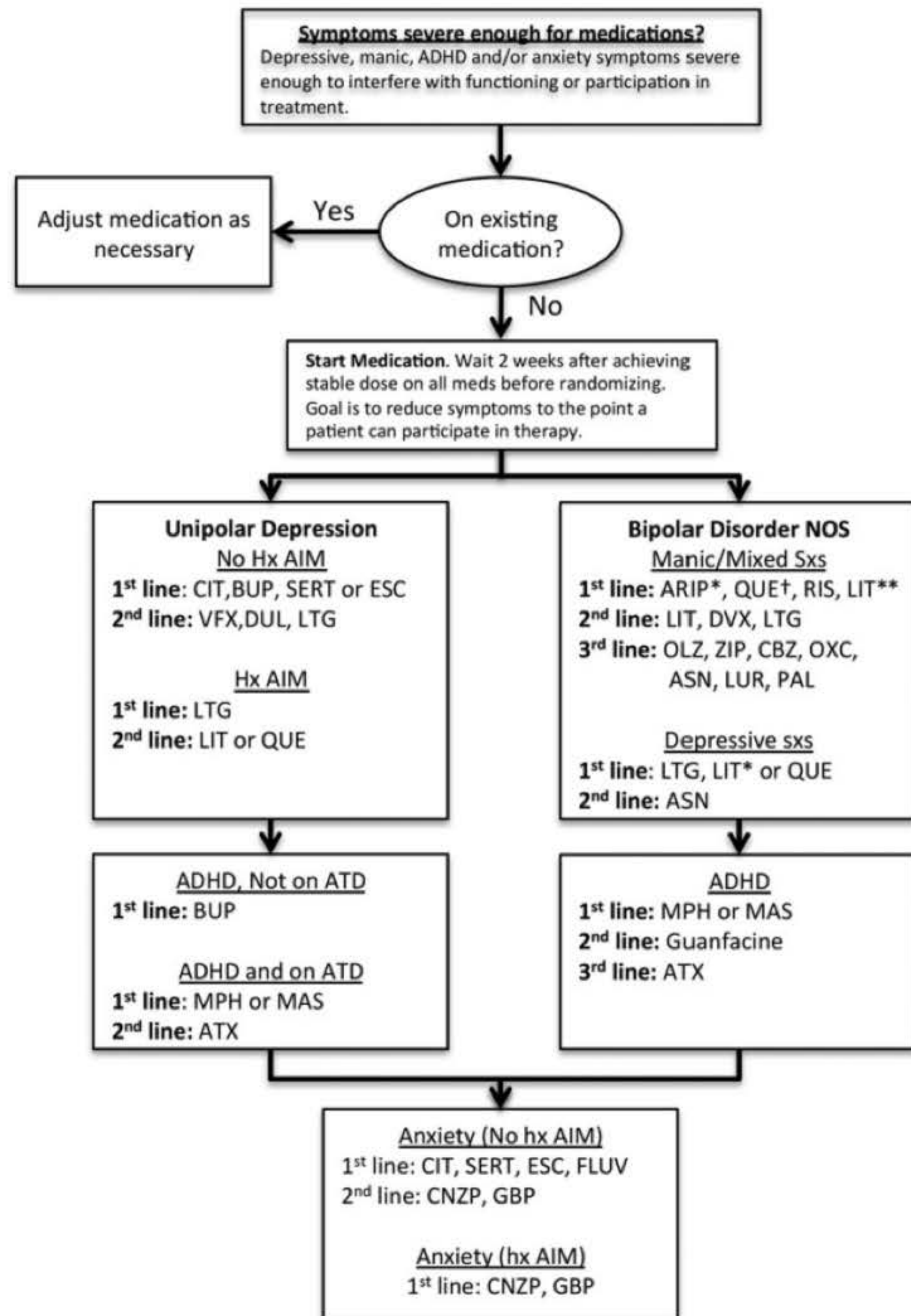
Fig. 6 Ostacoli alla diagnosi del DB

1 Obstacles to diagnosis of bipolar disorder — recognition of mania is essential for diagnosis

- Patients often deny or misattribute symptoms of mania
- Mild symptoms of mania can be pleasant, with better functioning, and are not necessarily distressing
- Mania is rarely treated unless there is a history of severe mania
- Mixed states are often confused with agitated depression
- Disruptive symptoms and irritability can be interpreted as an abnormal personality
- In children, mania is frequently misdiagnosed as attention deficit hyperactivity disorder
- Any psychotic symptoms can be seen as diagnostic of schizophrenia not mania
- Substance use is more common in younger patients and substance-induced mania is more often mixed and dysphoric rather than euphoric
- Comorbid conditions (eg, anxiety, alcoholism) can cloud presentation



Fig. 7 Terapia del disturbo bipolare



Bipolar Disorder NOS

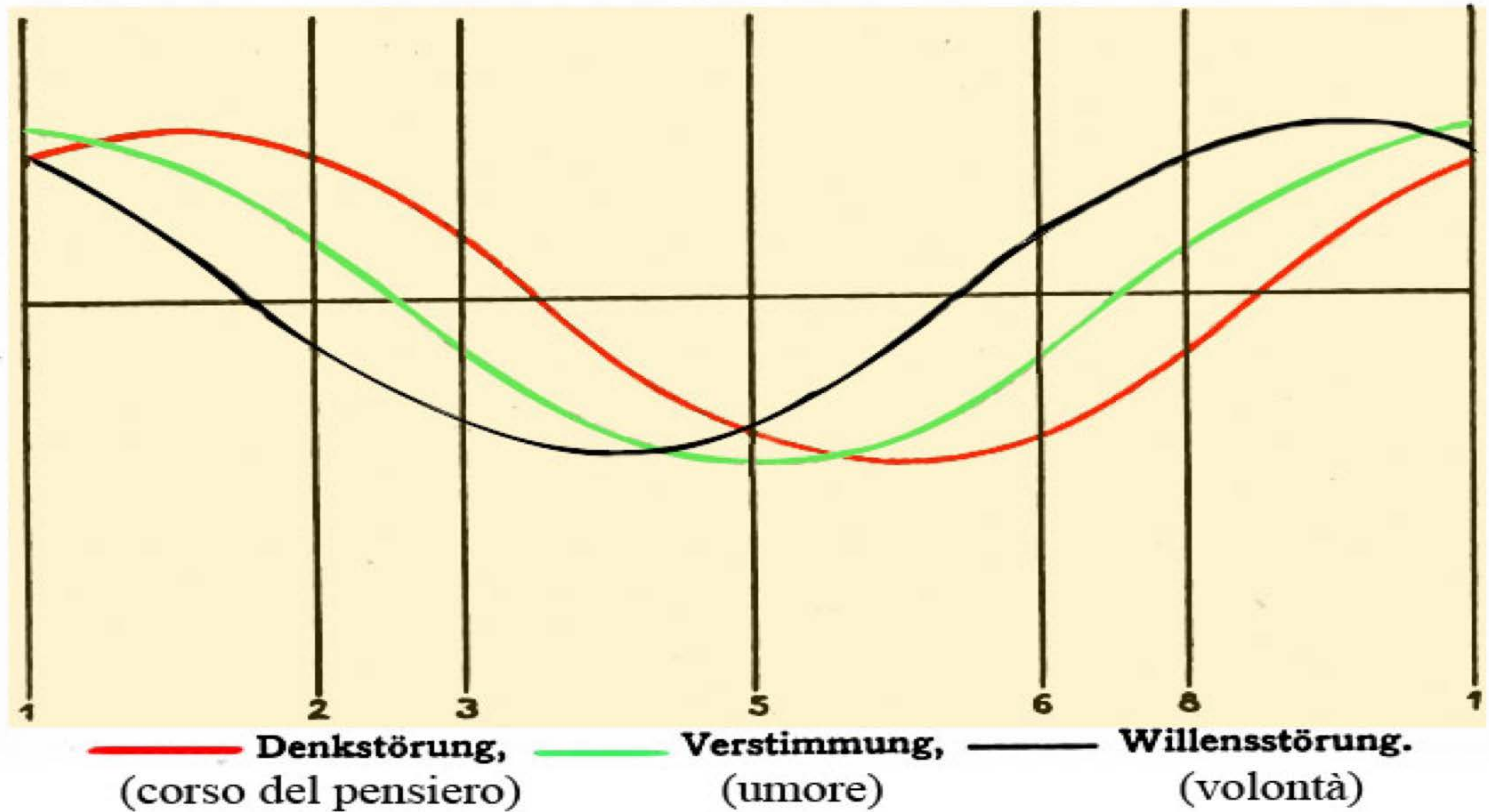
Manic/Mixed Sxs

1st line: ARIP*, QUET†, RIS, LIT**
2nd line: LIT, DVX, LTG
3rd line: OLZ, ZIP, CBZ, OXC, ASN, LUR, PAL

Depressive sxs

1st line: LTG, LIT* or QUE
2nd line: ASN

Fig. 1 Gli stati misti secondo Emil Kraepelin



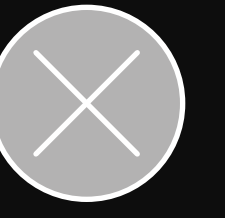


Fig. 2 DSM-5: le caratteristiche miste della mania

The mixed features specifier can apply to the current manic, hypomanic, or depressive episode in bipolar and depressive disorders:

Depressive episode, with mixed features:

A. Full criteria are met for a depressive episode, and at least three of the following manic/hypomanic symptoms are present during the majority of days of the current or most recent episode of depression:

1. Elevated, expansive mood
2. Inflated self esteem or grandiosity
3. More talkative than usual or pressure to keep talking
4. Flight of ideas or subjective experience that thoughts are racing
5. Increase in energy or goal-directed activity
6. Increased or excessive involvement in activities that have a high potential for painful consequences
7. Decreased need for sleep

DSM 5, 2013

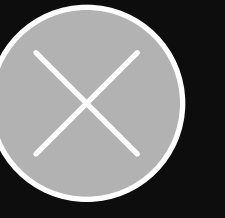


Fig. 3 DSM 5: le caratteristiche miste della depressione

Mixed features

The mixed features specifier can apply to the current manic, hypomanic, or depressive episode in bipolar and depressive disorders:

Mania/hypomania, with mixed features:

A. Full criteria are met for a depressive episode, and at least three of the following manic/hypomanic symptoms are present during the majority of days of the current or most recent episode of depression:

1. Depressed mood
2. Anhedonia
3. Psychomotor retardation
4. Fatigue
5. Feeling of worthlessness
6. Recurrent thoughts of death or suicidal ideations/actions

DSM 5, 2013

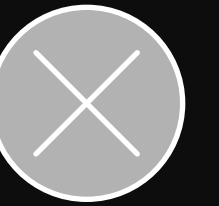
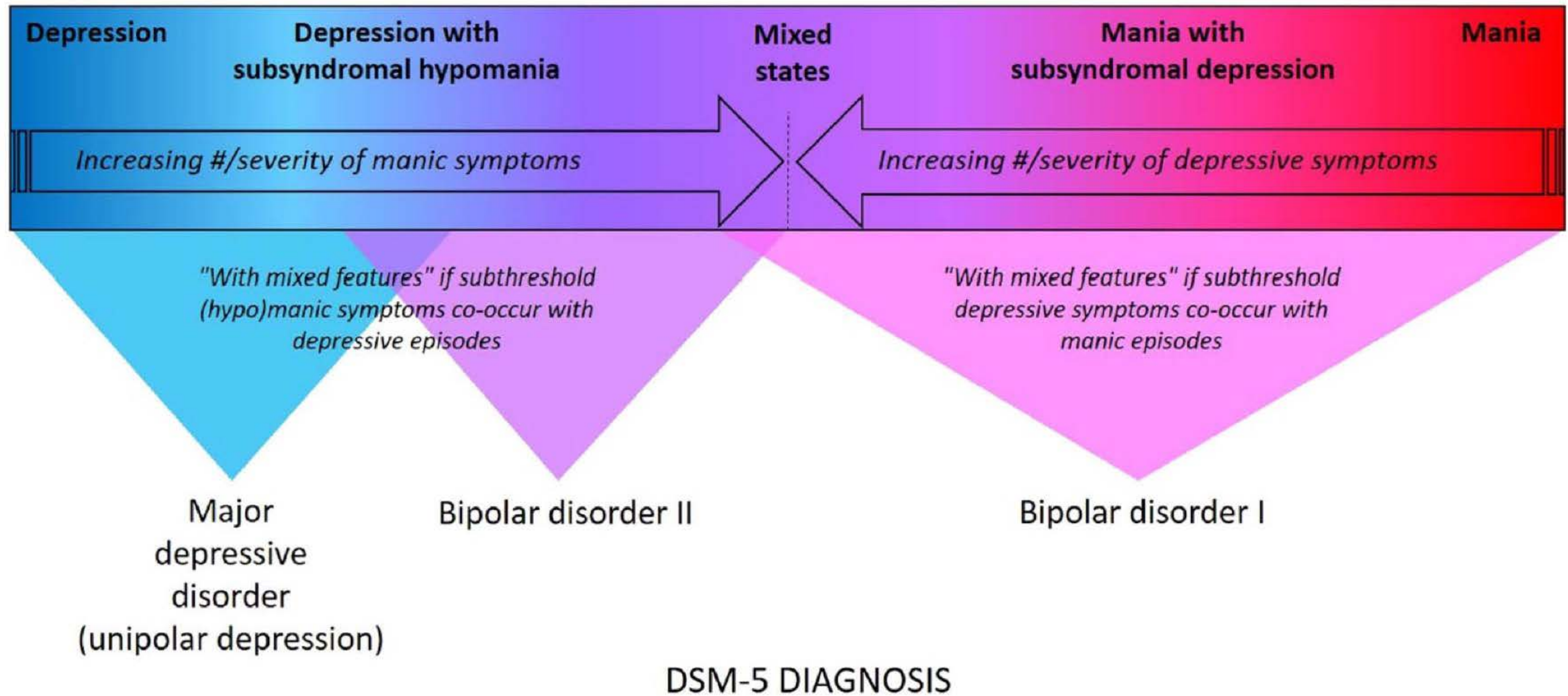


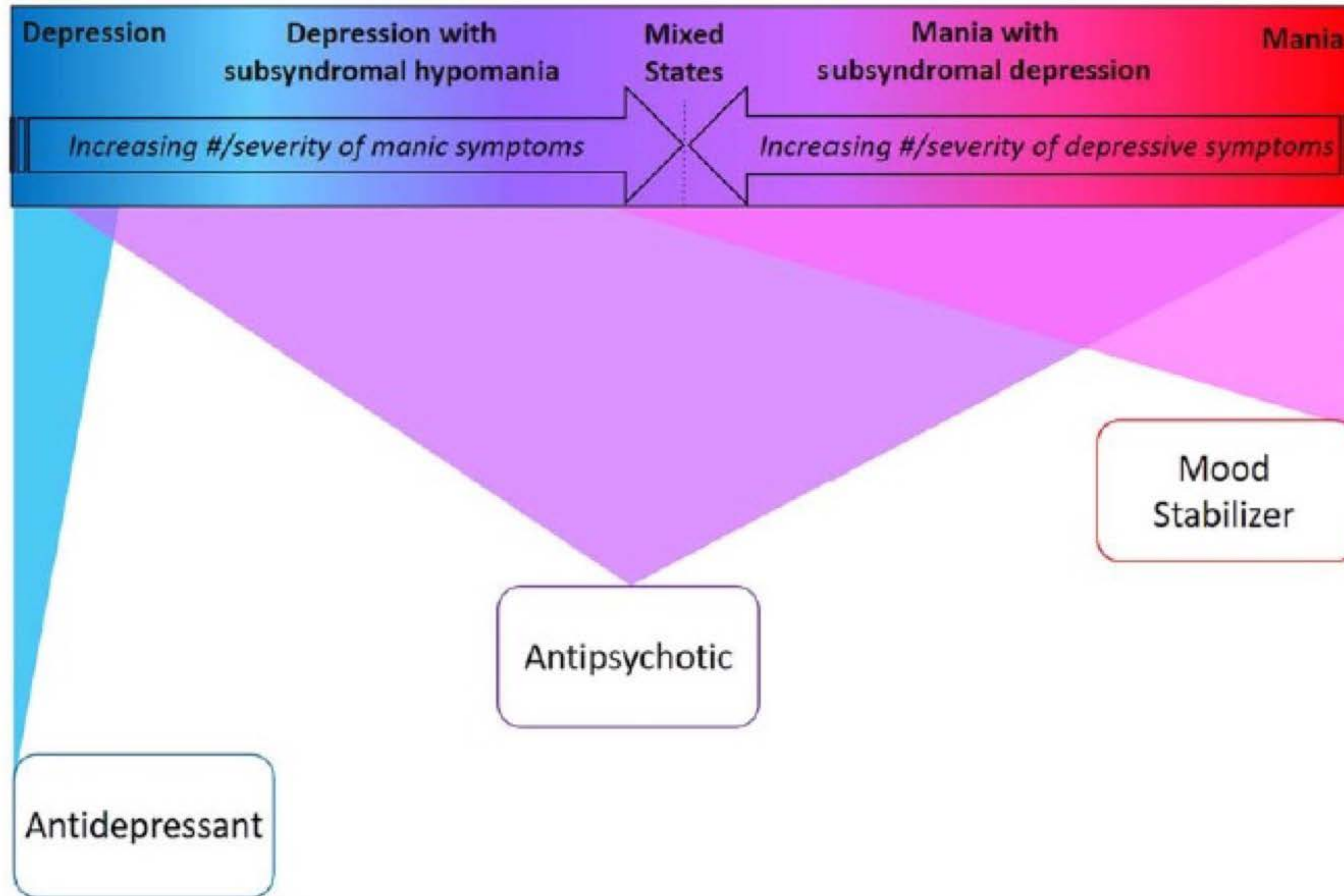
Fig. 4 Lo spettro dei disturbi dell'umore e la diagnosi secondo il DSM-5



Stahl et al., 2017



Fig. 5 Raccomandazioni terapeutiche per la monoterapia di prima linea dello spettro bipolare



Stahl et al., 2017

Classe A-RR

DEPAKIN CHRONO 300, 500 mg

Compresse a rilascio prolungato¹

DEPAKIN 300 mg compresse a rilascio prolungato Prezzo al pubblico: €7,76

DEPAKIN 500 mg compresse a rilascio prolungato Prezzo al pubblico: €12,57

DEPAKIN 100, 250, 500, 750, 1000 mg

Granulati a rilascio modificato²

DEPAKIN 100 mg granulato a rilascio modificato: €4,96

DEPAKIN 250 mg granulato a rilascio modificato: €5,96

DEPAKIN 500 mg granulato a rilascio modificato: €11,91

DEPAKIN 750 mg granulato a rilascio modificato: €16,36

DEPAKIN 1000 mg granulato a rilascio modificato: €20,85

RCP

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. 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

DEPAKIN CHRONO 300 mg compresse a rilascio prolungato

DEPAKIN CHRONO 500 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

DEPAKIN CHRONO 300 mg compresse a rilascio prolungato

Una compressa contiene:

sodio valproato	199,8	mg
acido valproico	87,0	mg

corrispondenti a 300 mg di sodio valproato.

