Depakin 50 mg granulato a rilascio modificato
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

sodio valproato – acido valproico

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA
Antiepilettici derivati degli acidi grassi.

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.

CONTROINDICAZIONI
- 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
- Emorragie in atto

PRECAUZIONI PER L'USO
- Test di funzionalità epatica devono essere eseguiti prima dell'inizio della terapia (vedere "Controindicazioni"), e ripetuti periodicamente durante i primi 6 mesi, soprattutto nei pazienti a rischio (vedere "Avvertenze speciali").
  Come per la maggior parte dei farmaci antiepilettici si possono notare aumenti degli enzimi epatici, particolarmente all'inizio della terapia; essi sono transitori e isolati, non accompagnati da segni clinici.
  In questi pazienti si raccomandano indagini di laboratorio più approfondite (compreso il tempo di protrombina), si può inoltre prendere in considerazione un aggiustamento della posologia e, se necessario, si devono ripetere le analisi.
- 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 "Avvertenze speciali").
  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 "Effetti indesiderati").
- Nei pazienti con insufficienza renale 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.
- 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 riportati 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 "Effetti indesiderati").
- I pazienti devono essere informati del rischio di aumento di peso all'inizio della terapia; per minimizzarlo devono essere adottate misure appropriate (vedere "Effetti indesiderati").
- Non si consiglia l'uso concomitante di acido valproico/sodio valproato e medicinali contenenti carbapenemi (vedere "Interazioni").
- ***Donne in età fertile (vedere "Avvertenze speciali")***

Tutte le donne con epilessia e in età fertile devono essere informate in modo adeguato riguardo ai rischi associati alla gravidanza.

INTERAZIONI
Informare il medico o il farmacista se si sta assumendo o si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.
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

Il rischio di rash può essere aumentato dalla somministrazione contemporanea di lamotrigina e acido valproico, quando lamotrigina è aggiunta all'acido valproico.
Il valproato può ridurre il metabolismo della lamotrigina e aumentarne l'emivita media, quindi quando necessario è opportuno diminuire il dosaggio di quest'ultima.
- 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.
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. In caso di terapia combinata i dosaggi vanno aggiustati in base ai livelli ematici.
D'altra parte l'associazione di felbamato e valproato può aumentare la concentrazione sierica di valproato. Si deve quindi monitorare il tasso plasmatico del valproato.
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 valproato.
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 valproato possono aumentare (per effetto di un metabolismo epatico ridotto) in caso di uso concomitante di cimetidina o eritromicina.
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 "Precauzioni per l'uso").
La rifampicina può diminuire i livelli plasmatici del valproato portando all'interruzione dell'effetto terapeutico. Quindi può essere necessario, in caso di co-somministrazione con rifampicina, un aggiustamento del dosaggio del valproato.
Altre interazioni
La somministrazione concomitante di valproato e topiramato 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.

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

AVVERTENZE SPECIALI
Un piccolo numero di pazienti in trattamento con farmaci antiepilettici come valproato ha sviluppato pensieri autolesivi o di suicidio. Se, in un qualunque momento, ha pensieri di questo genere contatti immediatamente il medico .
EPATOPATIE
- Condizioni di insorgenza

