



**WWW.GIOFIL.IT**



---

**GAZZETTA UFFICIALE N.72 DEL 27 MARZO 2000**

**MINISTERO DELLA SANITA'**

**DECRETO 10 MARZO 2000**

**MODIFICAZIONE DEGLI STAMPATI DI SPECIALITA' MEDICINALI CONTENENTI  
ACIDO VALPROICO O AGENTI AD ESSO STRETTAMENTE CORRELATI DAL PUNTO  
DI VISTA CHIMICO**

ZZZZ

Il Dirigente Generale

Dell'Ufficio di Farmacovigilanza del Dipartimento per la  
Valutazione di Medicinali e la Farmacovigilanza.

Visto il decreto legislativo 3 febbraio 1993 n.29 e successive  
modificazioni;

Visto il decreto legislativo 30 giugno 1993 n.266 concernente il  
riordinamento del Ministero della sanita';

Visto il decreto del Presidente della Repubblica 2 febbraio 1994  
n.196 concernente il regolamento per il riordinamento del  
Ministero della sanita', come modificato dal decreto del  
Presidente della Repubblica 1 agosto 1996 n.518;

Visto il decreto ministeriale 27 dicembre 1996, n.704 concernente  
il regolamento recante norme sull'individuazione degli uffici  
centrali e periferici di livello dirigenziale del Ministero della  
sanita';

Visto il decreto legislativo 9 maggio 1991 n.178 e successive  
modificazioni ed integrazioni;

Visto il decreto legislativo 30 dicembre 1992 n.540 e successive  
modificazioni ed integrazioni;

Sentiti i pareri della sottocommissione di farmacovigilanza della  
Commissione unica del farmaco resi nelle riunioni del 7 febbraio  
2000 e del 21 febbraio 2000 con i quali si approvano le modifiche  
degli stampati relativi ai medicinali contenenti come principio

attivo acido valproico o agenti ad esso strettamente correlati dal punto di vista chimico;

Ritenuto a tutela della salute pubblica dover provvedere a modificare gli stampati delle specialita' medicinali a base del principio attivo acido valproico o agenti ad esso strettamente correlati dal punto di vista chimico;

Decreta:

Art.1.

1. E' fatto obbligo a tutte le aziende titolari di autorizzazione all'immissione in commercio di specialita' medicinali, autorizzate con procedura di autorizzazione di tipo nazionale, contenenti come principio attivo acido valproico o agenti ad esso strettamente correlati dal punto di vista chimico, di integrare gli stampati secondo quanto indicato nell'allegato 1 che costituisce parte integrante del presente decreto.

2. Le modifiche di cui al comma 1, che costituiscono parte del decreto di autorizzazione rilasciato per ciascuna specialita' medicinale, dovranno essere apportate per il riassunto delle caratteristiche del prodotto dalla data di entrata in vigore del presente decreto e per il foglio illustrativo dal primo lotto di produzione successivo all'entrata in vigore del presente decreto.

3. Gli stampati delle specialita' medicinali contenenti acido valproico o agenti ad esso strettamente correlati dal punto di vista chimico, autorizzate con procedura nazionale successivamente alla data di entrata in vigore del presente decreto, dovranno riportare anche quanto indicato nell'allegato 1 del presente decreto.

Il presente decreto entra in vigore il sessantesimo giorno successivo alla sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana.

Roma, 10 marzo 2000

Il dirigente generale: Martini

ALLEGATO 1

-----

#### 4.3 CONTROINDICAZIONI

Epatite acuta;

Epatite cronica;

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

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

Porfiria;

Emorragie in atto;

Allattamento;

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

#### 4.4 AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI PER L'USO

Epatopatie.

E' stato eccezionalmente riportato un grave danno epatico che talvolta si e' rilevato fatale. I pazienti piu' a rischio, soprattutto in caso di terapia anticonvulsiva multipla sono i neonati ed i bambini sotto i tre anni con gravi forme di epilessia, in particolare quelli con danno cerebrale, ritardo psichico e/o con malattia metabolica o degenerativa congenita. Dopo il compimento dei tre anni l'incidenza si riduce significativamente e diminuisce progressivamente con l'eta'.

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

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

ricomparsa degli attacchi epilettici;

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

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

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

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

Come per la maggior parte dei farmaci antiepilettici, si possono

notare aumenti degli enzimi epatici, particolarmente all'inizio della terapia; essi sono transitori e isolati, non accompagnati da segni clinici. In questi pazienti si raccomandano indagini di laboratorio piu' approfondite (compreso il tempo di protombina), si puo' inoltre prendere in considerazione un aggiustamento della posologia e, se necessario, si devono ripetere le analisi.