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

DEPAKIN CHRONO 500 mg compresse a rilascio prolungato

Una compressa contiene:

sodio valproato	333	mg
acido valproico	145	mg

corrispondenti a 500 mg di sodio valproato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse a rilascio prolungato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Nel trattamento dell'epilessia generalizzata, in particolare in attacchi di tipo:

- assenza,
- mioclonico,
- tonico-clonico,

- atonico,
- misto,

e nell'epilessia parziale:

- semplice o complessa,
- secondariamente generalizzata,

Nel trattamento di sindromi specifiche (West, Lennox-Gastaut).

Nel 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 al valproato per la mania acuta.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Trattamento dell'epilessia

Prima di iniziare la terapia con DEPAKIN CHRONO tenere presente che:

- In pazienti non trattati con altri farmaci antiepilettici, la posologia va preferibilmente aumentata per stadi successivi di 2-3 giorni, per raggiungere quella ottimale nel giro di una settimana circa.
- In pazienti già in trattamento con farmaci antiepilettici, la sostituzione con valproato deve essere graduale, raggiungendo la posologia ottimale in circa due settimane. I trattamenti concomitanti saranno progressivamente ridotti fino a essere interrotti.
- L'aggiunta di un altro agente antiepilettico, ove sia necessario, va fatta gradualmente (vedere paragrafo 4.5).

La posologia giornaliera deve essere stabilita in base all'età ed al peso corporeo; tuttavia deve anche essere presa in considerazione la sensibilità individuale al valproato.

La posologia ottimale deve essere determinata essenzialmente in base alla risposta clinica; la determinazione dei livelli plasmatici di acido valproico può essere presa in considerazione a complemento del monitoraggio clinico, quando non si arrivi ad ottenere un adeguato controllo degli attacchi o quando vi sia il sospetto di effetti indesiderati. Le concentrazioni sieriche generalmente ritenute terapeutiche sono comprese tra 40 e 100 mg/l (300-700 µmol/litro) di acido valproico.

Solitamente la posologia giornaliera iniziale è di 10-15 mg/Kg, quindi le dosi vanno progressivamente aumentate fino a raggiungere la posologia ottimale che generalmente va dai 20 ai 30 mg/Kg. Tuttavia, quando non si ottiene un adeguato controllo degli attacchi con questa posologia, le dosi possono essere aumentate ancora; i pazienti devono essere tenuti sotto stretto controllo quando sono trattati con dosi giornaliere maggiori di 50 mg/Kg (vedere paragrafo 4.4) in particolare:

- Nei bambini, la posologia usuale è di circa 30 mg/Kg/die
- Negli adulti, la posologia usuale va dai 20 ai 30 mg/Kg/die
- Negli anziani, sebbene i parametri farmacocinetici del valproato siano modificati, tali modifiche sono di significato clinico limitato e la posologia deve essere determinata in funzione della risposta clinica (controllo delle crisi epilettiche).

Nei pazienti con insufficienza renale o ipoproteinemia, si deve considerare l'aumento dell'acido valproico in forma libera nel siero e, se necessario, la dose deve essere ridotta.

Modo di somministrazione

L'uso della formulazione a rilascio prolungato - DEPAKIN CHRONO - permette di ridurre le somministrazioni del farmaco a 1-2 volte al giorno. Inoltre la possibilità di frazionare le compresse consente una maggiore flessibilità posologica.

DEPAKIN CHRONO può essere utilizzato anche nei bambini, quando sono in grado di assumere la forma in compresse, che peraltro possono essere frazionate.

Comunque, tra le forme farmaceutiche orali, quelle più appropriate per la somministrazione nei bambini sotto gli 11 anni sono la soluzione orale e il granulato.

Episodi di mania correlati al disturbo bipolare

Negli adulti:

Il dosaggio giornaliero deve essere stabilito e controllato individualmente dal medico.

La dose giornaliera iniziale raccomandata è di 750 mg. Inoltre, negli studi clinici una dose iniziale di 20 mg di valproato/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 valproato. 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:

La sicurezza e l'efficacia di Depakin Chrono nel trattamento degli episodi di mania correlati al disturbo bipolare non sono state valutate nei pazienti di età inferiore ai 18 anni.

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 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.).

4.3 Controindicazioni

Depakin chrono è controindicato nelle seguenti situazioni:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Epatite acuta.
- Epatite cronica.

- Anamnesi personale o familiare di grave epatopatia, soprattutto indotta da farmaci.
- Porfiria epatica.
- Disordini di coagulazione
- Valproato è controindicato nei pazienti in cui si osservano disturbi mitocondriali causati da mutazioni del gene nucleare codificante l'enzima mitocondriale polimerasi γ (POLG), per esempio la sindrome di Alpers-Huttenlocher, oltre che nei bambini di età inferiore ai due anni con sospetto disturbo associato a POLG (cfr. il paragrafo 4.4).
- Pazienti con disturbi noti del ciclo dell'urea (vedere paragrafo 4.4).

Trattamento dell'epilessia

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

Trattamento del disturbo bipolare

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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).

Depakin chrono è controindicato nelle seguenti situazioni:

Trattamento dell'epilessia

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

Trattamento del disturbo bipolare

- in gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.6);

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

Condizioni del Programma di prevenzione delle gravidanze:

Il medico prescrittore deve accertarsi che

- vengano valutate in ciascun caso le circostanze individuali, coinvolgendo la paziente nel colloquio, per garantire che partecipi attivamente, per discutere le opzioni terapeutiche e assicurarsi che comprenda i rischi e le misure necessarie per minimizzare i rischi;
- la potenziale fertilità sia valutata in tutte le pazienti di sesso femminile;
- la paziente abbia compreso e preso atto dei rischi relativi alle malformazioni congenite e ai disturbi del 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.

Nei bambini di età inferiore o uguale a tre anni, gli antiepilettici contenenti acido valproico rappresentano solo in casi eccezionali la terapia di prima scelta

Casi di ideazione e comportamento suicidari sono stati segnalati nei 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 valproato.

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.

Non si consiglia l'assunzione di alcol durante il trattamento con valproato.

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.

EPATOPATIE

- 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 malattia metabolica o degenerativa congenita.

Nel caso il Medico ritenesse indispensabile somministrare il farmaco a bambini al di sotto dei tre anni di età per il trattamento di un tipo di epilessia responsiva al valproato, nonostante il rischio di epatopatia, l'utilizzo di Depakin deve avvenire in monoterapia per ridurre tale rischio.

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 prima di iniziare la terapia e periodicamente durante i primi 6 mesi di terapia. Tra le analisi abituali, le più pertinenti sono quelle che riflettono la sintesi proteica, soprattutto il tempo di protrombina. La conferma di una percentuale di attività protrombinica particolarmente bassa, soprattutto se associata ad altri rilievi biologici anormali (significativa diminuzione del fibrinogeno e dei fattori della coagulazione; aumento dei livelli di bilirubina e aumento delle transaminasi, SGOT, SGPT, gamma-GT, lipasi, alfa-amilasi, glicemia) 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.

Quattro settimane dopo l'inizio del trattamento, devono essere controllati i test di laboratorio dei parametri della coagulazione quali INR e PTT, SGOT, SGPT, bilirubina e amilasi.

Nei bambini che non presentano sintomi clinici anomali, la conta ematica, compresi trombociti, SGOT e SGPT deve essere controllata ad ogni visita.

PANCREATITI

Sono state segnalate molto raramente pancreatiti gravi che possono avere esito fatale. I bambini più piccoli sono particolarmente a rischio. Il rischio diminuisce con l'aumentare dell'età. Attacchi epilettici gravi, disturbi neurologici o politerapia anticonvulsivante possono essere fattori di rischio. La presenza di insufficienza epatica concomitante alla pancreatite aumenta il rischio di esito fatale. I pazienti che manifestano dolori addominali acuti devono essere immediatamente visitati da un medico. In caso di pancreatite, il valproato va sospeso.

PAZIENTI CON PATOLOGIA MITOCONDRIALE NOTA O SOSPETTA

Valproato può scatenare o peggiorare i segni clinici di concomitanti malattie mitocondriali causate da mutazioni del DNA mitocondriale oltre che del gene nucleare codificante POLG. In particolare, nei pazienti con sindromi neurometaboliche ereditarie causate da mutazioni del gene per l'enzima mitocondriale polimerasi γ (POLG), per esempio la sindrome di Alpers-Huttenlocher, sono state segnalate con maggior frequenza insufficienza epatica acuta e decessi per epatopatie indotti da valproato.

Si devono sospettare disturbi associati al gene POLG in pazienti con una storia familiare o sintomi suggestivi di un disturbo di questo genere, compresi a titolo meramente esemplificativo encefalopatia inspiegata, epilessia refrattaria (focale, mioclonica), stato epilettico alla presentazione, ritardi dello sviluppo, regressione psicomotoria, neuropatia assonale sensitivo-motoria, miopatia, atassia cerebellare, oftalmoplegia o emicrania complicata con aura occipitale.

Il test della mutazione POLG va effettuato in conformità con la pratica clinica attuale per la valutazione diagnostica di tali disturbi (cfr. il paragrafo 4.3).

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 d'impiego

- Prima dell'inizio della terapia devono essere eseguiti test di funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.3), che periodicamente devono essere ripetuti durante i primi 6 mesi, soprattutto nei pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4).

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.

- Nei bambini di età inferiore ai 3 anni la somministrazione di Depakin deve avvenire in monoterapia anche se il suo beneficio potenziale deve essere valutato prima dell'inizio del trattamento, in confronto al rischio di danno epatico o di pancreatite in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

L'uso concomitante di salicilati deve essere evitato nei bambini al di sotto dei 3 anni per il rischio di epatotossicità.

- Si raccomanda di eseguire le analisi del sangue (emocromo completo con conta delle piastrine, tempo di sanguinamento e prove di coagulazione) prima dell'inizio della terapia o prima di un intervento chirurgico, e nel caso di ematomi o sanguinamenti spontanei (vedere paragrafo 4.8).
- Nei pazienti con insufficienza renale o ipoproteinemia è necessario diminuire la posologia. Poiché il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche può dare risultati non attendibili, la posologia deve essere adeguata in base ad un monitoraggio clinico (vedere paragrafo 5.2).
- 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, pazienti con dolore addominale acuto devono venire immediatamente sottoposti a esame medico. In caso di pancreatite si deve interrompere la terapia con valproato.
- Qualora si sospetti un ciclo dell'urea alterato, prima del trattamento si deve valutare l'iperammoniemia poiché con valproato è possibile un peggioramento (vedere paragrafo 4.3 e 4.8).

Quindi se compaiono sintomi quali apatia, sonnolenza, vomito, ipotensione ed aumento della frequenza delle crisi convulsive, devono essere determinati i livelli sierici di ammoniaca e di acido valproico; se necessario la dose del medicinale deve essere ridotta. Se si sospetta una

interruzione enzimatica del ciclo dell'urea, si deve determinare il livello sierico di ammoniacca prima di iniziare la terapia con medicinali contenenti acido valproico.

- 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 paragrafo 4.8).
- I pazienti con un deficit sottostante di carnitina palmitoiltransferasi (CPT) di tipo II devono essere avvertiti del maggiore rischio di rhabdomiolisi quando assumono valproato.
- Non si consiglia l'uso concomitante di acido valproico/sodio valproato e medicinali contenenti carbapenemi (vedere 4.5).

Ematologia

È opportuno monitorare la conta delle cellule ematiche, inclusi la conta delle piastrine, il tempo di sanguinamento e i test di coagulazione prima di iniziare la terapia, prima di un intervento chirurgico o odontoiatrico ed in caso di ematomi spontanei o emorragie (vedere paragrafo 4.8).

In caso di assunzione concomitante di antagonisti della vitamina K, si raccomanda uno stretto monitoraggio dei valori INR.

Danni al midollo osseo

I pazienti con precedente danno midollare osseo devono essere rigorosamente tenuti sotto controllo.

Depakin contiene sodio

- Depakin Chrono 300 mg compresse a rilascio prolungato contiene 28,3 mg di **sodio** per compressa. Da tenere in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.
- Depakin Chrono 500 mg compresse a rilascio prolungato contiene 47,18 mg di **sodio** per compressa. Da tenere in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti del valproato su altri farmaci

- Neurolettici, anti-MAO, antidepressivi e benzodiazepine
Il valproato 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 del dosaggio.
- Fenobarbital
Poiché il valproato aumenta le concentrazioni plasmatiche di fenobarbital (per inibizione del catabolismo epatico) può verificarsi sedazione soprattutto nei bambini. Si raccomanda quindi un monitoraggio clinico per i primi 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 del dosaggio del primidone quando necessario.

- Fenitoina

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

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

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

- Carbamazepina

È stata segnalata tossicità a livello clinico in caso di somministrazione contemporanea di valproato e carbamazepina poiché il valproato può potenziare la tossicità 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

Depakin 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 il dosaggio di lamotrigina.

- Etosuccimide

Il valproato può causare aumento delle concentrazioni plasmatiche della etosuccimide.

- Zidovudina

Il valproato 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 sul valproato

Gli antiepilettici con effetto di induzione enzimatica (in particolare fenitoina, fenobarbital e carbamazepina) diminuiscono le concentrazioni sieriche di acido valproico. Nel caso di terapia combinata i dosaggi vanno aggiustati 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.

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 valproato e di sostanze che si legano altamente alle proteine (acido acetilsalicilico), i livelli sierici liberi di acido valproico possono aumentare.

I medicinali contenenti acido valproico non devono essere somministrati in concomitanza con l'acido acetilsalicilico per trattare febbre e dolore, in modo particolare nei neonati e nei bambini.

Un attento monitoraggio del tempo di protrombina 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 e fluoxetina. Ci sono però anche state segnalazioni di casi in cui la concentrazione sierica di acido valproico è stato abbassato a seguito di assunzione concomitante di fluoxetina.

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 all'interruzione dell'effetto terapeutico. Quindi può essere necessario, in caso di co-somministrazione con rifampicina, un aggiustamento del dosaggio 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.

Altre interazioni

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 glucuronidazione 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 estroprogestinici in caso di contraccezione ormonale.

Nei volontari sani il valproato ha spostato il diazepam dai suoi siti di legame con l'albumina plasmatica e ne ha inibito il metabolismo. Nella terapia combinata la concentrazione di diazepam libero può risultare aumentata, mentre la clearance plasmatica e il volume di distribuzione della frazione libera del diazepam possono essere ridotti (rispettivamente del 25% e del 20%). L'emivita, comunque, rimane invariata.

In soggetti sani il trattamento concomitante con valproato e lorazepam ha determinato una riduzione della clearance plasmatica del lorazepam di oltre il 40%.

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

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

- 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

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 suggeriscono che la politerapia antiepilettica che include il valproato è associata a un rischio accresciuto di malformazioni congenite rispetto al valproato in monoterapia.

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

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

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

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

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

Disturbi dello sviluppo

I dati hanno dimostrato che l'esposizione a valproato in utero può avere effetti avversi sullo sviluppo mentale e fisico dei bambini esposti. Il rischio sembra dipendere dalla dose ma, in base ai dati disponibili, non può essere stabilita una dose soglia al di sotto della quale non esiste alcun rischio. Il preciso periodo di gestazione a rischio per tali effetti non è certo e la possibilità di rischio nell'intero corso della gravidanza non può essere esclusa.

Gli studi su bambini in età prescolare esposti in utero a valproato dimostrano che fino al 30-40% manifesta ritardi nella fase iniziale dello sviluppo, ad esempio parlare e camminare in ritardo, minori capacità intellettive, scarse capacità di linguaggio (parlare e comprendere) e problemi di memoria.

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

Esistono dati limitati sugli esiti a lungo termine.

I dati disponibili 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.

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). La dose giornaliera deve essere data in diverse piccole dosi durante tutta la giornata nelle donne che potrebbero restare incinte e certamente tra il giorno 20 e 40 dopo il concepimento. Inoltre, le concentrazioni plasmatiche devono essere regolarmente monitorate, considerando la possibilità di fluttuazioni considerevoli che si possono verificare durante la gravidanza anche con un dosaggio costante.

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.

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.

Il trattamento con acido valproico durante la gravidanza non dovrebbe essere interrotto senza consultare il medico, così come qualsiasi interruzione brusca del trattamento o una riduzione del dosaggio incontrollato. Questo potrebbe portare a crisi epilettiche nella donna incinta, che potrebbero recare pregiudizio alla madre e / o al nascituro.

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

Fertilità

Sono stati segnalati amenorrea, ovaio policistico e livelli aumentati di testosterone nelle donne che utilizzano valproato (vedere paragrafo 4.8). La somministrazione di valproato può inoltre compromettere la fertilità negli uomini (vedere paragrafo 4.8). Casi clinici indicano che le disfunzioni della fertilità sono reversibili dopo l'interruzione del trattamento.

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

In caso di somministrazione contemporanea con barbiturici o altri farmaci ad attività depressiva del sistema nervoso centrale si possono riscontrare, in alcuni soggetti, manifestazioni di astenia, sonnolenza o confusione, che possono così alterare la risposta alla capacità di guidare un

veicolo, utilizzare macchinari o svolgere attività connesse con il rischio di caduta o incidente, la capacità è alterata a prescindere dalla malattia di base.