È stato eccezionalmente riportato 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 sopraripportati. 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. 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) 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.
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.
GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO
Questo medicinale non deve essere usato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile a meno che non sia strettamente necessario (ad esempio in situazioni in cui altri trattamenti sono inefficaci o non tollerati). Le donne in età fertile devono usare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento.
Donne in età fertile
Le donne con epilessia di qualsiasi tipo e in età fertile devono ricevere un parere specialistico prima che sia loro prescritto il valproato. La decisione di usare Depakin in donne in età fertile deve essere presa solo dopo una valutazione molto attenta volta a stabilire se i benefici derivati dal suo utilizzo superino i rischi di anomalie congenite al feto. Questa decisione deve essere presa prima che Depakin sia prescritto per la prima volta come pure prima che la paziente già trattata con valproato pianifichi una gravidanza.
Quando si ritiene necessario il trattamento con valproato si devono mettere in atto precauzioni per minimizzare il potenziale rischio teratogeno (vedere di seguito "*In considerazione dei dati sopraripportati*").
In caso di disturbi bipolari, se si pianifica una gravidanza, si deve prendere in considerazione l'interruzione della profilassi con valproato.
Gravidanza
Chiedere consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.
Dall'esperienza derivante dal trattamento di madri epilettiche, il rischio associato all'uso di valproato durante la gravidanza è stato descritto nel modo seguente:
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%). È stato riportato un aumento del numero di bambini con malformazioni nel caso di terapie con più farmaci. Le malformazioni riscontrate più frequentemente sono cheiloschisi e malformazioni cardiovascolari.
Molto raramente sono stati riportati ritardi nello sviluppo di bambini nati da madri epilettiche. Non è possibile distinguere quanto dipenda da fattori genetici, sociali, ambientali, dal fatto che la madre sia epilettica o dai trattamenti antiepilettici.
Nonostante questi potenziali rischi, non si deve decidere l'interruzione improvvisa della terapia antiepilettica che può condurre ad un notevole aumento degli attacchi epilettici con serie conseguenze sia per la madre che per il feto.
Rischio associato a crisi epilettiche
Durante la gravidanza, attacchi tonico-clonici e lo stato di male epilettico con ipossia nella madre sono associati ad un particolare rischio di morte per la madre e per il feto.
Rischio associato al sodio valproato
Il valproato è l'antiepilettico di scelta in pazienti con alcuni tipi di epilessia come quella generalizzata con o senza mioclono o fotosensibilità. Per l'epilessia parziale il valproato dovrebbe essere usato solo in casi resistenti ad altri trattamenti.
Nell'animale: nel topo, nel ratto e nel coniglio sono stati dimostrati effetti teratogeni.
Nell'uomo: l'assunzione di valproato in gravidanza, in particolare nei primi 3 mesi, può causare un aumento del rischio di malformazioni al nascituro.
Rispetto al trattamento con altri farmaci antiepilettici, nei figli nati da madri con epilessia e trattate con valproato i dati disponibili suggeriscono un aumento nell'incidenza di malformazioni minori o maggiori che comprendono difetti del tubo neurale, difetti craniofacciali, malformazioni agli arti, malformazioni cardiovascolari e anomalie multiple che coinvolgono diversi sistemi corporei (comprese ipospadia e dismorfia facciale). L'uso del valproato è associato con difetti del tubo neurale con incidenza dall'1% al 2%.
Alcuni dati suggeriscono che una politerapia antiepilettica comprendente DEPAKIN è associata ad un rischio di teratogenicità maggiore rispetto a una monoterapia con il solo valproato.
Alcuni dati suggeriscono un'associazione tra l'esposizione al valproato in utero e il rischio di ritardo nello sviluppo, in particolare del QI verbale, nei bambini nati da madri con epilessia e trattate con valproato.
Il ritardo dello sviluppo è frequentemente associato a malformazioni e/o fisionomie dismorfiche. È comunque difficile stabilire la relazione causale con possibili fattori confondenti come QI materno o paterno basso, altri fattori genetici, sociali, ambientali e scarso controllo delle crisi epilettiche materne durante la gravidanza. Sono stati segnalati disturbi dello spettro autistico in bambini esposti al valproato nell'utero.
Il valproato durante la gravidanza dovrebbe essere prescritto come monoterapia alla più bassa dose efficace, in dosi frazionate e se possibile in forme a rilascio prolungato.
Esiti anomali della gravidanza tendono ad essere associati con dosi giornaliere più alte e con elevate dosi per ogni somministrazione. È stato dimostrato che valori elevati di picco plasmatico ed elevate quantità per ciascuna somministrazione sono associate con difetti del tubo neurale. L'incidenza dei difetti del tubo neurale aumenta con l'incremento del dosaggio, specialmente al di sopra di 1000 mg/die.
L'integrazione dietetica con acido folico prima della gravidanza, può ridurre l'incidenza dei difetti del tubo neurale nei neonati di donne ad alto rischio. Le pazienti dovrebbero prendere in considerazione di assumere 5 mg di acido folico al giorno quando pianificano una gravidanza.
Nelle donne che diventano gravide devono essere condotte indagini diagnostiche durante la gravidanza come ad esempio ecografie o altre tecniche appropriate.