La prescrizione di una monoterapia e' raccomandata nei bambini al di sotto dei tre anni, ma il beneficio potenziale deve essere valutato prima dell'inizio della terapia in confronto all'elevato rischio di danno epatico in questi pazienti. L'uso concomitante di salicilati deve essere evitato nei bambini al di sotto dei tre anni per il rischio di epatotossicita'.

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

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

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

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

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

#### 4.5 INTERAZIONI CON ALTRI MEDICINALI ED ALTRE FORME DI INTERAZIONE

Effetti del valproato su altri farmaci;

- Neurelettici, anti-MAO e antidepressivi.

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

- Fenobarbital

Poiche' il valproato aumenta le concentrazioni plasmatiche di fenobarbital (per inibizione del catabolismo epatico) puo' verificarsi sedazione, soprattutto nei bambini. Si raccomanda, quindi un monitoraggio clinico per i primi quindici giorni del trattamento combinato con immediata riduzione delle dosi di

fenobarbital in caso di sedazione e l'eventuale controllo dei livelli plasmatici di fenobarbital.

- Primidone

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

- Fenitoina.

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

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

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

- Lamotrigina.

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

- Etosuccimide.

Il valproato può causare aumento delle concentrazioni plasmatiche della etosuccimide.

- Effetti di altri farmaci sul valproato.

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

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

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

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

- Altre interazioni.

Il valproato generalmente non ha un effetto di induzione enzimatica; di conseguenza non riduce l'efficacia degli

estrogeni in caso di contraccezione ormonale. In caso di uso concomitante di farmaci anticoagulanti orali deve essere effettuato un attento monitoraggio del tempo di protrombina.

#### 4.6 GRAVIDANZA ED ALLATTAMENTO

##### GRAVIDANZA.

Rischio associato all'epilessia e agli antiepilettici.

Nei figli di madri epilettiche trattate con antiepilettici durante la gravidanza il tasso globale di malformazioni risulta 2-3 volte superiore rispetto al tasso normale (circa 3%). Sebbene sia stato riportato un aumento del numero di bambini con malformazioni nel caso di terapia con piu' farmaci, non e' stato realmente stabilito quanto l'insorgenza delle malformazioni dipenda dei trattamenti e quanto dalla malattia. Le malformazioni riscontrate piu' frequentemente sono cheiloschisi e malformazioni cardiovascolari.

L'interruzione improvvisa della terapia antiepilettica puo' determinare un peggioramento della malattia nella madre, tale situazione puo' essere dannosa per il feto.

Rischio associato al sodio valproato.

Nell'animale: nel topo, nel ratto e nel coniglio sono stati dimostrati effetti teratogeni.

Nell'uomo: il rischio globale di malformazioni in seguito a somministrazione di valproato durante il primo trimestre di gravidanza non e' superiore al rischio descritto per altri antiepilettici. Sono stati riportati casi di dismorfia facciale. Sono stati osservati alcuni casi di malformazione multipla, in particolare agli arti. La frequenza di questi effetti non e' ancora stata chiaramente stabilita. Tuttavia, il sodio valproato determina soprattutto anomalie nella chiusura del tubo neurale: mielomeningocele, spina bifida. La frequenza di questi effetti e' stimata nell'ordina dell'1-2%.

In considerazione dei dati soprariportati:

una gravidanza programmata puo' offrire l'opportunita' di valutare di nuovo se la terapia antiepilettica e' indicata; puo' essere preso in considerazione un supplemento di folato;

durante la gravidanza il trattamento antiepilettico con valproato non deve essere interrotto se e' risultato efficace. In questi casi si raccomanda la monoterapia e il dosaggio minimo efficace giornaliero deve essere somministrato in varie dosi suddivise durante la giornata. tuttavia, deve essere istituito un monitoraggio specialistico prenatale per rilevare l'eventuale presenza di anomalie nella chiusura del tubo neurale o di un'altra malformazione.

#### 4.8 EFFETTI INDESIDERATI

Rari casi di epatite (vedere 4.4. "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso").

Rischio teratogeno (vedere 4.6 "Gravidanza ed allattamento").

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

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

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

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

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

Sono stati occasionalmente riportati casi di pancreatite, talvolta letale.

e' stata riportata la comparsa di vasculiti.

Puo' frequentemente presentarsi una moderata iperammoniemia isolata, senza alterazione dei test di funzionalita' epatica e cio' non deve essere causa di interruzione del trattamento.

Puo' verificarsi aumento di peso; sono state anche riportate amenorrea e mestruazioni irregolari.

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

Rash, irritabilita' (occasionalmente aggressivita', iperattivita' e disturbi comportamentali), ipoplasia dei globuli rossi, riduzione del fibrinogeno.

sono stati riportati anche casi di sindrome di Stevens-Johnson e di necrolisi epidermica tossica.

---

**(C)opyright - GIOFIL srl Viale Cortina D'Ampezzo, 186 - 00135 - Roma**

Internet Home Page: [www.giofil.it](http://www.giofil.it)