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

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

- Patologie congenite, familiari e genetiche
Malformazioni congenite e disturbi dello sviluppo (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.6).
- Patologie epatobiliari
Comune: può verificarsi disfunzione epatica grave (talvolta fatale), è dose-indipendente. Nei bambini, in particolare in terapia di combinazione con altri antiepilettici, il rischio di danno epatico è notevolmente aumentata (vedere paragrafo 4.4).
- Patologie gastrointestinali
Molto comune: nausea.
Comune: vomito, disturbi gengivali (principalmente iperplasia gengivale), stomatite, dolori alla parte superiore dell'addome, diarrea si verificano frequentemente in alcuni pazienti all'inizio del trattamento, ma generalmente scompaiono dopo qualche giorno senza interrompere il trattamento.
Non comuni: ipersalivazione, pancreatite, talvolta letale (vedere paragrafo 4.4).
- Patologie endocrine
Non comune: sindrome da Inappropriata Secrezione di ADH (SIADH), iperandrogenismo (irsutismo, virilismo, acne, alopecia maschile e/o aumento degli ormoni androgeni).
Raro: ipotiroidismo (vedere paragrafo 4.6).
- Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Comune: iponatriemia, aumento di peso dose-dipendente o perdita di peso, aumento dell'appetito e perdita di appetito.
L'aumento di peso deve essere attentamente monitorato poiché è un fattore di rischio per la sindrome dell'ovaio policistico (vedere paragrafo 4.4).
In uno studio clinico con 75 bambini, una ridotta attività biotinidasi è stata osservata durante il trattamento con medicinali contenenti acido valproico. Ci sono state anche segnalazioni di carenza di biotina.
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, stupore, debolezza muscolare (ipotensione muscolare), disturbi motori (discinesia choreoid), gravi mutamenti generalizzati nel EEG 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.

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

Raro: sindrome mielodisplastica.

- Patologie del sistema nervoso

Molto comune: tremore.

Comune: parestesie dose-dipendente, disturbi extrapiramidali (incapacità di stare fermi, rigidità, tremori, movimenti lenti, movimenti involontari, contrazioni muscolari), stupore, tremore posturale, sonnolenza, convulsioni, memoria insufficiente, 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: spasticità, atassia, in particolare all'inizio del trattamento, coma, encefalopatia, letargia, parkinsonismo reversibile, peggioramento delle convulsioni (vedere paragrafo 4.4).

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

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

È stata segnalata sedazione

Diplopia

- Disturbi psichiatrici

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

Non comune: irritabilità, iperattività e confusione, in particolare all'inizio del trattamento (occasionalmente aggressività, disturbi comportamentali).

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

* Questi effetti indesiderati sono stati osservati principalmente nei bambini

- Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune: anemia, trombocitopenia,

Non comune: neutropenia, leucopenia o pancitopenia, ipoplasia dei globuli rossi. Edema

periferico, sanguinamento

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), carenza del fattore VIII (fattore von Willebrand), test della coagulazione anomali (come prolungamento del tempo di protrombina, prolungamento del tempo di tromboplastina parziale attivato, prolungamento del tempo di trombina, INR prolungato) (vedere anche paragrafi 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), reazioni allergiche.

- Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Elevati livelli di testosterone. Sono stati segnalati casi di frequenza dell'ovaio policistico in pazienti che hanno avuto un significativo aumento di peso.

Comune: dismenorrea,

Non comune: amenorrea,

Raro: infertilità maschile.

- Patologie vascolari

Comune: emorragia (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)

Non comune: vasculiti.

- Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: ipotermia

- Patologie dell'orecchio e del labirinto

Comune: sordità, tinnito.

- Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: versamento pleurico

- Patologie renali e urinarie

Comune: Incontinenza urinaria

Non comune: insufficienza renale

Raro: enuresi, nefrite tubulo interstiziale, sindrome di Fanconi reversibile, il meccanismo di

azione non è ancora chiaro.

- Disturbi del sistema immunitario
Raro: Lupus eritematoso sistemico, rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.4).
- Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Ci sono state segnalazioni di diminuzione della densità minerale ossea, osteopenia, osteoporosi e fratture nei pazienti in terapia a lungo termine con Depakin. Il meccanismo con cui Depakin influenza il metabolismo delle ossa rimane poco chiaro.

Per quanto riguarda gli effetti indesiderati relativi al S.N.C. e il possibile rischio teratogeno, questi potrebbero avere un'incidenza minore rispetto a quelli che si presentano dopo somministrazione di Depakin. Infatti DEPAKIN CHRONO ha un profilo plasmatico più regolare, con minori fluttuazioni delle concentrazioni di acido valproico per riduzione dei livelli dei picchi (C_{max}) e con livelli di "cavo" immutati.

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

Segni e sintomi

Ai livelli sierici terapeutici (50–100 µg/ml), l'acido valproico ha una tossicità relativamente bassa. Molto raramente, intossicazione acuta da acido valproico a livelli sierici superiori a 100 µg/ml si è verificata negli adulti e nei bambini.

I segni di massivo sovradosaggio acuto generalmente comprendono coma con ipotonia muscolare, iporeflexia, miopia, compromissione della funzione respiratoria, acidosi metabolica, ipotensione, disturbi cardiovascolari, collasso/shock circolatorio e ipernatremia. La presenza di sodio nella formulazione del valproato può portare a ipernatremia, quando assunto in overdose.

In entrambi, adulti e bambini, alti livelli sierici causano anomali disturbi neurologici, come ad esempio una maggiore tendenza a crisi epilettiche e cambiamenti comportamentali.

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

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.

Trattamento

Nessun antidoto specifico è noto.

La gestione clinica del sovradosaggio deve quindi essere limitata a misure di carattere generale volte a eliminazione delle tossine e al supporto delle funzioni vitali.

Le misure da intraprendere a livello ospedaliero devono essere sintomatiche: lavanda gastrica, che può essere utile fino a 10-12 ore dopo l'ingestione; monitoraggio cardiaco e respiratorio. Il naloxone è stato utilizzato con successo in pochi casi isolati. In caso di massivo sovradosaggio, sono state utilizzate con successo l'emodialisi e l'emoperfusione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Antiepilettico a largo spettro. Il valproato esercita il suo effetto soprattutto sul sistema nervoso centrale. Studi farmacologici sugli animali hanno dimostrato che ha proprietà anticonvulsivanti in vari modelli di epilessia sperimentale (attacchi generalizzati e parziali). Anche nell'uomo ha dimostrato un'attività antiepilettica in vari tipi di epilessia. Il suo principale meccanismo d'azione sembra collegato ad un rafforzamento della via gabaergica.

Si è evidenziato che il valproato di sodio è in grado di stimolare la replicazione del virus HIV in alcuni studi effettuati in vitro; tuttavia questo effetto è modesto, incostante, non correlato con la dose e non segnalato nei pazienti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità del sodio valproato è prossima al 100% dopo somministrazione orale o e.v.

Distribuzione

Il volume di distribuzione si limita soprattutto al sangue e al liquido extracellulare di rapido scambio. La concentrazione di acido valproico nel liquido cerebrospinale è vicina alla concentrazione plasmatica libera.

Passaggio transplacentare (vedere paragrafo 4.6).

Il valproato attraversa la barriera placentare sia nella specie animale che 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.

Somministrato durante l'allattamento il valproato viene escreto nel latte materno a concentrazioni molto basse (tra l'1 e il 10% della concentrazione sierica totale).

Lo steady-state della concentrazione plasmatica si raggiunge rapidamente (3-4 giorni) dopo somministrazione orale; con la forma e.v. lo steady-state della concentrazione plasmatica si può raggiungere in pochi minuti e mantenere con un'infusione e.v.

Biotrasformazione/Eliminazione Il legame proteico è molto elevato, è dose dipendente e saturabile. La molecola di valproato può essere dializzata, ma viene escreta soltanto la forma

libera (circa il 10%).

Diversamente dalla maggior parte degli altri antiepilettici il sodio valproato non accelera la propria degradazione, né quella di altri agenti quali gli estroprogestinici. Ciò è dovuto all'assenza dell'effetto enzima-induttore che coinvolge il citocromo P 450.

L'emivita è di circa 8 - 20 ore. Nei bambini è generalmente più breve.

Il sodio valproato è soprattutto escreto nelle urine in seguito a metabolizzazione per glucuronoconiugazione e beta-ossidazione.

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

Caratteristiche di DEPAKIN CHRONO

Rispetto alla forma gastroresistente (DEPAKIN) la forma CHRONO, presenta, a dosi equivalenti:

- scomparsa del tempo di latenza di assorbimento dopo la somministrazione;
- assorbimento prolungato;
- biodisponibilità identica;
- concentrazioni plasmatiche totali e libere massime (C_{max}) meno elevate con diminuzione della C_{max} del 25% circa, ma con un plateau relativamente stabile da 4 a 14 ore dopo somministrazione: tale livellamento dei picchi consente di ottenere concentrazioni di acido valproico più regolari ed una distribuzione nictemerale più omogenea: dopo somministrazione due volte al giorno di una stessa dose, il range delle fluttuazioni plasmatiche si riduce della metà.
- correlazione più lineare tra le dosi e le concentrazioni plasmatiche (totali e libere).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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 per via orale nel topo è di 1700 mg/kg, nel ratto di 1530 mg/kg e nella cavia di 824 mg/kg, mentre per via intraperitoneale nel coniglio la DL50 è di 1200 mg/kg.

Tossicità cronica

Nel topo alla dose di 50 mg/kg per via orale non sono stati rilevati fenomeni tossici dopo trattamento per 325 giorni consecutivi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

DEPAKIN CHRONO 300 mg compresse a rilascio prolungato

etilcellulosa, ipromellosa, silice colloidale idrata, saccarina sodica, poliacrilato dispersione 30%, macrogol 6000, talco, titanio diossido.

DEPAKIN CHRONO 500 mg compresse a rilascio prolungato

etilcellulosa, ipromellosa, silice colloidale anidra, silice colloidale idrata, saccarina sodica, poliacrilato dispersione 30%, macrogol 6000, talco, titanio diossido.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Scatola di cartone contenente: blister da 30 compresse divisibili a rilascio prolungato da 300 mg.

Scatola di cartone contenente: blister da 30 compresse divisibili a rilascio prolungato da 500 mg.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in

conformità alla normativa locale vigente.

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

300 mg compresse a rilascio prolungato 30 compresse divisibili AIC n. 022483109

500 mg compresse a rilascio prolungato 30 compresse divisibili AIC n. 022483111

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

Data della prima autorizzazione: 3 luglio 1997

Data del rinnovo più recente: 1 giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: Ottobre 2020

11. CLASSE DI RIMBORSABILITA': A

DEPAKIN CHRONO 300 mg compresse a rilascio prolungato

DEPAKIN CHRONO 500 mg compresse a rilascio prolungato

12. CLASSE DISPENSAZIONE: RR

DEPAKIN CHRONO 300 mg compresse a rilascio prolungato

DEPAKIN CHRONO 500 mg compresse a rilascio prolungato

13. PREZZI AL PUBBLICO:

DEPAKIN CHRONO 300 mg compresse a rilascio prolungato € 7,76

DEPAKIN CHRONO 500 mg compresse a rilascio prolungato € 12,57

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

DEPAKIN 200 mg compresse gastroresistenti

DEPAKIN 500 mg compresse gastroresistenti

DEPAKIN 200 mg/ml soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

DEPAKIN 200 mg compresse gastroresistenti

Una compressa gastroresistente contiene 200 mg di sodio valproato.

DEPAKIN 500 mg compresse gastroresistenti

Una compressa gastroresistente contiene 500 mg di sodio valproato.

DEPAKIN 200 mg/ml soluzione orale

100 ml di soluzione contengono 20 g di sodio valproato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse gastroresistenti, soluzione orale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Nel trattamento dell'epilessia generalizzata, in particolare in attacchi di tipo:

- assenza,
- mioclonico,
- tonico-clonico,
- atonico,
- misto,

e nell'epilessia parziale:

- semplice o complessa,
- secondariamente generalizzata.

Nel trattamento di sindromi specifiche (West, Lennox-Gastaut)

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Prima di iniziare la terapia con DEPAKIN tenere presente che:

- In pazienti non trattati con altri farmaci antiepilettici, la posologia va preferibilmente aumentata per stadi successivi di 2-3 giorni, per raggiungere quella ottimale nel giro di una settimana circa.
- In pazienti già in trattamento con farmaci antiepilettici, la sostituzione con valproato deve essere graduale, raggiungendo la posologia ottimale in circa due settimane. I trattamenti concomitanti saranno progressivamente ridotti fino a essere interrotti.
- L'aggiunta di un altro agente antiepilettico, ove sia necessario, va fatta gradualmente (vedere paragrafo 4.5).

La posologia giornaliera deve essere stabilita in base all'età ed al peso corporeo; tuttavia deve anche essere presa in considerazione la sensibilità individuale al valproato.

La posologia ottimale deve essere determinata essenzialmente in base alla risposta clinica; la determinazione dei livelli plasmatici di acido valproico può essere presa in considerazione a complemento del monitoraggio clinico, quando non si arrivi ad ottenere un adeguato controllo degli attacchi o quando vi sia il sospetto di effetti indesiderati. Le concentrazioni sieriche generalmente ritenute terapeutiche sono comprese tra 40 e 100 mg/l (300-700 µmol/litro) di acido valproico.

Solitamente la posologia giornaliera iniziale è di 10-15 mg/Kg, quindi le dosi vanno progressivamente aumentate fino a raggiungere la posologia ottimale che generalmente va dai 20 ai 30 mg/Kg. Tuttavia, quando non si ottiene un adeguato controllo degli attacchi con questa posologia, le dosi possono essere aumentate ancora; i pazienti devono essere tenuti sotto stretto controllo quando sono trattati con dosi giornaliere maggiori di 50 mg/Kg (vedere paragrafo 4.4) in particolare:

- Nei bambini, la posologia usuale è di circa 30 mg/Kg/die
- Negli adulti, la posologia usuale va dai 20 ai 30 mg/Kg/die
- Negli anziani, sebbene i parametri farmacocinetici del valproato siano modificati, tali modifiche sono di significato clinico limitato e la posologia deve essere determinata in funzione della risposta clinica (controllo delle crisi epilettiche).

Nei pazienti con insufficienza renale o ipoproteinemia, si deve considerare l'aumento dell'acido valproico in forma libera nel siero e, se necessario, la dose deve essere ridotta

DEPAKIN deve essere somministrato preferibilmente durante i pasti: la soluzione deve essere assunta con acqua non gassata.

Popolazione pediatrica

Tra le forme farmaceutiche orali, quelle più appropriate per la somministrazione nei bambini sotto gli 11 anni sono la soluzione orale e il granulato.

Bambine e donne in età fertile

Il trattamento con valproato deve essere iniziato e supervisionato da uno specialista esperto nella gestione dell'epilessia. Il valproato non deve essere utilizzato nelle bambine e nelle donne in età fertile, eccetto il caso in cui gli altri trattamenti siano inefficaci o non tollerati. Valproato viene prescritto e dispensato in base al Programma di prevenzione delle gravidanze con valproato (paragrafi 4.3 e 4.4).

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

4.3 Controindicazioni

Depakin è controindicato nelle seguenti situazioni:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
 - Epatite acuta.
 - Epatite cronica.
 - Anamnesi personale o familiare di grave epatopatia, soprattutto indotta da farmaci.
 - Porfiria epatica.
 - Disordini di coagulazione
 - Valproato è controindicato nei pazienti in cui si osservano disturbi mitocondriali causati da mutazioni del gene nucleare codificante l'enzima mitocondriale polimerasi γ (POLG), per esempio la sindrome di Alpers-Huttenlocher, oltre che nei bambini di età inferiore ai due anni con sospetto disturbo associato a POLG (cfr. il paragrafo 4.4).
 - Pazienti con disturbi noti del ciclo dell'urea (vedere paragrafo 4.4).
- in gravidanza, eccetto il caso in cui non vi siano trattamenti alternativi adeguati (vedere paragrafi 4.4 e 4.6);
 - in donne in età fertile, eccetto in presenza dei requisiti previsti dal programma di prevenzione delle gravidanze (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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).

Depakin è controindicato nelle seguenti situazioni:

- in gravidanza, eccetto il caso in cui non vi siano trattamenti alternativi adeguati (vedere

paragrafi 4.3 e 4.6);

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

Condizioni del Programma di prevenzione delle gravidanze:

Il medico prescrittore deve accertarsi che

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

Queste condizioni valgono anche per le donne non sessualmente attive al momento, salvo il caso in

cui il medico prescrittore individui ragioni convincenti che escludano il rischio di gravidanza.

Bambine

- Il medico prescrittore deve accertarsi che i genitori/coloro i quali si prendono cura delle bambine comprendano la necessità di contattare lo specialista non appena la bambina che utilizza valproato abbia il menarca.
- Il medico prescrittore deve accertarsi che i genitori/coloro i quali si prendono cura delle bambine che abbiano avuto il menarca ricevano informazioni esaustive sui rischi di malformazioni congenite e di disturbi del neurosviluppo, inclusa la portata di tali rischi, per i bambini esposti *in utero* al valproato.
- Nelle pazienti che abbiano avuto il menarca, lo specialista prescrittore deve rivalutare ogni anno la necessità della terapia con valproato e considerare opzioni terapeutiche alternative. Se il valproato è l'unico trattamento adeguato, è necessario discutere della necessità di una contraccezione efficace e di tutte le altre condizioni previste dal programma di prevenzione delle gravidanze. Lo specialista deve compiere ogni sforzo per garantire il passaggio ad un trattamento alternativo prima che la bambina raggiunga l'età adulta.

Test di gravidanza

Prima di iniziare il trattamento con valproato si deve escludere una gravidanza. Il trattamento con valproato non deve essere iniziato in donne in età fertile senza un test di gravidanza con esito negativo (test di gravidanza plasmatico), confermato da un operatore sanitario, in modo da escludere un utilizzo non intenzionale in gravidanza.

Contracezione

Le donne in età fertile cui è stato prescritto il valproato devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci, senza interruzione, per l'intera durata del trattamento con valproato. Queste pazienti devono ricevere informazioni esaustive sulla prevenzione della gravidanza, nonché una consulenza sulla contraccezione qualora non stiano utilizzando metodi contraccettivi efficaci. Si deve utilizzare almeno un metodo contraccettivo efficace (preferibilmente un tipo indipendente dalla paziente, come un dispositivo intrauterino o un impianto), oppure due metodi contraccettivi complementari, incluso un metodo barriera. Nella scelta del metodo contraccettivo devono essere valutate in ciascun caso le circostanze individuali, coinvolgendo la paziente nella discussione, per assicurare la sua partecipazione e aderenza ai metodi scelti. Anche in caso di amenorrea deve attenersi a tutte le indicazioni relative ad una contraccezione efficace.

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) 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

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

In caso di gravidanza

Se una donna che assume valproato rimane incinta, deve essere immediatamente indirizzata ad uno specialista, per rivalutare il trattamento con valproato e prendere in considerazione opzioni alternative. Le pazienti con gravidanza esposta al valproato e i loro compagni devono essere indirizzati ad uno specialista 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.