In considerazione dei dati sopraripportati
- Le donne in età fertile devono essere informate dei rischi e dei benefici derivanti dall'uso di Depakin durante la gravidanza.
- È necessario un parere specialistico e i medici sono vivamente incoraggiati a discutere gli aspetti relativi alla riproduzione con le loro pazienti prima di prescrivere Depakin per la prima volta o con la paziente già trattata con Depakin che sta pianificando una gravidanza.
- Se una donna pianifica una gravidanza, la terapia con Depakin deve essere rivalutata per qualsiasi indicazione.
- Nell'indicazione dei disturbi bipolari, bisogna prendere in considerazione l'interruzione della profilassi con Depakin. Per tutte le indicazioni, se dopo un'attenta valutazione dei rischi/benefici, si continua il trattamento con Depakin durante la gravidanza, si raccomanda di ricorrere alla monoterapia alla dose giornaliera minima efficace. È preferibile la somministrazione in diverse dosi durante la giornata. L'uso di una formulazione a rilascio prolungato può essere preferibile a ogni altra forma di trattamento.
- Il ricorso ad un supplemento di folato deve iniziare prima della gravidanza e a idonei dosaggi (5 mg/die) che possono minimizzare il rischio di malformazioni a livello di tubo neurale.
- Durante la gravidanza il trattamento antiepilettico con valproato non deve essere interrotto senza aver rivalutato il rischio/beneficio .
- Deve essere istituito un monitoraggio specialistico prenatale per rilevare l'eventuale presenza di anomalie nella chiusura del tubo neurale o di un'altra malformazione.

Rischio nel neonato
Sono stati riportati casi molto rari di sindrome emorragica in neonati le cui madri hanno assunto valproato durante la gravidanza. Questa sindrome emorragica è correlata alla ipofibrinogenemia. Sono stati riportati anche casi di afibrinogenemia che possono essere fatali.
Questi casi di ipofibrinogenemia sono probabilmente associati ad una diminuzione dei fattori della coagulazione.
Tuttavia questa sindrome deve essere distinta da quella legata alla diminuzione dei fattori vitamina K dipendenti indotta dal fenobarbital e dagli induttori enzimatici.
Pertanto nei neonati devono essere controllati: conta piastrinica, livello plasmatico del fibrinogeno, test di coagulazione e fattori della coagulazione.

Allattamento
Il valproato è escreto nel latte materno. L'uso di valproato da parte della madre può causare effetti indesiderati nel lattante; pertanto è necessario decidere se interrompere l'allattamento o il trattamento con il medicinale, tenendo in considerazione l'importanza del farmaco per la madre.

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

DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE
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 50 mg e 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 granulato a rilascio modificato 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 "Interazioni").

Somministrazione orale di Depakin granulato a rilascio modificato: considerazioni pratiche
Dosaggio
Il dosaggio giornaliero iniziale è generalmente 10-15 mg/kg, in seguito le dosi vengono titolate fino al dosaggio ottimale (vedere "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 "Precauzioni per l'uso").
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.

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.

Nei bambini e negli 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.

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.
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.

SOVRADOSAGGIO
In caso di ingestione/assunzione di una dose eccessiva di Depakin avvertire immediatamente il medico o rivolgersi al più vicino ospedale.
Segni e sintomi
I segni di massivo sovradosaggio acuto generalmente comprendono coma con ipotonia muscolare, iporeflessia, miosi, compromissione della funzione respiratoria, acidosi metabolica.
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 riportati in presenza di livelli plasmatici molto elevati.
Sono stati segnalati casi di ipertensione intracranica collegata a edema cerebrale.
Trattamento
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.
In caso di ingestione/assunzione accidentale di una dose eccessiva di Depakin avvertire immediatamente il medico o rivolgersi al più vicino ospedale.

SE HA QUALSIASI DUBBIO SULL'USO DI DEPAKIN, RIVOLGERSI AL MEDICO O AL FARMACISTA.

EFFETTI INDESIDERATI
Come tutti i medicinali, Depakin può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.
- Patologie congenite, familiari e genetiche (vedere "Avvertenze speciali -Gravidanza")
- Rischio teratogeno: vedere "Avvertenze speciali - Gravidanza"
- Patologie epatobiliari: rari casi di danno epatico (vedere "Avvertenze speciali").
- Patologie gastrointestinali (nausea, 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. Casi molto rari di pancreatite, talvolta letale (vedere "Avvertenze speciali" e "Precauzioni per l'uso").
- Alterazioni del metabolismo e della nutrizione: casi molto rari di iponatriemia. Sindrome da Inappropriata Secrezione di ADH (SIADH).
- Patologie del sistema nervoso: stati confusionali; pochi casi di 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 riportati principalmente durante la terapia combinata (in particolare con fenobarbital o topiramato) o dopo un brusco aumento delle dosi di valproato.