Nei bambini di età inferiore o uguale a tre anni, gli antiepilettici contenenti acido valproico rappresentano solo in casi eccezionali la terapia di prima scelta

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

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

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

Non si consiglia l'assunzione di alcol durante il trattamento con valproato.

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.

EPATOPATIE

- 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 malattia metabolica o degenerativa congenita.

Nel caso il Medico ritenesse indispensabile somministrare il farmaco a bambini al di sotto dei tre anni di età per il trattamento di un tipo di epilessia responsiva al valproato, nonostante il rischio di epatopatia, l'utilizzo di Depakin deve avvenire in monoterapia per ridurre tale rischio.

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 prima di iniziare la terapia e periodicamente durante i primi 6 mesi di terapia. Tra le analisi abituali, le più pertinenti sono quelle che riflettono la sintesi proteica, soprattutto il tempo di protrombina. La conferma di una percentuale di attività protrombinica particolarmente bassa, soprattutto se associata ad altri rilievi biologici anormali (significativa diminuzione del fibrinogeno e dei fattori della coagulazione; aumento dei livelli di bilirubina e aumento delle transaminasi SGOT, SGPT, gamma-GT, lipasi, alfa-amilasi, glicemia) 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.

Quattro settimane dopo l'inizio del trattamento, devono essere controllati i test di laboratorio dei parametri della coagulazione quali INR e PTT, SGOT, SGPT, bilirubina e amilasi.

Nei bambini che non presentano sintomi clinici anomali, la conta ematica, compresi trombociti, SGOT e SGPT deve essere controllata ad ogni visita.

PANCREATITI

Sono state segnalate molto raramente pancreatiti gravi che possono avere esito fatale. I bambini più piccoli sono particolarmente a rischio. Il rischio diminuisce con l'aumentare dell'età. Attacchi epilettici gravi, disturbi neurologici o politerapia anticonvulsivante possono essere fattori di rischio. La presenza di insufficienza epatica concomitante alla pancreatite aumenta il rischio di esito fatale. I pazienti che manifestano dolori addominali acuti devono essere immediatamente visitati da un medico. In caso di pancreatite, il valproato va sospeso.

PAZIENTI CON PATOLOGIA MITOCONDRIALE NOTA O SOSPETTA

Valproato può scatenare o peggiorare i segni clinici di concomitanti malattie mitocondriali causate da mutazioni del DNA mitocondriale oltre che del gene nucleare codificante POLG. In particolare, nei pazienti con sindromi neurometaboliche ereditarie causate da mutazioni del gene per l'enzima mitocondriale polimerasi γ (POLG), per esempio la sindrome di Alpers-Huttenlocher, sono state segnalate con maggior frequenza insufficienza epatica acuta e decessi per epatopatie indotti da valproato.

Si devono sospettare disturbi associati al gene POLG in pazienti con una storia familiare o sintomi suggestivi di un disturbo di questo genere, compresi a titolo meramente esemplificativo encefalopatia inspiegata, epilessia refrattaria (focale, mioclonica), stato epilettico alla presentazione, ritardi dello sviluppo, regressione psicomotoria, neuropatia assonale sensitivo-motoria, miopatia, atassia cerebellare, oftalmoplegia o emicrania complicata con aura occipitale. Il test della mutazione POLG va effettuato in conformità con

la pratica clinica attuale per la valutazione diagnostica di tali disturbi (cfr. il paragrafo 4.3).

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 d'impiego

- Prima dell'inizio della terapia devono essere eseguiti test di funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.3), che periodicamente devono essere ripetuti durante i primi 6 mesi, soprattutto nei pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4).

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.

- Nei bambini di età inferiore ai 3 anni la somministrazione di Depakin deve avvenire in monoterapia anche se il suo beneficio potenziale deve essere valutato prima dell'inizio del trattamento, in confronto al rischio di danno epatico o di pancreatite in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

L'uso concomitante di salicilati deve essere evitato nei bambini al di sotto dei 3 anni per il rischio di epatotossicità.

- Si raccomanda di eseguire le analisi del sangue (emocromo completo con conta delle piastrine, tempo di sanguinamento e prove di coagulazione) prima dell'inizio della terapia o prima di un intervento chirurgico, e nel caso di ematomi o sanguinamenti spontanei (vedere paragrafo 4.8).
- Nei pazienti con insufficienza renale o ipoproteinemia è necessario diminuire la posologia. Poiché il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche può dare risultati non attendibili, la posologia deve essere adeguata in base ad un monitoraggio clinico (vedere paragrafo 5.2).
- 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, pazienti con dolore addominale acuto devono venire immediatamente sottoposti a esame medico. In caso di pancreatite si deve interrompere la terapia con valproato.
- Qualora si sospetti un ciclo dell'urea alterato, prima del trattamento si deve valutare l'iperammoniemia poiché con valproato è possibile un peggioramento (vedere paragrafo 4.3 e 4.8).

Quindi se compaiono sintomi quali apatia, sonnolenza, vomito, ipotensione ed aumento della frequenza delle crisi convulsive, devono essere determinati i livelli sierici di

ammoniaca e di acido valproico; se necessario la dose del medicinale deve essere ridotta. Se si sospetta una interruzione enzimatica del ciclo dell'urea, si deve determinare il livello sierico di ammoniaca prima di iniziare la terapia con medicinali contenenti acido valproico.

- 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 paragrafo 4.8).
- I pazienti con un deficit sottostante di carnitina palmitoiltransferasi (CPT) di tipo II devono essere avvertiti del maggiore rischio di rhabdmiolisi quando assumono valproato.
- Non si consiglia l'uso concomitante di acido valproico/sodio valproato e medicinali contenenti carbapenemi (vedere paragrafo 4.5).

- Ematologia

È opportuno monitorare la conta delle cellule ematiche, inclusa la conta delle piastrine, il tempo di sanguinamento e i test di coagulazione prima di iniziare la terapia, prima di un intervento chirurgico o odontoiatrico ed in caso di ematomi spontanei o emorragie (vedere paragrafo 4.8)

In caso di assunzione concomitante di antagonisti della vitamina K, si raccomanda uno stretto monitoraggio dei valori INR.

- Danni al midollo osseo

I pazienti con precedente danno midollare osseo devono essere rigorosamente tenuti sotto controllo.

Depakin contiene sodio

- DEPAKIN 200 mg compresse gastroresistenti contiene 27,66 mg di **sodio** per compressa
- DEPAKIN 500 mg compresse gastroresistenti contiene 69,16 mg di **sodio** per compressa
- DEPAKIN 200 mg/ml soluzione orale contiene 27,66 mg di **sodio** per ml di soluzione

Da tenere in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

DEPAKIN soluzione: da assumere con acqua non gassata.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti del valproato su altri farmaci:

- Neurolettici, anti-MAO e antidepressivi e benzodiazepine.
Il valproato 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 del dosaggio.

- Fenobarbital
Poiché il valproato aumenta le concentrazioni plasmatiche di fenobarbital (per inibizione del catabolismo epatico) può verificarsi sedazione soprattutto nei bambini. Si raccomanda quindi un monitoraggio clinico per i primi 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 del dosaggio del primidone quando necessario.
- Fenitoina
Inizialmente il valproato diminuisce la concentrazione plasmatica totale della fenitoina aumentandone però la frazione libera, con possibili sintomi di sovradosaggio (l'acido valproico sposta la fenitoina dai suoi siti di legame proteico e rallenta il suo catabolismo epatico).
Si raccomanda pertanto il monitoraggio clinico; in caso di dosaggio plasmatico della fenitoina si deve tenere in considerazione soprattutto la frazione libera.
Successivamente, in seguito a trattamento cronico, le concentrazioni di fenitoina tornano ai valori iniziali pre-valproato.
- Carbamazepina
È stata segnalata tossicità a livello clinico in caso di somministrazione contemporanea di valproato e carbamazepina poiché il valproato può potenziare la tossicità 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
Depakin 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 il dosaggio di lamotrigina.
- Etosuccimide
Il valproato può causare aumento delle concentrazioni plasmatiche della etosuccimide.
- Zidovudina
Il valproato 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 sul valproato:

Gli antiepilettici con effetto di induzione enzimatica (in particolare fenitoina, fenobarbital e carbamazepina) diminuiscono le concentrazioni sieriche di acido valproico. Nel caso di terapia combinata i dosaggi vanno aggiustati 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.

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 valproato e di sostanze che si legano altamente alle proteine (acido acetilsalicilico), i livelli sierici liberi di acido valproico possono aumentare.

I medicinali contenenti acido valproico non devono essere somministrati in concomitanza con l'acido acetilsalicilico per trattare febbre e dolore, in modo particolare nei neonati e nei bambini.

Un attento monitoraggio del tempo di protrombina 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 e fluoxetina. Ci sono però anche state segnalazioni di casi in cui la concentrazione sierica di acido valproico è stato abbassato a seguito di assunzione concomitante di fluoxetina.

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 all'interruzione dell'effetto terapeutico. Quindi può essere necessario, in caso di co-somministrazione con rifampicina, un aggiustamento del dosaggio 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.

Altre interazioni

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 glucuronidazione 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 estroprogestinici in caso di contraccezione ormonale.

Nei volontari sani il valproato ha spostato il diazepam dai suoi siti di legame con l'albumina plasmatica e ne ha inibito il metabolismo. Nella terapia combinata la concentrazione di diazepam libero può risultare aumentata, mentre la clearance plasmatica e il volume di distribuzione della frazione libera del diazepam possono essere ridotti (rispettivamente del 25% e del 20%). L'emivita, comunque, rimane invariata.

In soggetti sani il trattamento concomitante con valproato e lorazepam ha determinato una riduzione della clearance plasmatica del lorazepam di oltre il 40%.

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

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

- 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 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

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 suggeriscono che la politerapia antiepilettica che include il valproato è associata a un rischio accresciuto di malformazioni congenite rispetto al valproato in monoterapia.

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

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

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

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

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

Disturbi dello sviluppo

I dati hanno dimostrato che l'esposizione a valproato in utero può avere effetti avversi sullo sviluppo mentale e fisico dei bambini esposti. Il rischio sembra dipendere dalla dose ma, in base ai dati disponibili, non può essere stabilita una dose soglia al di sotto della quale non esiste alcun rischio. Il preciso periodo di gestazione a rischio per tali effetti non è certo e la possibilità di rischio nell'intero corso della gravidanza non può essere esclusa.

Gli studi su bambini in età prescolare esposti in utero a valproato dimostrano che fino al 30-40% manifesta ritardi nella fase iniziale dello sviluppo, ad esempio parlare e camminare in ritardo, minori capacità intellettive, scarse capacità di linguaggio (parlare e comprendere) e problemi di memoria.

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

Esistono dati limitati sugli esiti a lungo termine.

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

Donne in gravidanza

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

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

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

- Utilizzare la dose 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). La dose giornaliera deve essere data in diverse piccole dosi durante tutta la giornata nelle donne che potrebbero restare incinte e certamente tra il giorno 20 e 40 dopo il concepimento. Inoltre, le concentrazioni plasmatiche devono essere regolarmente monitorate, considerando la possibilità di fluttuazioni considerevoli che si possono verificare durante la gravidanza anche con un dosaggio costante.

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.

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.

Il trattamento con acido valproico durante la gravidanza non dovrebbe essere interrotto senza consultare il medico, così come qualsiasi interruzione brusca del trattamento o una riduzione del dosaggio incontrollato. Questo potrebbe portare a crisi epilettiche nella donna incinta, che potrebbero recare pregiudizio alla madre e / o al nascituro.

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

Fertilità

Sono stati segnalati amenorrea, ovaio policistico e livelli aumentati di testosterone nelle donne che utilizzano valproato (vedere paragrafo 4.8). La somministrazione di valproato può inoltre compromettere la fertilità negli uomini (vedere paragrafo 4.8). Casi clinici indicano che le disfunzioni della fertilità sono reversibili dopo l'interruzione del trattamento.

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

In caso di somministrazione contemporanea con barbiturici o altri farmaci ad attività depressiva del sistema nervoso centrale si possono riscontrare, in alcuni soggetti, manifestazioni di astenia, sonnolenza o confusione, che possono così alterare la risposta alla capacità di guidare un veicolo, utilizzare macchinari o svolgere attività connesse con il rischio di caduta o incidente, la capacità è alterata a prescindere dalla malattia di base. 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

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

- Patologie congenite, familiari e genetiche
Malformazioni congenite e disturbi dello sviluppo (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.6).
- Patologie epatobiliari
Comune: può verificarsi disfunzione epatica grave (talvolta fatale), è dose-indipendente. Nei bambini, in particolare in terapia di combinazione con altri antiepilettici, il rischio di danno epatico è notevolmente aumentata (vedere paragrafo 4.4).
- Patologie gastrointestinali
Molto comune: nausea.
Comune: vomito, disturbi gengivali (principalmente iperplasia gengivale), stomatite, dolori alla parte superiore dell'addome, diarrea si verificano frequentemente in alcuni pazienti all'inizio del trattamento, ma generalmente scompaiono dopo qualche giorno senza interrompere il trattamento.
Non comuni: ipersalivazione, pancreatite, talvolta letale (vedere paragrafo 4.4).
- Patologie endocrine
Non comune: sindrome da Inappropriata Secrezione di ADH (SIADH), iperandrogenismo (irsutismo, virilismo, acne, alopecia maschile e/o aumento degli ormoni androgeni).
Raro: ipotiroidismo (vedere paragrafo 4.6).
- Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Comune: iponatriemia, aumento di peso dose-dipendente o perdita di peso, aumento

dell'appetito e perdita di appetito.

L'aumento di peso deve essere attentamente monitorato poiché è un fattore di rischio per la sindrome dell'ovaio policistico (vedere paragrafo 4.4).

In uno studio clinico con 75 bambini, una ridotta attività biotinidasi è stata osservata durante il trattamento con medicinali contenenti acido valproico. Ci sono state anche segnalazioni di carenza di biotina.

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, stupore, debolezza muscolare (ipotensione muscolare), disturbi motori (discinesia choreoid), gravi mutamenti generalizzati nel EEG 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.

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

Raro: sindrome mielodisplastica.

- Patologie del sistema nervoso

Molto comune: tremore.

Comune: parestesie dose-dipendente, disturbi extrapiramidali (incapacità di stare fermi, rigidità, tremori, movimenti lenti, movimenti involontari, contrazioni muscolari), stupore, sonnolenza, tremore posturale, convulsioni, memoria insufficiente, 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: spasticità, atassia, in particolare all'inizio del trattamento, coma, encefalopatia, letargia, parkinsonismo reversibile, peggioramento delle convulsioni (vedere paragrafo 4.4).

Raro: demenza reversibile associata ad atrofia cerebrale reversibile, disturbi cognitivi, stati confusionali. Stato stuporoso e letargia, che qualche volta hanno portato a coma transitorio (encefalopatia); erano casi isolati o associati ad un aumento dell'incidenza di attacchi epilettici durante la terapia e sono regrediti con l'interruzione del trattamento o con la diminuzione del dosaggio. Questi casi sono stati segnalati principalmente durante la terapia combinata (in particolare con fenobarbital o topiramato) o dopo un brusco aumento delle dosi di valproato.

È stata segnalata sedazione.

Diplopia

- Disturbi psichiatrici

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

Non comune: irritabilità, iperattività e confusione, in particolare all'inizio del trattamento (occasionalmente aggressività, disturbi comportamentali).

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

* Questi effetti indesiderati sono stati osservati principalmente nei bambini.

- Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune: anemia, trombocitopenia,

Non comune: neutropenia, leucopenia o pancitopenia, ipoplasia dei globuli rossi. Edema periferico, sanguinamento

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), carenza del fattore VIII (fattore von Willebrand) test della coagulazione anomali (come prolungamento del tempo di protrombina), prolungamento del tempo di tromboplastina parziale attivato, prolungamento del tempo di trombina, INR prolungato) (vedere anche paragrafi 4.4 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), reazioni allergiche.

- Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Elevati livelli di testosterone. Sono stati segnalati casi di frequenza dell'ovaio policistico in pazienti che hanno avuto un significativo aumento di peso.

Comune: dismenorrea,

Non comune: amenorrea.

Raro: infertilità maschile.

- Patologie vascolari

Comune: emorragia (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)

Non comune: vasculiti.

- Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: ipotermia

- Patologie dell'orecchio e del labirinto
Comune: sordità, tinnito.
- Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Non comune: versamento pleurico
- Patologie renali e urinarie
Comune: Incontinenza urinaria
Non comune: insufficienza renale
Raro: enuresi, nefrite tubulointerstiziale, sindrome di Fanconi reversibile, il meccanismo di azione non è ancora chiaro.
- Disturbi del sistema immunitario
Raro: Lupus eritematoso sistemico, rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.4).
- Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Ci sono state segnalazioni di diminuzione della densità minerale ossea, osteopenia, osteoporosi e fratture nei pazienti in terapia a lungo termine con Depakin. Il meccanismo con cui Depakin influenza il metabolismo delle ossa rimane poco chiaro.

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

Segni e sintomi

Ai livelli sierici terapeutici (50–100 µg/ml), l'acido valproico ha una tossicità relativamente bassa. Molto raramente, intossicazione acuta da acido valproico a livelli sierici superiori a 100 µg/ml si è verificata negli adulti e nei bambini.

I segni di massivo sovradosaggio acuto generalmente comprendono coma con ipotonia muscolare, iporeflessia, miosi, compromissione della funzione respiratoria, acidosi metabolica, ipotensione, disturbi cardiovascolari, collasso/shock circolatorio e ipernatremia. La presenza di sodio nella formulazione del valproato può portare a ipernatremia, quando assunto in overdose.

In entrambi, adulti e bambini, alti livelli sierici causano anomali disturbi neurologici, come ad esempio una maggiore tendenza a crisi epilettiche e cambiamenti comportamentali.

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

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.

Trattamento

Nessun antidoto specifico è noto.

La gestione clinica del sovradosaggio deve quindi essere limitata a misure di carattere generale volte a eliminazione delle tossine e al supporto delle funzioni vitali.

Le misure da intraprendere a livello ospedaliero devono essere sintomatiche: lavanda gastrica, che può essere utile fino a 10-12 ore dopo l'ingestione; monitoraggio cardiaco e respiratorio. Il naloxone è stato utilizzato con successo in pochi casi isolati. In caso di massivo sovradosaggio, sono state utilizzate con successo l'emodialisi e l'emoperfusione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Antiepilettico a largo spettro. Il valproato esercita il suo effetto soprattutto sul sistema nervoso centrale. Studi farmacologici sugli animali hanno dimostrato che ha proprietà anticonvulsivanti in vari modelli di epilessia sperimentale (attacchi generalizzati e parziali). Anche nell'uomo ha dimostrato un'attività antiepilettica in vari tipi di epilessia. Il suo principale meccanismo d'azione sembra collegato ad un rafforzamento della via gabaergica. Si è evidenziato che il valproato di sodio è in grado di stimolare la replicazione del virus HIV in alcuni studi effettuati *in vitro*; tuttavia questo effetto è modesto, incostante, non correlato con la dose e non segnalato nei pazienti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità del sodio valproato è prossima al 100% dopo somministrazione orale o e.v.

Distribuzione

Il volume di distribuzione si limita soprattutto al sangue e al liquido extracellulare di rapido scambio. La concentrazione di acido valproico nel liquido cerebrospinale è vicina alla concentrazione plasmatica libera.

Passaggio transplacentare (vedere paragrafo 4.6).

Il valproato attraversa la barriera placentare sia nella specie animale che 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.

Somministrato durante l'allattamento il valproato viene escreto nel latte materno a concentrazioni molto basse (tra l'1 e il 10% della concentrazione sierica totale).

Lo steady-state della concentrazione plasmatica si raggiunge rapidamente (3-4 giorni) dopo somministrazione orale; con la forma e.v. lo steady-state della concentrazione plasmatica si può raggiungere in pochi minuti e mantenere con un'infusione e.v.

Biotrasformazione/Eliminazione

Il legame proteico è molto elevato, è dose dipendente e saturabile.

La molecola di valproato può essere dializzata, ma viene escreta soltanto la forma libera (circa il 10%).

Diversamente dalla maggior parte degli altri antiepilettici il sodio valproato non accelera la propria degradazione, né quella di altri agenti quali gli estroprogestinici. Ciò è dovuto all'assenza dell'effetto enzima-induttore che coinvolge il citocromo P 450.

L'emivita è di circa 8 - 20 ore. Nei bambini è generalmente più breve.

Il sodio valproato è soprattutto escreto nelle urine in seguito a metabolizzazione per glucurono-coniugazione e beta-ossidazione.

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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 per via orale nel topo è di 1700 mg/kg, nel ratto di 1530 mg/kg e nella cavia di 824 mg/kg, mentre per via intraperitoneale nel coniglio la DL50 è di 1200 mg/kg.

Tossicità cronica

Nel topo alla dose di 50 mg/kg per via orale non sono stati rilevati fenomeni tossici dopo trattamento per 325 giorni consecutivi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compresse gastroresistenti

Eccipienti per la compressa:

povidone K90, calcio silicato, talco, magnesio stearato.

Eccipienti per il rivestimento:

povidone K30, macrogol 400, amido di mais, talco, titanio diossido, cellulosa acetofalato, dietile ftalato. Inoltre solo per le compresse da 500 mg: ferro ossido giallo.

Soluzione orale

urea, sodio idrossido, acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Le compresse gastroresistenti e la soluzione hanno una validità di 3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Compresse gastroresistenti

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Tenere il flacone ben chiuso.

Soluzione orale

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di 40 compresse da 200 mg

Flacone di 40 compresse da 500 mg

Blister da 40 compresse da 200 mg

Blister da 40 compresse da 500 mg

Flacone da 40 ml di soluzione orale 200 mg/ml con dosatore

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. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Depakin 200 mg compresse gastroresistenti- 40 compresse AIC n. 022483010 (in flacone)

Depakin 500 mg compresse gastroresistenti 40 compresse AIC n. 022483022 (in flacone)

Depakin 200 mg compresse gastroresistenti 40 compresse AIC n. 022483248 (in blister)

Depakin 500 mg compresse gastroresistenti 40 compresse AIC n. 022483251 (in blister)

Depakin 200 mg/ml soluzione orale flacone 40 ml AIC n. 022483034

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione

Depakin 200 mg compresse gastroresistenti: 13 marzo 1972

Depakin 500 mg compresse gastroresistenti: 19 maggio 1982

Depakin 200 mg/ml soluzione orale: 13 marzo 1972

Data del rinnovo più recente: 1 giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Ottobre 2020

11. CLASSE DI RIMBORSABILITA': A

DEPAKIN 200 mg compresse gastroresistenti

DEPAKIN 500 mg compresse gastroresistenti

DEPAKIN 200 mg/ml soluzione orale

12. CLASSE DI DISPENSAZIONE: RR

DEPAKIN 200 mg compresse gastroresistenti

DEPAKIN 500 mg compresse gastroresistenti

DEPAKIN 200 mg/ml soluzione orale

13. PREZZI AL PUBBLICO:

DEPAKIN 200 mg 40 compresse gastroresistenti: 4,60€

DEPAKIN 500 mg 40 compresse gastroresistenti: 7,89 €

DEPAKIN 200 mg/ml soluzione orale: 4,84€

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

DEPAKIN 100 mg granulato a rilascio modificato
DEPAKIN 250 mg granulato a rilascio modificato
DEPAKIN 500 mg granulato a rilascio modificato
DEPAKIN 750 mg granulato a rilascio modificato
DEPAKIN 1000 mg granulato a rilascio modificato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

DEPAKIN 100 mg granulato a rilascio modificato

Una bustina contiene 66,66 mg di sodio valproato e 29,03 mg di acido valproico (equivalenti a 100 mg di sodio valproato).

DEPAKIN 250 mg granulato a rilascio modificato

Una bustina contiene 166,76 mg di sodio valproato e 72,61 mg di acido valproico (equivalenti a 250 mg di sodio valproato).

DEPAKIN 500 mg granulato a rilascio modificato

Una bustina contiene 333,30 mg di sodio valproato e 145,14 mg di acido valproico (equivalenti a 500 mg di sodio valproato).

DEPAKIN 750 mg granulato a rilascio modificato

Una bustina contiene 500,06 mg di sodio valproato e 217,75 mg di acido valproico (equivalenti a 750 mg di sodio valproato).

DEPAKIN 1000 mg granulato a rilascio modificato

Una bustina contiene 666,60 mg di sodio valproato e 290,27 mg di acido valproico (equivalenti a 1000 mg di sodio valproato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato a rilascio modificato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Nel trattamento dell'epilessia generalizzata, in particolare in attacchi di tipo:

- assenza
- mioclonico
- tonico-clonico
- atonico
- misto

e nell'epilessia parziale:

- semplice o complessa
- secondariamente generalizzata

Nel trattamento di sindromi specifiche (West, Lennox-Gastaut).

Nel 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 al valproato per la mania acuta.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Tra le forme farmaceutiche orali, quelle più appropriate per la somministrazione nei bambini sotto gli 11 anni sono la soluzione orale e il granulato.

DEPAKIN granulato a rilascio modificato è una forma farmaceutica adatta a tutti, in particolare ai bambini (se sono in grado di deglutire cibi molli), agli adulti con difficoltà di deglutizione e agli anziani. Sulla base della quantità del principio attivo, le bustine da 100 mg sono riservate ai bambini.

DEPAKIN granulato a rilascio modificato è una formulazione a rilascio controllato di Depakin che riduce il picco di concentrazione e assicura una concentrazione plasmatica più regolare durante l'arco della giornata.

Trattamento dell'epilessia

Il dosaggio giornaliero deve essere stabilito in base all'età e al peso corporeo; tuttavia deve anche essere presa in considerazione l'ampia sensibilità individuale al valproato.

Non è stata stabilita una correlazione certa tra la dose giornaliera, la concentrazione sierica e l'effetto terapeutico, e la dose ottimale deve essere determinata essenzialmente secondo la risposta clinica; si può prendere in considerazione la determinazione dei livelli plasmatici di acido valproico in aggiunta al monitoraggio clinico, quando non si raggiunge un adeguato controllo degli attacchi o quando si sospettano eventi avversi. Il range terapeutico in genere è compreso tra 40-100 mg/L (300-700 µmol/L). La dose stabilita deve essere ripartita in 2 somministrazioni giornaliere.

Inizio della terapia con DEPAKIN granulato a rilascio modificato (somministrazione orale)

- In pazienti non trattati con altri farmaci antiepilettici, il dosaggio va preferibilmente aumentato per livelli di dose successivi, ad intervalli di 2-3 giorni, per raggiungere quello ottimale in una settimana circa.
- In pazienti già in trattamento con farmaci antiepilettici, la sostituzione con DEPAKIN deve essere graduale, raggiungendo il dosaggio ottimale in circa due settimane, riducendo e poi interrompendo gli altri trattamenti.
- L'aggiunta di un altro farmaco antiepilettico va fatta gradualmente, quando è necessario (vedere paragrafo 4.5).

Somministrazione orale di DEPAKIN granulato a rilascio modificato: considerazioni pratiche

Posologia

Il dosaggio giornaliero iniziale è generalmente 10-15 mg/kg, in seguito le dosi vengono titolate fino al dosaggio ottimale (vedere paragrafo 4.2 “Inizio della terapia con DEPAKIN granulato a rilascio modificato”)

Questo è generalmente compreso tra 20-30 mg/kg. Ciò nonostante, se non si raggiunge il controllo degli attacchi con questa posologia, è possibile aumentare ulteriormente la dose, in modo adeguato; i pazienti devono essere attentamente monitorati quando ricevono dosi giornaliere superiori a 50 mg/kg (vedere paragrafo 4.4).

- *Nei bambini* il dosaggio usuale di mantenimento è circa 30 mg/kg al giorno.
- *Negli adulti* il dosaggio usuale di mantenimento è tra 20-30 mg/kg al giorno.
- *Negli anziani*, sebbene la farmacocinetica di DEPAKIN granulato a rilascio modificato sia modificata, il significato clinico è limitato e il dosaggio deve essere determinato sulla base del controllo degli attacchi.

Nei pazienti con insufficienza renale o ipoproteinemia, si deve considerare l'aumento dell'acido valproico in forma libera nel siero e, se necessario, la dose deve essere ridotta.

Episodi di mania correlati al disturbo bipolare

Negli adulti:

Il dosaggio giornaliero deve essere stabilito e controllato individualmente dal medico.

La dose giornaliera iniziale raccomandata è di 750 mg. Inoltre, negli studi clinici una dose iniziale di 20 mg di valproato/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 valproato. 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

La sicurezza e l'efficacia di Depakin granulato a rilascio modificato nel trattamento degli episodi di mania correlati al disturbo bipolare non sono state valutate nei pazienti di età inferiore ai 18 anni.

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 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.).

Modalità di somministrazione per entrambe le indicazioni

DEPAKIN granulato a rilascio modificato è in granuli sferici insapori e preferibilmente deve essere

somministrato distribuito su cibi molli (yogurt, frutta cotta, formaggi freschi, etc.) o bevande (succo d'arancia, etc.) freddi o a temperatura ambiente.

DEPAKIN granulato a rilascio modificato non deve essere somministrato con cibi o bevande tiepidi o caldi (minestre, caffè, tè, etc.).

DEPAKIN granulato a rilascio modificato non deve essere somministrato nel biberon perché può bloccare la tettarella.

Quando viene assunto con liquidi, si consiglia di sciacquare il bicchiere con una piccola quantità di acqua perché alcuni granuli possono rimanere attaccati al bicchiere.

Se si preferisce, il granulato può essere messo direttamente in bocca e deglutito con acqua o bevande fredde o a temperatura ambiente.

Il preparato deve essere deglutito immediatamente e non deve essere masticato. Non deve essere conservato per usi successivi.

4.3 Controindicazioni

Depakin è controindicato nelle seguenti situazioni:

- Epatite acuta
- Epatite cronica
- Anamnesi personale o familiare di grave epatopatia, soprattutto indotta da farmaci
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Porfiria epatica
- Disordini di coagulazione
- Valproato è controindicato nei pazienti in cui si osservano disturbi mitocondriali causati da mutazioni del gene nucleare codificante l'enzima mitocondriale polimerasi γ (POLG), per esempio la sindrome di Alpers-Huttenlocher, oltre che nei bambini di età inferiore ai due anni con sospetto disturbo associato a POLG (cfr. il paragrafo 4.4).
- Pazienti con disturbi noti del ciclo dell'urea (vedere paragrafo 4.4).

Trattamento dell'epilessia

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

Trattamento del disturbo bipolare

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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).

Depakin è controindicato nelle seguenti situazioni:

Trattamento dell'epilessia

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

Trattamento del disturbo bipolare

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

Condizioni del Programma di prevenzione delle gravidanze:

Il medico prescrittore deve accertarsi che

- vengano valutate in ciascun caso le circostanze individuali, coinvolgendo la paziente nel colloquio, per garantire che partecipi attivamente, per discutere le opzioni terapeutiche e assicurarsi che comprenda i rischi e le misure necessarie per minimizzare i rischi;
- la potenziale fertilità sia valutata in tutte le pazienti di sesso femminile;
- la paziente abbia compreso e preso atto dei rischi relativi alle malformazioni congenite e ai disturbi del 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.

Nei bambini di età inferiore o uguale a tre anni, gli antiepilettici contenenti acido valproico rappresentano solo in casi eccezionali la terapia di prima scelta.

Casi di ideazione e comportamento suicidari sono stati segnalati nei 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 valproato.

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.

Non si consiglia l'assunzione di alcol durante il trattamento con valproato.

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.

Epatopatie

- Condizioni di insorgenza

È stato eccezionalmente segnalato un grave danno epatico che talvolta si è rivelato fatale.

L'esperienza nell'epilessia ha indicato che i pazienti più a rischio, soprattutto in casi di terapia anticonvulsiva multipla, sono i neonati e i bambini sotto i 3 anni con gravi forme di epilessia, in particolare quelli con danno cerebrale, ritardo psichico e (o) con malattia metabolica o degenerativa congenita.

Nel caso il Medico ritenesse indispensabile somministrare il farmaco a bambini al di sotto dei tre anni di età per il trattamento di un tipo di epilessia responsiva al valproato, nonostante il rischio di epatopatia, l'utilizzo di Depakin deve avvenire in monoterapia per ridurre tale rischio.

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 devono essere prese in considerazione due tipi di manifestazioni che possono precedere l'ittero, soprattutto nei pazienti a rischio (vedere "condizioni di insorgenza"):

- nei pazienti epilettici la ricomparsa degli attacchi
- 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 prima dell'inizio della terapia e periodicamente durante i primi 6 mesi di terapia. Tra le analisi abituali, le più pertinenti sono quelle che riflettono la sintesi proteica, soprattutto il tempo di protrombina. La conferma di una percentuale di attività protrombinica particolarmente bassa, soprattutto se associata ad altri rilievi biologici anormali (significativa diminuzione del fibrinogeno e dei fattori della coagulazione; aumento dei livelli di bilirubina e delle transaminasi SGOT, SGPT, gamma-GT, lipasi, alfa-amilasi, glicemia) richiede l'interruzione della terapia con valproato. Come precauzione in caso essi siano assunti contemporaneamente, devono essere interrotti anche i salicilati, poiché metabolizzati per la stessa via.

Quattro settimane dopo l'inizio del trattamento, devono essere controllati i test di laboratorio dei parametri della coagulazione quali INR e PTT, SGOT, SGPT, bilirubina e amilasi.

Nei bambini che non presentano sintomi clinici anomali, la conta ematica, compresi trombociti, SGOT e SGPT deve essere controllata ad ogni visita.

Pancreatiti

Sono state segnalate molto raramente pancreatiti gravi che possono avere esito fatale. I bambini più piccoli sono particolarmente a rischio. Il rischio diminuisce con l'aumentare dell'età. Attacchi gravi, disturbi neurologici o politerapia anticonvulsivante possono essere fattori di rischio. L'insufficienza epatica concomitante a pancreatite aumenta il rischio di esito fatale. I pazienti che manifestano dolori addominali acuti devono essere immediatamente visitati da un medico. In caso di pancreatite, il valproato va sospeso.

PAZIENTI CON PATOLOGIA MITOCONDRIALE NOTA O SOSPETTA

Valproato può scatenare o peggiorare i segni clinici di concomitanti malattie mitocondriali causate da mutazioni del DNA mitocondriale oltre che del gene nucleare codificante POLG. In particolare, nei pazienti con sindromi neurometaboliche ereditarie causate da mutazioni del gene per l'enzima mitocondriale polimerasi γ (POLG), per esempio la sindrome di Alpers-Huttenlocher, sono state segnalate con maggior frequenza insufficienza epatica acuta e decessi per epatopatie indotti da valproato.

Si devono sospettare disturbi associati al gene POLG in pazienti con una storia familiare o sintomi suggestivi di un disturbo di questo genere, compresi a titolo meramente esemplificativo encefalopatia inspiegata, epilessia refrattaria (focale, mioclonica), stato epilettico alla presentazione, ritardi dello sviluppo, regressione psicomotoria, neuropatia assonale sensitivo-motoria, miopatia, atassia cerebellare, oftalmoplegia o emicrania complicata con aura occipitale. Il test della mutazione POLG va effettuato in conformità con la pratica clinica attuale per la valutazione diagnostica di tali disturbi (cfr. il paragrafo 4.3).

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 di impiego

- Test di funzionalità epatica devono essere eseguiti prima dell'inizio della terapia (vedere paragrafo 4.3), e ripetuti periodicamente durante i primi 6 mesi, soprattutto nei pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4)

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 (compresa il tempo di protrombina), si può inoltre prendere in considerazione un aggiustamento della posologia e, se necessario, si devono ripetere le analisi.

- Nei bambini di età inferiore ai 3 anni la somministrazione di Depakin deve avvenire in monoterapia anche se il suo beneficio potenziale deve essere valutato prima dell'inizio del trattamento, in confronto al rischio di danno epatico o di pancreatite in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4)

L'uso concomitante di salicilati deve essere evitato nei bambini al di sotto dei 3 anni per il rischio di epatotossicità.

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

- Nei pazienti con insufficienza renale o ipoproteinemia è necessario diminuire la posologia. Poiché il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche può indurre in errore, il dosaggio deve essere adattato in accordo al monitoraggio clinico (vedere paragrafo 5.2).

- Sebbene solo eccezionalmente siano state 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, pazienti con dolore addominale acuto devono venire immediatamente sottoposti a esame medico. In caso di pancreatite si deve interrompere la terapia con valproato.

- Qualora si sospetti un ciclo dell'urea alterato, prima del trattamento si deve valutare l'iperammoniemia, poiché con valproato è possibile un peggioramento (vedere paragrafo 4.3 e 4.8).

Quindi se compaiono sintomi quali apatia, sonnolenza, vomito, ipotensione ed aumento della frequenza delle crisi convulsive, devono essere determinati i livelli sierici di ammoniaca e di acido valproico; se necessario la dose del medicinale deve essere ridotta. Se si sospetta una interruzione enzimatica del ciclo dell'urea, si deve determinare il livello sierico di ammoniaca prima di iniziare la terapia con medicinali contenenti acido valproico.

- I pazienti devono essere informati del rischio di aumento di peso all'inizio della terapia; per minimizzarlo devono essere adottate misure appropriate (vedere paragrafo 4.8).

- I pazienti con un deficit sottostante di carnitina palmitoiltransferasi (CPT) di tipo II devono essere avvertiti del maggiore rischio di rabdomiolisi quando assumono valproato.

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

- Ematologia

È opportuno monitorare la conta delle cellule ematiche, inclusi la conta delle piastrine, il tempo di sanguinamento e i test di coagulazione prima di iniziare la terapia, prima di un intervento chirurgico o odontoiatrico ed in caso di ematomi spontanei o emorragie (vedere paragrafo 4.8).

In caso di assunzione concomitante di antagonisti della vitamina K, si raccomanda uno stretto monitoraggio dei valori INR.

- Danni al midollo osseo

I pazienti con precedente danno midollare osseo devono essere rigorosamente tenuti sotto controllo.

DEPAKIN granulato a rilascio modificato è in granuli sferici insapori e preferibilmente deve essere somministrato distribuito su cibi molli (yogurt, frutta cotta, formaggi freschi, ecc.) o bevande (succo d'arancia, ecc.) freddi o a temperatura ambiente.

DEPAKIN granulato a rilascio modificato non deve essere somministrato con cibi o bevande tiepidi o caldi (minestre, caffè, tè, ecc.).

DEPAKIN granulato a rilascio modificato non deve essere somministrato nel biberon perché può bloccare la tettarella.

Quando viene assunto con liquidi, si consiglia di sciacquare il bicchiere con una piccola quantità di acqua perché alcuni granuli possono rimanere attaccati al bicchiere.

Se si preferisce, il granulato può essere messo direttamente in bocca e deglutito con acqua o bevande fredde o a temperatura ambiente.

Il preparato deve essere deglutito immediatamente e non deve essere masticato. Non deve essere conservato per usi successivi.

Considerando il processo di rilascio e la natura degli eccipienti della formulazione, la matrice inerte dei granuli non viene assorbita dal tratto digestivo e viene eliminata con le feci dopo che il principio attivo viene rilasciato

Depakin contiene sodio

Il contenuto di sodio per bustina è il seguente:

- DEPAKIN 50 mg granulato a rilascio modificato contiene 4,6 mg di **sodio**
- DEPAKIN 100 mg granulato a rilascio modificato contiene 9,2 mg di **sodio**
- DEPAKIN 250 mg granulato a rilascio modificato contiene 23,06 mg di **sodio**
- DEPAKIN 500 mg granulato a rilascio modificato contiene 46,10 mg di **sodio**
- DEPAKIN 750 mg granulato a rilascio modificato contiene 69,16 mg di **sodio**
- DEPAKIN 1000 mg granulato a rilascio modificato contiene 92,2 mg di **sodio**

Da tenere in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Effetti del valproato su altri farmaci

- Neurolettici, anti-MAO, antidepressivi e benzodiazepine

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

-

- Fenobarbital

Poiché il valproato aumenta le concentrazioni plasmatiche di fenobarbital (per inibizione del catabolismo epatico) può verificarsi sedazione soprattutto nei bambini. Si raccomanda quindi un

- monitoraggio clinico per i primi 15 giorni del trattamento combinato, con immediata riduzione delle dosi di fenobarbital in caso di sedazione, e eventuale controllo dei livelli plasmatici di fenobarbital.
- Primidone
Il valproato aumenta i livelli plasmatici di primidone con potenziamento dei suoi effetti indesiderati (quali sedazione); questa interazione cessa con il trattamento a lungo termine. Si raccomanda il monitoraggio clinico specialmente all'inizio della terapia combinata con un aggiustamento del dosaggio del primidone quando necessario.
 - Fenitoina
Inizialmente il valproato diminuisce la concentrazione plasmatica totale della fenitoina aumentandone però la frazione libera, con possibili sintomi di sovradosaggio (l'acido valproico sposta la fenitoina dai suoi siti di legame proteico e rallenta il suo catabolismo epatico). Si raccomanda pertanto il monitoraggio clinico; in caso di dosaggio plasmatico della fenitoina si deve tenere in considerazione soprattutto la frazione libera. Successivamente, in seguito a trattamento cronico, le concentrazioni di fenitoina tornano ai valori iniziali pre-valproato.
 - Carbamazepina
È stata segnalata tossicità a livello clinico quando il valproato viene somministrato con carbamazepina, in quanto il valproato può potenziare l'effetto tossico della carbamazepina. Si raccomanda un monitoraggio clinico specialmente all'inizio della terapia di associazione con adattamento del dosaggio, quando necessario.
 - Lamotrigina
Depakin 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 il dosaggio di lamotrigina.
 - Etosuccimide
Il valproato può causare aumento delle concentrazioni plasmatiche della etosuccimide.
 - Zidovudina
Il valproato può aumentare la concentrazione plasmatica di zidovudina portando ad un incremento della tossicità di zidovudina.
 - 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 sul valproato

Gli antiepilettici con effetto di induzione enzimatica (in particolare fenitoina, fenobarbital e carbamazepina) diminuiscono le concentrazioni sieriche di acido valproico. In caso di terapia combinata

i dosaggi vanno aggiustati 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. Si deve quindi monitorare il tasso plasmatico del valproato.

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 valproato e di sostanze che si legano altamente alle proteine (acido acetilsalicilico), possono aumentare i livelli sierici liberi di acido valproico.

I medicinali contenenti acido valproico non devono essere somministrati in concomitanza con l'acido acetilsalicilico per trattare febbre e dolore, in modo particolare nei neonati e nei bambini.

Un attento monitoraggio del tempo di protrombina 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 e fluoxetina. Ci sono però anche state segnalazioni di casi in cui la concentrazione sierica di acido valproico è stato abbassato a seguito di assunzione concomitante di fluoxetina.

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 all'interruzione dell'effetto terapeutico. Quindi può essere necessario, in caso di co-somministrazione con rifampicina, un aggiustamento del dosaggio 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.

Altre interazioni

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 glucuronidazione 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.

L'assunzione concomitante di cibo non influenza in modo significativo la biodisponibilità di sodio valproato quando viene somministrato come Depakin granulato a rilascio modificato.

Nei volontari sani il valproato ha spostato il diazepam dai suoi siti di legame con l'albumina plasmatica e ne ha inibito il metabolismo. Nella terapia combinata la concentrazione di diazepam libero può risultare aumentata, mentre la clearance plasmatica e il volume di distribuzione della frazione libera del diazepam possono essere ridotti (rispettivamente del 25% e del 20%). L'emivita, comunque, rimane invariata.

In soggetti sani il trattamento concomitante con valproato e lorazepam ha determinato una riduzione della clearance plasmatica del lorazepam di oltre il 40%.

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

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

- Quetiapina

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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

Gravidanza

Teratogenicità ed effetti sullo sviluppo

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 suggeriscono che la politerapia antiepilettica che include il valproato è associata a un rischio accresciuto di malformazioni congenite rispetto al valproato in monoterapia.

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

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

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

del radio) e anomalie multiple a carico dei vari sistemi dell'organismo.

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

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

Disturbi dello sviluppo

I dati hanno dimostrato che l'esposizione a valproato in utero può avere effetti avversi sullo sviluppo mentale e fisico dei bambini esposti. Il rischio sembra dipendere dalla dose ma, in base ai dati disponibili, non può essere stabilita una dose soglia al di sotto della quale non esiste alcun rischio. Il preciso periodo di gestazione a rischio per tali effetti non è certo e la possibilità di rischio nell'intero corso della gravidanza non può essere esclusa.

Gli studi su bambini in età prescolare esposti in utero a valproato dimostrano che fino al 30-40% manifesta ritardi nella fase iniziale dello sviluppo, ad esempio parlare e camminare in ritardo, minori capacità intellettive, scarse capacità di linguaggio (parlare e comprendere) e problemi di memoria.

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

Esistono dati limitati sugli esiti a lungo termine.

I dati disponibili 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.

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

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

Donne in gravidanza

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

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

Qualora in circostanze eccezionali, nonostante i rischi noti del valproato in gravidanza e dopo un'attenta

valutazione dei trattamenti alternativi, una donna incinta debba assumere il valproato per l'epilessia, si raccomanda di:

- Utilizzare la dose 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). La dose giornaliera deve essere data in diverse piccole dosi durante tutta la giornata nelle donne che potrebbero restare incinte e certamente tra il giorno 20 e 40 dopo il concepimento. Inoltre, le concentrazioni plasmatiche devono essere regolarmente monitorate, considerando la possibilità di fluttuazioni considerevoli che si possono verificare durante la gravidanza anche con un dosaggio costante.

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.

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.

Il trattamento con acido valproico durante la gravidanza non dovrebbe essere interrotto senza consultare il medico, così come qualsiasi interruzione brusca del trattamento o una riduzione del dosaggio incontrollato. Questo potrebbe portare a crisi epilettiche nella donna incinta, che potrebbero recare pregiudizio alla madre e / o al nascituro.

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

Fertilità

Sono stati segnalati amenorrea, ovaio policistico e livelli aumentati di testosterone nelle donne che utilizzano valproato (vedere paragrafo 4.8). La somministrazione di valproato può inoltre compromettere la fertilità negli uomini (vedere paragrafo 4.8). Casi clinici indicano che le disfunzioni della fertilità sono reversibili dopo l'interruzione del trattamento.

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

In caso di somministrazione contemporanea con barbiturici o altri farmaci ad attività depressiva del sistema nervoso centrale si possono riscontrare, in alcuni soggetti, manifestazioni di astenia, sonnolenza, o confusione, che possono così alterare la risposta alla capacità di guidare un veicolo, utilizzare macchinari o svolgere attività connesse con il rischio di caduta o incidente, la capacità è alterata a prescindere dalla malattia di base.

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 a operazioni richiedenti integrità del grado di vigilanza.

4.8 Effetti indesiderati

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

- Patologie congenite, familiari e genetiche

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

- Patologie epatobiliari

Comune: può verificarsi disfunzione epatica grave (talvolta fatale), è dose-indipendente. Nei bambini, in particolare in terapia di combinazione con altri antiepilettici, il rischio di danno epatico è notevolmente aumentata (vedere paragrafo 4.4).

- Patologie gastrointestinali

Molto comune: nausea.

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

Non comuni: ipersalivazione, pancreatite, talvolta letale (vedere paragrafo 4.4).

- Patologie endocrine

Non comune: sindrome da Inappropriata Secrezione di ADH (SIADH), iperandrogenismo (irsutismo, virilismo, acne, alopecia maschile e/o aumento degli ormoni androgeni).

Raro: ipotiroidismo (vedere paragrafo 4.6).

- Disturbi del metabolismo e della nutrizione

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

L'aumento di peso deve essere attentamente monitorato poiché è un fattore di rischio per la sindrome dell'ovaio policistico (vedere paragrafo 4.4).

In uno studio clinico con 75 bambini, una ridotta attività biotinidasi è stata osservata durante il trattamento con medicinali contenenti acido valproico. Ci sono state anche segnalazioni di carenza di biotina.

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, stupore, debolezza muscolare (ipotensione muscolare), disturbi motori (discinesia choreoid), gravi mutamenti generalizzati nel EEG 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.

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

Raro: sindrome mielodisplastica.

- Patologie del sistema nervoso

Molto comune: tremore.

Comune: parestesie dose-dipendente, disturbi extrapiramidali, (incapacità di stare fermi, rigidità, tremori, movimenti lenti, movimenti involontari, contrazioni muscolari), stupore, tremore posturale, sonnolenza, convulsioni, memoria insufficiente, 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: spasticità, atassia, in particolare all'inizio del trattamento, coma, encefalopatia, letargia, parkinsonismo reversibile, peggioramento delle convulsioni (vedere paragrafo 4.4).

Raro: demenza reversibile associata ad atrofia cerebrale reversibile, disturbi cognitivi, stati confusionali. Stato stuporoso e letargia che qualche volta hanno portato a coma transitorio (encefalopatia); erano casi isolati o associati con un aumento dell'incidenza di attacchi epilettici durante la terapia e sono regrediti con l'interruzione del trattamento o con la diminuzione del dosaggio. Questi casi sono stati segnalati principalmente durante la terapia combinata (in particolare con fenobarbital o topiramato) o dopo un brusco aumento delle dosi di valproato.

È stata segnalata sedazione.

Diplopia.

- Disturbi psichiatrici
Comune: stato confusionale, allucinazioni, aggressività*, agitazione*, disturbi dell'attenzione*.
Non comune: irritabilità, iperattività e confusione, in particolare all'inizio del trattamento (occasionalmente aggressività, disturbi comportamentali).
Raro: comportamento anomalo*, iperattività psicomotoria*, disturbi nell'apprendimento*
* Questi effetti indesiderati sono stati osservati principalmente nei bambini.
- Patologie del sistema emolinfopoietico
Comune: anemia, trombocitopenia,
Non comune: neutropenia, leucopenia o pancitopenia, ipoplasia dei globuli rossi. Edema periferico, sanguinamento.
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), carenza del fattore VIII (fattore von Willebrand), test della coagulazione anomali (come prolungamento del tempo di protrombina, prolungamento del tempo di tromboplastina parziale attivato, prolungamento del tempo di trombina, INR prolungato) (vedere paragrafo 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), reazioni allergiche.
- Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella
Elevati livelli di testosterone. Sono stati segnalati casi di frequenza dell'ovaio policistico in pazienti che hanno avuto un significativo aumento di peso.
Comune: dismenorrea.
Non comune: amenorrea.
Raro: infertilità maschile.
- Patologie vascolari
Comune: emorragia (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
Non comune: vasculiti.
- Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Non comune: ipotermia
- Patologie dell'orecchio e del labirinto
Comune: sordità, tinnito.
- Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: versamento pleurico.

- Patologie renali e urinarie

Comune: Incontinenza urinaria

Non comune: insufficienza renale

Raro: enuresi, nefrite tubulo-interstiziale, sindrome di Fanconi reversibile, il meccanismo di azione non è ancora chiaro.

- Disturbi del sistema immunitario

Raro: Lupus eritematoso sistemico, rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.4).

- Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Ci sono state segnalazioni di diminuzione della densità minerale ossea, osteopenia, osteoporosi e fratture nei pazienti in terapia a lungo termine con Depakin. Il meccanismo con cui Depakin influenza il metabolismo delle ossa rimane poco chiaro.

Per quanto riguarda gli effetti indesiderati relativi al S.N.C. e il possibile rischio teratogeno, questi potrebbero avere un'incidenza minore rispetto a quelli che si presentano dopo somministrazione di Depakin. Infatti DEPAKIN granulato a rilascio modificato ha un profilo plasmatico più regolare, con minori fluttuazioni delle concentrazioni di acido valproico per riduzione dei livelli dei picchi (C_{max}) e con livelli di "cavo" immutati.

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

Segni e sintomi

Ai livelli sierici terapeutici (50–100 µg/ml), l'acido valproico ha una tossicità relativamente bassa. Molto raramente, intossicazione acuta da acido valproico a livelli sierici superiori a 100 µg/ml si è verificata negli adulti e nei bambini.

I segni di massivo sovradosaggio acuto generalmente comprendono coma con ipotonia muscolare, iporeflessia, miosi, compromissione della funzione respiratoria, acidosi metabolica, ipotensione, disturbi cardiovascolari, collasso/shock circolatorio e ipernatremia. La presenza di sodio nella formulazione del valproato può portare a ipernatriemia, quando assunto in overdose.

In entrambi, adulti e bambini, alti livelli sierici causano anomali disturbi neurologici, come ad esempio una maggiore tendenza a crisi epilettiche e cambiamenti comportamentali.

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

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.

Trattamento

Nessun antidoto specifico è noto.

La gestione clinica del sovradosaggio deve quindi essere limitato a misure di carattere generale volte a eliminazione delle tossine e al supporto delle funzioni vitali.

Le misure da intraprendere a livello ospedaliero devono essere sintomatiche: lavanda gastrica, che può essere utile fino a 10-12 ore dopo l'ingestione; monitoraggio cardiaco e respiratorio. Il naloxone è stato utilizzato con successo in pochi casi isolati. In caso di massivo sovradosaggio, sono state utilizzate con successo l'emodialisi e l'emoperfusione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiepilettici derivati degli acidi grassi Codice ATC: N03AG01

Il valproato esercita il suo effetto soprattutto sul sistema nervoso centrale.

Studi farmacologici sugli animali hanno dimostrato che ha proprietà anticonvulsivanti in vari modelli di epilessia sperimentale (attacchi generalizzati e parziali).

Anche nell'uomo ha dimostrato un'attività antiepilettica in vari tipi di epilessia e antimaniacale.

Il suo principale meccanismo d'azione sembra collegato ad un rafforzamento della via gabaergica.

Si è evidenziato che il valproato di sodio è in grado di stimolare la replicazione del virus HIV-1 in alcuni studi effettuati in vitro; tuttavia questo effetto è modesto, incostante, non correlato con la dose e non segnalato nei pazienti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Sodio valproato

Assorbimento

La biodisponibilità del sodio valproato è prossima al 100% dopo somministrazione orale o e.v.

Distribuzione

Il volume di distribuzione si limita soprattutto al sangue e al liquido extracellulare di rapido scambio.

La concentrazione di acido valproico nel liquido cerebrospinale è vicina alla concentrazione plasmatica libera.

Passaggio transplacentare (vedere paragrafo 4.6).

Il valproato attraversa la barriera placentare sia nella specie animale che 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.

Somministrato durante l'allattamento il valproato viene escreto nel latte materno a concentrazioni molto basse (tra l'1 e il 10% della concentrazione sierica totale).

Lo steady-state della concentrazione plasmatica si raggiunge rapidamente (3-4 giorni) dopo somministrazione orale; con la forma e.v. lo steady-state della concentrazione plasmatica si può raggiungere in pochi minuti e mantenere con un'infusione e.v.

Biotrasformazione/Eliminazione Il legame proteico è molto elevato, è dose dipendente e saturabile.

La molecola di valproato può essere dializzata, ma viene escreta soltanto la forma libera (circa il 10%).

Diversamente dalla maggior parte degli altri antiepilettici il sodio valproato non accelera la propria degradazione, né quella di altri agenti quali gli estroprogestinici. Ciò è dovuto all'assenza dell'effetto enzima-induttore che coinvolge il citocromo P 450.

L'emivita è di circa 8 - 20 ore. Nei bambini è generalmente più breve.

Il sodio valproato è soprattutto escreto nelle urine in seguito a metabolizzazione per glucuronconiugazione e beta-ossidazione

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

DEPAKIN granulato a rilascio modificato

DEPAKIN granulato a rilascio modificato è la forma a rilascio modificato di DEPAKIN. Confrontato con la forma a rilascio immediato di DEPAKIN è caratterizzato a dosi equivalenti da:

- biodisponibilità simile
- C_{max} più bassa (diminuzione di circa il 25%),
- un plateau relativamente stabile tra 4 e 14 ore dopo la somministrazione.

Come risultato di questo livellamento dei picchi, le concentrazioni di acido valproico sono più regolari e hanno una distribuzione nictemerale più omogenea: dopo somministrazione due volte al giorno di una stessa dose, il range delle fluttuazioni plasmatiche si riduce approssimativamente della metà.

Il picco plasmatico si raggiunge circa 7 ore dopo la somministrazione, con un'emivita di eliminazione tra 13 e 16 ore.

Il profilo farmacocinetico non è influenzato dall'assunzione del farmaco con il cibo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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 DL_{50} per via orale nel topo è di 1700 mg/kg, nel ratto di 1530 mg/kg e nella cavia di 824 mg/kg, mentre per via intraperitoneale nel coniglio la DL_{50} è di 1200 mg/kg.

Tossicità cronica

Nel topo alla dose di 50 mg/kg per via orale non sono stati rilevati fenomeni tossici dopo trattamento per 325 giorni consecutivi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Paraffina solida, glicerolo dibeenato, silice colloidale idrata.

6.2 Incompatibilità

Il prodotto medicinale non deve essere somministrato con cibi o bevande caldi.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Conservare nella confezione originale, proteggere il medicinale dall'umidità o da fonti di calore.

Non refrigerare o congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

DEPAKIN 100 mg granulato a rilascio modificato è contenuto in bustine di carta/alluminio/resina complessa ionomer (303 mg equivalenti a 100 mg di sodio valproato)

DEPAKIN 250 mg granulato a rilascio modificato è contenuto in bustine di carta/alluminio/resina complessa ionomer (758 mg equivalenti a 250 mg di sodio valproato)

DEPAKIN 500 mg granulato a rilascio modificato è contenuto in bustine di carta/alluminio/resina complessa ionomer (1515 mg equivalenti a 500 mg di sodio valproato)

DEPAKIN 750 mg granulato a rilascio modificato è contenuto in bustine di carta/alluminio/resina complessa ionomer (2273 mg equivalenti a 750 mg di sodio valproato)

DEPAKIN 1000 mg granulato a rilascio modificato è contenuto in bustine di carta/alluminio/resina complessa ionomer (3030 mg equivalenti a 1000 mg di sodio valproato)

Ciascun dosaggio di DEPAKIN è disponibile in confezioni da 30 e da 50 bustine.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DEPAKIN 100 mg granulato a rilascio modificato - 30 bustine -	AIC 022483147
DEPAKIN 100 mg granulato a rilascio modificato - 50 bustine -	AIC 022483150
DEPAKIN 250 mg granulato a rilascio modificato - 30 bustine -	AIC 022483162
DEPAKIN 250 mg granulato a rilascio modificato - 50 bustine -	AIC 022483174
DEPAKIN 500 mg granulato a rilascio modificato -30 bustine -	AIC 022483186
DEPAKIN 500 mg granulato a rilascio modificato -50 bustine -	AIC 022483198
DEPAKIN 750 mg granulato a rilascio modificato - 30 bustine -	AIC 022483200
DEPAKIN 750 mg granulato a rilascio modificato - 50 bustine -	AIC 022483212
DEPAKIN 1000 mg granulato a rilascio modificato - 30 bustine -	AIC 022483224
DEPAKIN 1000 mg granulato a rilascio modificato - 50 bustine -	AIC 022483236

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

DEPAKIN 100, 250, 500, 750 e 1000 mg granulato a rilascio modificato – 30 bustine: 13 dicembre 2006

DEPAKIN 100, 250, 500, 750 e 1000 mg granulato a rilascio modificato – 50 bustine: 15 gennaio 2007

Data del rinnovo più recente: 1giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Ottobre 2020

11. CLASSE DI RIMBORSABILITA': A

DEPAKIN 100 mg granulato a rilascio modificato
DEPAKIN 250 mg granulato a rilascio modificato
DEPAKIN 500 mg granulato a rilascio modificato
DEPAKIN 750 mg granulato a rilascio modificato
DEPAKIN 1000 mg granulato a rilascio modificato

12. CLASSE DI DISPENSAZIONE: RR

DEPAKIN 100 mg granulato a rilascio modificato
DEPAKIN 250 mg granulato a rilascio modificato
DEPAKIN 500 mg granulato a rilascio modificato
DEPAKIN 750 mg granulato a rilascio modificato
DEPAKIN 1000 mg granulato a rilascio modificato

13. PREZZI AL PUBBLICO:

DEPAKIN 100 mg granulato a rilascio modificato: 4,95 €

DEPAKIN 250 mg granulato a rilascio modificato: 5,96 €

DEPAKIN 500 mg granulato a rilascio modificato: 11,91 €

DEPAKIN 750 mg granulato a rilascio modificato: 16,38 €

DEPAKIN 1000 mg granulato a rilascio modificato: 20,85 €

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

DEPAKIN 400mg/4ml polvere e solvente per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 flaconcino contiene 400 mg di sodio valproato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione per infusione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Nel trattamento dell'epilessia generalizzata, in particolare in attacchi di tipo:

- assenza,
- mioclonico,
- tonico-clonico,
- atonico,
- misto,

e nell'epilessia parziale:

- semplice o complessa,
- secondariamente generalizzata.

Nel trattamento di sindromi specifiche (West, Lennox-Gastaut).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La posologia giornaliera deve essere stabilita in base all'età ed al peso corporeo; tuttavia deve anche essere presa in considerazione la sensibilità individuale al valproato.

Non è stata stabilita una buona correlazione tra la dose giornaliera, la concentrazione sierica e l'effetto terapeutico e la posologia ottimale deve essere determinata essenzialmente in base alla risposta clinica; la determinazione dei livelli plasmatici di acido

valproico può essere presa in considerazione a complemento del monitoraggio clinico, quando non si arrivi ad ottenere un adeguato controllo degli attacchi o quando vi sia il sospetto di effetti indesiderati. Le concentrazioni sieriche generalmente ritenute terapeutiche sono comprese tra 40 e 100 mg/l (300-700 µmol/litro) di acido valproico.

Somministrazione di Depakin 400mg/4ml polvere e solvente per soluzione per infusione

I pazienti già in trattamento con una forma orale alla posologia ottimale, possono ricevere la stessa dose in infusione continua o ripetuta; a titolo d'esempio un paziente stabilizzato ad una posologia quotidiana di 25 mg/kg riceverà DEPAKIN in infusione alla dose di 1 mg/kg/ora.

Gli altri pazienti riceveranno una dose iniziale di 15 mg/kg somministrata in iniezione e.v. lenta (3 minuti); questa iniezione sarà seguita da una infusione generalmente di 1-2 mg/kg/ora e sarà adattata alla risposta clinica.

Nei pazienti con insufficienza renale o ipoproteinemia, si deve considerare l'aumento dell'acido valproico in forma libera nel siero e, se necessario, la dose deve essere ridotta.

Il trattamento per via orale deve essere ripristinato appena possibile, alle dosi raccomandate.

Bambini

Tra le forme farmaceutiche orali, quelle più appropriate per la somministrazione nei bambini sotto gli 11 anni sono la soluzione orale e il granulato.

Bambine e donne in età fertile

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

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

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

4.3 Controindicazioni

Depakin è controindicato nelle seguenti situazioni:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Epatite acuta.
- Epatite cronica.
- Anamnesi personale o familiare di grave epatopatia, soprattutto indotta da farmaci.
- Porfiria epatica.
- Disordini di coagulazione
- Valproato è controindicato nei pazienti in cui si osservano disturbi mitocondriali causati da mutazioni del gene nucleare codificante l'enzima mitocondriale polimerasi γ (POLG),

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

- Pazienti con disturbi noti del ciclo dell'urea (vedere paragrafo 4.4).

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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).

Depakin è controindicato nelle seguenti situazioni:

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

Condizioni del Programma di prevenzione delle gravidanze:

Il medico prescrittore deve accertarsi che

- vengano valutate in ciascun caso le circostanze individuali, coinvolgendo la paziente nel colloquio, per garantire che partecipi attivamente, per discutere le opzioni terapeutiche e assicurarsi che comprenda i rischi e le misure necessarie per minimizzare i rischi;
- la potenziale fertilità sia valutata in tutte le pazienti di sesso femminile;
- la paziente abbia compreso e preso atto dei rischi relativi alle malformazioni congenite e ai disturbi del neuro sviluppo inclusa la portata di tali rischi per i bambini esposti *in utero* al valproato;
- la paziente comprenda la necessità di sottoporsi ad un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento e durante il trattamento, se necessario;
- la paziente riceva una consulenza sulla contraccezione e sia in grado di rispettare la

necessità di utilizzare metodi contraccettivi efficaci, senza interruzione, per tutta la durata del trattamento con valproato (per ulteriori dettagli, consultare il sottoparagrafo sulla contraccezione in questo riquadro sulle precauzioni);

- la paziente comprenda la necessità di una rivalutazione periodica del trattamento (almeno una volta l'anno) da parte di uno specialista esperto nella gestione dell'epilessia;
- la paziente comprenda la necessità di consultare il proprio medico non appena stia programmando una gravidanza, in modo da garantire un colloquio per tempo e passare ad opzioni terapeutiche alternative prima del concepimento e prima di interrompere la contraccezione;
- la paziente comprenda la necessità di consultare urgentemente il proprio medico in caso di gravidanza;
- la paziente abbia ricevuto la guida per la paziente;
- la paziente abbia ammesso di comprendere i rischi e le necessarie precauzioni associate all'utilizzo del valproato (Modulo Annuale di Accettazione del Rischio).

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

Bambine

- Il medico prescrittore deve accertarsi che i genitori/coloro i quali si prendono cura delle bambine comprendano la necessità di contattare lo specialista non appena la bambina che utilizza valproato abbia il menarca.
- Il medico prescrittore deve accertarsi che i genitori/coloro i quali si prendono cura delle bambine che abbiano avuto il menarca ricevano informazioni esaustive sui rischi di malformazioni congenite e di disturbi del neurosviluppo, inclusa la portata di tali rischi, per i bambini esposti *in utero* al valproato.
- Nelle pazienti che abbiano avuto il menarca, lo specialista prescrittore deve rivalutare ogni anno la necessità della terapia con valproato e considerare opzioni terapeutiche alternative. Se il valproato è l'unico trattamento adeguato, è necessario discutere della necessità di una contraccezione efficace e di tutte le altre condizioni previste dal programma di prevenzione delle gravidanze. Lo specialista deve compiere ogni sforzo per garantire il passaggio ad un trattamento alternativo prima che la bambina raggiunga l'età adulta.

Test di gravidanza

Prima di iniziare il trattamento con valproato si deve escludere una gravidanza. Il trattamento con valproato non deve essere iniziato in donne in età fertile senza un test di gravidanza con esito

negativo (test di gravidanza plasmatico), confermato da un operatore sanitario, in modo da escludere un utilizzo non intenzionale in gravidanza.

Contracezione

Le donne in età fertile cui è stato prescritto il valproato devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci, senza interruzione, per l'intera durata del trattamento con valproato. Queste pazienti devono ricevere informazioni esaustive sulla prevenzione della gravidanza, nonché una consulenza sulla contraccezione qualora non stiano utilizzando metodi contraccettivi efficaci. Si deve utilizzare almeno un metodo contraccettivo efficace (preferibilmente un tipo indipendente dalla paziente, come un dispositivo intrauterino o un impianto), oppure due metodi contraccettivi complementari, incluso un metodo barriera. Nella scelta del metodo contraccettivo devono essere valutate in ciascun caso le circostanze individuali, coinvolgendo la paziente nella discussione, per assicurare la sua partecipazione e aderenza ai metodi scelti. Anche in caso di amenorrea deve attenersi a tutte le indicazioni relative ad una contraccezione efficace.

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) 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

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

In caso di gravidanza

Se una donna che assume valproato rimane incinta, deve essere immediatamente indirizzata ad uno specialista, per rivalutare il trattamento con valproato e prendere in considerazione opzioni alternative. Le pazienti con gravidanza esposta al valproato e i loro compagni devono essere

indirizzati ad uno specialista 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.

Nei bambini di età inferiore o uguale a tre anni, gli antiepilettici contenenti acido valproico rappresentano solo in casi eccezionali la terapia di prima scelta

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

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

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

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.

EPATOPATIE

- 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 malattia metabolica o degenerativa congenita.

Nel caso il Medico ritenesse indispensabile somministrare il farmaco a bambini al di sotto dei tre anni di età per il trattamento di un tipo di epilessia responsiva al valproato, nonostante il rischio di epatopatia, l'utilizzo di Depakin deve avvenire in monoterapia per ridurre tale rischio.

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

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

- Sintomatologia

I sintomi clinici sono essenziali per una diagnosi precoce. In particolare, soprattutto nei pazienti a rischio (vedere paragrafo 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 verifici uno qualsiasi dei segni sopra segnalati. Oltre ai controlli clinici dovrà essere intrapreso il controllo ematochimico immediato della funzionalità epatica.

- Rilevazione

La funzionalità epatica deve essere controllata prima di iniziare la terapia e periodicamente durante i primi 6 mesi di terapia. Tra le analisi abituali, le più pertinenti sono quelle che riflettono la sintesi proteica, soprattutto il tempo di protrombina. La conferma di una percentuale di attività protrombinica particolarmente bassa, soprattutto se associata ad altri rilievi biologici anormali (significativa diminuzione del fibrinogeno e dei fattori della coagulazione; aumento dei livelli di bilirubina e aumento delle transaminasi, SGOT, SGPT, gamma-GT, lipasi, alfa-amilasi, glicemia) 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.

Quattro settimane dopo l'inizio del trattamento, devono essere controllati i test di laboratorio dei parametri della coagulazione quali INR e PTT, SGOT, SGPT, bilirubina e amilasi.

Nei bambini che non presentano sintomi clinici anomali, la conta ematica, compresi trombociti, SGOT e SGPT deve essere controllata ad ogni visita.

PANCREATITI

Sono state segnalate molto raramente pancreatiti gravi che possono avere esito fatale. I bambini più piccoli sono particolarmente a rischio. Il rischio diminuisce con l'aumentare dell'età. Attacchi epilettici gravi, disturbi neurologici o politerapia anticonvulsivante possono essere fattori di rischio. La presenza di insufficienza epatica concomitante alla

pancreatite aumenta il rischio di esito fatale. I pazienti che manifestano dolori addominali acuti devono essere immediatamente visitati da un medico. In caso di pancreatite, il valproato va sospeso.

PAZIENTI CON PATOLOGIA MITOCONDRIALE NOTA O SOSPETTA

Valproato può scatenare o peggiorare i segni clinici di concomitanti malattie mitocondriali causate da mutazioni del DNA mitocondriale oltre che del gene nucleare codificante POLG. In particolare, nei pazienti con sindromi neurometaboliche ereditarie causate da mutazioni del gene per l'enzima mitocondriale polimerasi γ (POLG), per esempio la sindrome di Alpers-Huttenlocher, sono state segnalate con maggior frequenza insufficienza epatica acuta e decessi per epatopatie indotti da valproato.

Si devono sospettare disturbi associati al gene POLG in pazienti con una storia familiare o sintomi suggestivi di un disturbo di questo genere, compresi a titolo meramente esemplificativo encefalopatia inspiegata, epilessia refrattaria (focale, mioclonica), stato epilettico alla presentazione, ritardi dello sviluppo, regressione psicomotoria, neuropatia assonale sensitivo-motoria, miopatia, atassia cerebellare, oftalmoplegia o emicrania complicata con aura occipitale. Il test della mutazione POLG va effettuato in conformità con la pratica clinica attuale per la valutazione diagnostica di tali disturbi (cfr. il paragrafo 4.3).

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 d'impiego

- Prima dell'inizio della terapia devono essere eseguiti test di funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.3), che periodicamente devono essere ripetuti durante i primi 6 mesi, soprattutto nei pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4).

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.

- Nei bambini di età inferiore ai 3 anni la somministrazione di Depakin deve avvenire in monoterapia anche se il suo beneficio potenziale deve essere valutato prima dell'inizio del trattamento, in confronto al rischio di danno epatico o di pancreatite in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

L'uso concomitante di salicilati deve essere evitato nei bambini al di sotto dei 3 anni per il rischio di epatotossicità.

- Si raccomanda di eseguire le analisi del sangue (emocromo completo con conta delle piastrine, tempo di sanguinamento e prove di coagulazione) prima dell'inizio della

terapia o prima di un intervento chirurgico, e nel caso di ematomi o sanguinamenti spontanei (vedere paragrafo 4.8).

- Nei pazienti con insufficienza renale o ipoproteinemia è necessario diminuire la posologia. Poiché il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche può dare risultati non attendibili, la posologia deve essere adeguata in base ad un monitoraggio clinico (vedere paragrafo 5.2)
- 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 la terapia con valproato.
- Qualora si sospetti un ciclo dell'urea alterato, prima del trattamento si deve valutare l'iperammoniemia poiché con valproato è possibile un peggioramento (vedere paragrafo 4.3 e 4.8).

Quindi se compaiono sintomi quali apatia, sonnolenza, vomito, ipotensione ed aumento della frequenza delle crisi convulsive, devono essere determinati i livelli sierici di ammoniaca e di acido valproico; se necessario la dose del medicinale deve essere ridotta. Se si sospetta una interruzione enzimatica del ciclo dell'urea, si deve determinare il livello sierico di ammoniaca prima di iniziare la terapia con medicinali contenenti acido valproico.

- 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 paragrafo 4.8).
- I pazienti con un deficit sottostante di carnitina palmitoiltransferasi (CPT) di tipo II devono essere avvertiti del maggiore rischio di rhabdomiolisi quando assumono valproato.
- Non si consiglia l'uso concomitante di acido valproico/sodio valproato e medicinali contenenti carbapenemi (vedere paragrafo 4.5).

- Ematologia

È opportuno monitorare la conta delle cellule ematiche, inclusi la conta delle piastrine, il tempo di sanguinamento e i test di coagulazione prima di iniziare la terapia, prima di un intervento chirurgico o odontoiatrico ed in caso di ematomi spontanei o emorragie (vedere paragrafo 4.8)

In caso di assunzione concomitante di antagonisti della vitamina K, si raccomanda uno stretto monitoraggio dei valori INR.

- Danni al midollo osseo

I pazienti con precedente danno midollare osseo devono essere rigorosamente tenuti sotto controllo.

Depakin contiene sodio

DEPAKIN 400mg/4ml polvere e solvente per soluzione per infusione contiene 55,33 mg di **sodio** per flaconcino. Da tenere in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti del valproato su altri farmaci

- Neurolettici, anti-MAO, antidepressivi e benzodiazepine.
Il valproato può potenziare l'effetto di altri farmaci psicotropi come i neurolettici, gli anti-MAO e gli antidepressivi e le benzodiazepine quindi si consiglia di eseguire un monitoraggio clinico e, quando necessario, un aggiustamento del dosaggio.
- Fenobarbital
Poiché il valproato aumenta le concentrazioni plasmatiche di fenobarbital (per inibizione del catabolismo epatico) può verificarsi sedazione soprattutto nei bambini. Si raccomanda quindi un monitoraggio clinico per i primi 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 del dosaggio del primidone quando necessario.
- Fenitoina
Inizialmente il valproato diminuisce la concentrazione plasmatica totale della fenitoina aumentandone però la frazione libera, con possibili sintomi di sovradosaggio (l'acido valproico sposta la fenitoina dai suoi siti di legame proteico e rallenta il suo catabolismo epatico).
Si raccomanda pertanto il monitoraggio clinico; in caso di dosaggio plasmatico della fenitoina si deve tenere in considerazione soprattutto la frazione libera.
Successivamente, in seguito a trattamento cronico, le concentrazioni di fenitoina tornano ai valori iniziali pre valproato.
- Carbamazepina
È stata segnalata tossicità a livello clinico in caso di somministrazione contemporanea di valproato e carbamazepina poiché il valproato può potenziare la tossicità 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
Depakin 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 il dosaggio di lamotrigina.
- Etosuccimide
Il valproato può causare aumento delle concentrazioni plasmatiche della etosuccimide.
- Zidovudina
Il valproato 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 sul valproato

Gli antiepilettici con effetto di induzione enzimatica (in particolare fenitoina, fenobarbital e carbamazepina) diminuiscono le concentrazioni sieriche di acido valproico. Nel caso di terapia combinata i dosaggi vanno aggiustati 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.

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 valproato e di sostanze che si legano altamente alle proteine (acido acetilsalicilico), i livelli sierici liberi di acido valproico possono aumentare.

I medicinali contenenti acido valproico non devono essere somministrati in concomitanza con l'acido acetilsalicilico per trattare febbre e dolore, in modo particolare nei neonati e nei bambini.

Un attento monitoraggio del tempo di protrombina 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 e fluoxetina. Ci sono però anche state segnalazioni di casi in cui la concentrazione sierica di acido valproico è stato abbassato a seguito di assunzione concomitante di fluoxetina.

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 all'interruzione dell'effetto terapeutico. Quindi può essere necessario, in caso di co-somministrazione con rifampicina, un aggiustamento del dosaggio 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.

Altre interazioni

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 glucuronidazione 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.

Nei volontari sani il valproato ha spostato il diazepam dai suoi siti di legame con l'albumina plasmatica e ne ha inibito il metabolismo. Nella terapia combinata la concentrazione di diazepam libero può risultare aumentata, mentre la clearance plasmatica e il volume di distribuzione della frazione libera del diazepam possono essere ridotti (rispettivamente del 25% e del 20%). L'emivita, comunque, rimane invariata.

In soggetti sani il trattamento concomitante con valproato e lorazepam ha determinato una riduzione della clearance plasmatica del lorazepam di oltre il 40%.

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

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

- Quetiapina

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

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

<p>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</p>

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

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 suggeriscono che la politerapia antiepilettica che include il valproato è associata a un rischio accresciuto di malformazioni congenite rispetto al valproato in monoterapia.

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

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

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

L'esposizione in utero al valproato può portare anche 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 segnalati, la maggior parte dei casi non si era risolta.

Disturbi dello sviluppo

I dati hanno dimostrato che l'esposizione a valproato in utero può avere effetti avversi sullo sviluppo mentale e fisico dei bambini esposti. Il rischio sembra dipendere dalla dose ma, in base ai dati disponibili, non può essere stabilita una dose soglia al di sotto della quale non esiste alcun rischio. Il preciso periodo di gestazione a rischio per tali effetti non è certo e la possibilità di rischio nell'intero corso della gravidanza non può essere esclusa.

Gli studi su bambini in età prescolare esposti in utero a valproato dimostrano che fino al 30-40% manifesta ritardi nella fase iniziale dello sviluppo, ad esempio parlare e camminare in ritardo, minori capacità intellettive, scarse capacità di linguaggio (parlare e comprendere) e problemi di memoria.

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

Esistono dati limitati sugli esiti a lungo termine.

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

Donne in gravidanza

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

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

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

- Utilizzare la dose 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). La dose giornaliera deve essere data in diverse piccole dosi durante tutta la giornata nelle donne che potrebbero restare incinte e certamente tra il giorno 20 e 40 dopo il concepimento. Inoltre, le concentrazioni plasmatiche devono essere regolarmente monitorate, considerando la possibilità di fluttuazioni considerevoli che si possono verificare durante la gravidanza anche con un dosaggio costante.

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.

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.

Il trattamento con acido valproico durante la gravidanza non dovrebbe essere interrotto senza consultare il medico, così come qualsiasi interruzione brusca del trattamento o una riduzione del dosaggio incontrollato. Questo potrebbe portare a crisi epilettiche nella donna incinta, che potrebbero recare pregiudizio alla madre e / o al nascituro.

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

Fertilità

Sono stati segnalati amenorrea, ovaio policistico e livelli aumentati di testosterone nelle donne che utilizzano valproato (vedere paragrafo 4.8). La somministrazione di valproato può inoltre compromettere la fertilità negli uomini (vedere paragrafo 4.8). Casi clinici indicano che le disfunzioni della fertilità sono reversibili dopo l'interruzione del trattamento.

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

In caso di somministrazione contemporanea con barbiturici o altri farmaci ad attività depressiva del sistema nervoso centrale si possono riscontrare, in alcuni soggetti, manifestazioni di astenia, sonnolenza o confusione, che possono così alterare la risposta alla capacità di guidare un veicolo, utilizzare macchinari o svolgere attività connesse con il rischio di caduta o incidente, la capacità è alterata a prescindere dalla malattia di base. 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

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

- Patologie congenite, familiari e genetiche
Malformazioni congenite e disturbi dello sviluppo (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.6).
- Patologie epatobiliari
Comune: può verificarsi disfunzione epatica grave (talvolta fatale), è dose-indipendente. Nei bambini, in particolare in terapia di combinazione con altri antiepilettici, il rischio di danno epatico è notevolmente aumentato (vedere paragrafo 4.4).
- Patologie gastrointestinali
Molto comune: nausea osservata pochi minuti dopo l'iniezione endovenosa e che scompare spontaneamente entro pochi minuti
Comune: vomito, disturbi gengivali (principalmente iperplasia gengivale), stomatite, dolori alla parte superiore dell'addome e diarrea che si verificano frequentemente in alcuni pazienti all'inizio del trattamento, ma che generalmente scompaiono dopo qualche giorno senza interrompere il trattamento.
Non comune: ipersalivazione, pancreatite, talvolta letale (vedere paragrafo 4.4).

- Patologie endocrine
Non comune: sindrome da Inappropriata Secrezione di ADH (SIADH), iperandrogenismo (irsutismo, virilismo, acne, alopecia maschile e/o aumento degli ormoni androgeni).
Raro: ipotiroidismo (vedere paragrafo 4.6).
- Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Comune: iponatriemia, aumento di peso dose-dipendente o perdita di peso, aumento dell'appetito e perdita di appetito.
L'aumento di peso deve essere attentamente monitorato poiché è un fattore di rischio per la sindrome dell'ovaio policistico (vedere paragrafo 4.4).
In uno studio clinico con 75 bambini, una ridotta attività biotinidasi è stata osservata durante il trattamento con medicinali contenenti acido valproico. Ci sono state anche segnalazioni di carenza di biotina.
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 iperammoniémica, con normale funzione epatica ed assenza di citolisi. La sindrome encefalopatica iperammoniémica indotta dal valproato si manifesta in forma acuta ed è caratterizzata da perdita della coscienza, stupore, debolezza muscolare (ipotensione muscolare), disturbi motori (discinesia choreoid), gravi mutamenti generalizzati nel EEG 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.
- Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)
Raro: sindrome mielodisplastica.
- Patologie del sistema nervoso
Molto comune: tremore.
Comune: parestesie dose-dipendente, disturbi extrapiramidali (incapacità di stare fermi, rigidità, tremori, movimenti lenti, movimenti involontari, contrazioni muscolari), stupore, tremore posturale, sonnolenza, convulsioni, memoria insufficiente, 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: spasticità, atassia, in particolare all'inizio del trattamento, coma, encefalopatia, letargia, parkinsonismo reversibile, peggioramento delle convulsioni (vedere paragrafo 4.4).
Raro: demenza reversibile associata ad atrofia cerebrale reversibile, disturbi cognitivi, stati confusionali. Stato stuporoso e letargia, che qualche volta hanno portato a coma transitorio (encefalopatia); erano casi isolati o associati ad un aumento dell'incidenza di attacchi epilettici durante la terapia e sono regrediti con l'interruzione del trattamento o

con la diminuzione del dosaggio. Questi casi sono stati segnalati principalmente durante la terapia combinata (in particolare con fenobarbital o topiramato) o dopo un brusco aumento delle dosi di valproato. È stata segnalata sedazione.

Quando Depakin viene somministrato per via endovenosa possono verificarsi capogiri pochi minuti dopo l'iniezione. I capogiri scompaiono spontaneamente entro pochi minuti.

È stata segnalata sedazione.

Diplopia.

- Disturbi psichiatrici

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

Non comune: irritabilità, iperattività e confusione, in particolare all'inizio del trattamento (occasionalmente aggressività, disturbi comportamentali).

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

* Questi effetti indesiderati sono stati osservati principalmente nei bambini

- Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune: anemia, trombocitopenia,

Non comune: neutropenia, leucopenia o pancitopenia, ipoplasia dei globuli rossi. Edema periferico, sanguinamento

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), carenza del fattore VIII (fattore von Willebrand), test della coagulazione anomali (come prolungamento del tempo di protrombina), prolungamento del tempo di tromboplastina parziale attivato, prolungamento del tempo di trombina, INR prolungato) (vedere paragrafi 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), reazioni allergiche.

- Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Elevati livelli di testosterone. Sono stati segnalati casi di frequenza dell'ovaio policistico in pazienti che hanno avuto un significativo aumento di peso.

Comune: dismenorrea,
Non comune: amenorrea.
Raro: infertilità maschile.

- Patologie vascolari
Comune: emorragia (vedere paragrafo 4.4 e 4.6)
Non comune: vasculiti.
- Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Non comune: ipotermia
- Patologie dell'orecchio e del labirinto
Comune: sordità, tinnito.
- Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Non comune: versamento pleurico
- Patologie renali e urinarie
Comune: incontinenza urinaria
Non comune: insufficienza renale
Raro: enuresi, nefrite tubulo-interstiziale, sindrome di Fanconi reversibile, ma il meccanismo di azione non è ancora chiaro.
- Disturbi del sistema immunitario
Raro: Lupus eritematoso sistemico, rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.4).
- Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Ci sono state segnalazioni di diminuzione della densità minerale ossea, osteopenia, osteoporosi e fratture nei pazienti in terapia a lungo termine con Depakin. Il meccanismo con cui Depakin influenza il metabolismo delle ossa rimane poco chiaro.

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

Segni e sintomi

Ai livelli sierici terapeutici (50–100 µg/ml), l'acido valproico ha una tossicità relativamente bassa. Molto raramente, intossicazione acuta da acido valproico a livelli sierici superiori a 100 µg/ml si è verificato negli adulti e nei bambini.

I segni di massivo sovradosaggio acuto generalmente comprendono coma con ipotonia muscolare, iporeflessia, miosi, compromissione della funzione respiratoria, acidosi metabolica, ipotensione, disturbi cardiovascolari, collasso/shock circolatorio e ipernatremia. La presenza di sodio nella formulazione del valproato può portare a ipernatremia, quando assunto in overdose. In entrambi, adulti e bambini, alti livelli sierici causano anomali disturbi neurologici, come ad esempio una maggiore tendenza a crisi epilettiche e cambiamenti comportamentali.

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

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.

Trattamento

Nessun antidoto specifico è noto.

La gestione clinica del sovradosaggio deve quindi essere limitata a misure di carattere generale volte a eliminazione delle tossine e al supporto delle funzioni vitali.

Le misure da intraprendere a livello ospedaliero devono essere sintomatiche: lavanda gastrica, che può essere utile fino a 10-12 ore dopo l'ingestione; monitoraggio cardiaco e respiratorio. Il naloxone è stato utilizzato con successo in pochi casi isolati. In caso di massivo sovradosaggio, sono state utilizzate con successo l'emodialisi e l'emoperfusione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiepilettici derivati degli acidi grassi

Codice ATC: N03AG01

Antiepilettico a largo spettro. Il valproato esercita il suo effetto soprattutto sul sistema nervoso centrale. Studi farmacologici sugli animali hanno dimostrato che ha proprietà anticonvulsivanti in vari modelli di epilessia sperimentale (attacchi generalizzati e parziali). Anche nell'uomo ha dimostrato un'attività antiepilettica in vari tipi di epilessia. Il suo principale meccanismo d'azione sembra collegato ad un rafforzamento della via gabaergica. Si è evidenziato che il valproato di sodio è in grado di stimolare la replicazione del virus HIV in alcuni studi effettuati in vitro; tuttavia questo effetto è modesto, incostante, non correlato con la dose e non segnalato nei pazienti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità del sodio valproato è prossima al 100% dopo somministrazione orale o e.v.

Distribuzione

Il volume di distribuzione si limita soprattutto al sangue e al liquido extracellulare di rapido scambio. La concentrazione di acido valproico nel liquido cerebrospinale è vicina alla concentrazione plasmatica libera.

Passaggio transplacentare (vedere paragrafo 4.6).

Il valproato attraversa la barriera placentare sia nella specie animale che 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.

Somministrato durante l'allattamento il valproato viene escreto nel latte materno a concentrazioni molto basse (tra l'1 e il 10% della concentrazione sierica totale).

Lo steady-state della concentrazione plasmatica si raggiunge rapidamente (3-4 giorni) dopo somministrazione orale; con la forma e.v. lo steady-state della concentrazione plasmatica si può raggiungere in pochi minuti e mantenere con un'infusione e.v.

Biotrasformazione/Eliminazione

Il legame proteico è molto elevato, è dose dipendente e saturabile.

La molecola di valproato può essere dializzata, ma viene escreta soltanto la forma libera (circa il 10%).

Diversamente dalla maggior parte degli altri antiepilettici il sodio valproato non accelera la propria degradazione, né quella di altri agenti quali gli estroprogestinici. Ciò è dovuto all'assenza dell'effetto enzima-induttore che coinvolge il citocromo P 450.

L'emivita è di circa 8-20 ore. Nei bambini è generalmente più breve.

Il sodio valproato è soprattutto escreto nelle urine in seguito a metabolizzazione per glucurono-coniugazione e beta-ossidazione.

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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 per via orale nel topo è di 1700 mg/kg, nel ratto di 1530 mg/kg, nella cavia di 824 mg/kg, mentre per via intraperitoneale nel coniglio la DL50 è di 1200 mg/kg.

La DL50 per via endovenosa è compresa tra 700 e 1500 mg/kg nel topo, tra 700 e 1000 mg/kg nel ratto e tra 500 e 1350 mg/kg nel coniglio.

Tossicità cronica

Nel topo alla dose di 50 mg/kg per via orale non sono stati rilevati fenomeni tossici dopo trattamento per 325 giorni consecutivi.

Considerata la durata del trattamento per via iniettiva sono stati condotti solo studi di tossicità subacuta (4 settimane) nel ratto e nel cane: non sono stati rilevati fenomeni tossici alle dosi di 90 mg/kg e di 50 mg/kg rispettivamente nel ratto e nel cane.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

1 fiala solvente contiene acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Vedere paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. La soluzione per infusione (dopo ricostituzione) deve essere conservata tra +2° e +8°C e per un limite massimo di 24 ore.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Scatola contenente 4 flaconcini di polvere da 400 mg + 4 fiale solvente da 4 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La preparazione va ricostituita iniettando nel flacone il solvente fornito, attendere la dissoluzione, quindi prelevare la quantità desiderata.

La preparazione deve essere ricostituita immediatamente prima dell'impiego e le soluzioni per infusione devono essere utilizzate nelle 24 ore. Se la preparazione iniziale non viene utilizzata completamente, la frazione del prodotto che rimane non deve essere utilizzata.

Depakin deve essere somministrato in iniezione endovenosa lenta (3 minuti) o in infusione; qualora altre sostanze dovessero essere infuse, si deve utilizzare una via d'accesso separata.

È stata studiata la compatibilità chimico-fisica di 400 mg di Depakin 400 mg polvere e solvente per soluzione per infusione in 500 ml di ciascuna delle soluzioni seguenti (in 250 ml nel caso del trometamolo):

- sodio cloruro 0,9 g in 100 ml
- glucosio 5 g in 100 ml
- glucosio 10 g in 100 ml
- glucosio 20 g in 100 ml
- glucosio 30 g in 100 ml
- glucosio 2,55 g + sodio cloruro 0,45 g in 100 ml
- sodio bicarbonato 0,14 g in 100 ml
- trometamolo (THAM) 3,66 g + NaCl 0,172 g in 100 ml

La soluzione endovenosa può essere usata con materiali in PVC, polietilene e vetro.

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

AIC 022483061

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 marzo 2000

Data del rinnovo più recente: 1 giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Ottobre 2020

11. CLASSE DI RIMBORSABILITA': H

DEPAKIN 400mg/4ml polvere e solvente per soluzione per infusione

12. CLASSE DI DISPENSAZIONE: OSP

DEPAKIN 400mg/4ml polvere e solvente per soluzione per infusione

13. PREZZI AL PUBBLICO:

DEPAKIN 400mg/4ml polvere e solvente per soluzione per infusione 50,42€