Sono stati segnalati casi molto rari di demenza reversibile associata ad atrofia cerebrale reversibile. È stato segnalato parkinsonismo isolato reversibile. Sono stati segnalati casi di atassia con frequenza non comune (>1/1.000 e < 1/100). Spesso sono stati riportati effetti indesiderati transitori e/o dose-dipendenti: fine tremore posturale e sonnolenza.
Sono stati segnalati sedazione e disturbi extrapiramidali (incapacità di stare fermi, rigidità, tremori, movimenti lenti, movimenti involontari, contrazioni muscolari).
Può frequentemente presentarsi una moderata iperammoniemia isolata, senza alterazione dei test di funzionalità epatica e ciò non deve essere causa di interruzione del trattamento
Tuttavia in corso di monoterapia o di politerapia (fenobarbitale, carbamazepina, fenitoina, topiramato) si può avere una sindrome acuta di encefalopatia iperammoniemica, con normale funzione epatica ed assenza di citolisi. La sindrome encefalopatica iperammoniemica indotta dal valproato si manifesta in forma acuta ed è caratterizzata da perdita della coscienza, e segni neurologici focali e generali con incremento della frequenza degli attacchi epilettici. Può comparire dopo alcuni giorni o alcune settimane dall'inizio della terapia e regredisce con la sospensione del valproato. L'encefalopatia non è dose-correlata, e i cambiamenti dell'EEG sono caratterizzati da comparsa di onde lente e incremento delle scariche epilettiche.
Irritabilità (occasionalmente aggressività, iperattività e disturbi comportamentali).
- Patologie del sistema emolinfopoietico: comparsa frequente di trombocitopenia, rari casi di anemia, leucopenia o pancitopenia, ipoplasia dei globuli rossi. Insufficienza midollare inclusa aplasia midollare pura a carico dei globuli rossi. Agranulocitosi.

Sono stati riportati casi isolati di riduzione del fibrinogeno e 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) (vedere anche "Gravidanza").
- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: rash . Molto raramente necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme. Spesso è stata riportata alopecia transitoria e/o dose-dipendente.
- Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella: amenorrea e dimenorrea.
- Patologie vascolari: è stata riportata la comparsa di vasculiti.
- Patologie dell'orecchio e del labirinto: raramente è stata riportata sordità, sia reversibile che irreversibile.
- Patologie renali e urinarie: sono state ricevute isolate segnalazioni di sindrome di Fanconi reversibile il meccanismo di azione non è ancora chiaro. Sono stati segnalati casi molto rari di enuresi.
- Disturbi del sistema immunitario: angioedema, sindrome da Rush da Farmaci con Eosinofilia e Sintomi Sistemici (DRESS), reazioni allergiche.
- Disturbi generali: sono stati segnalati casi molto rari di edema periferico non grave.

Aumento di peso. Poiché l'aumento di peso costituisce un fattore di rischio per la sindrome dell'ovaio policistico deve venire attentamente monitorato (vedere "Avvertenze speciali" e "Precauzioni per l'uso").

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" immodificati.

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati.
Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informare il medico o il farmacista.

SCADENZA E CONSERVAZIONE
Scadenza: vedere la data di scadenza indicata sulla confezione.
La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezionamento integro correttamente conservato.
Non conservare a temperatura superiore a 25°C. Conservare nel contenitore originale per riparare il prodotto dall'umidità.
Non conservare in frigorifero, nel congelatore o vicino a caloriferi o altre fonti di calore.
Attenzione: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.
I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali che non si utilizzano più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

COMPOSIZIONE
Ogni bustina contiene:

Depakin 50 mg granulato a rilascio modificato
principio attivo
sodio valproato 33,33 mg; acido valproico 14,51 mg
equivalenti a 50 mg di sodio valproato

Depakin 100 mg granulato a rilascio modificato
principio attivo
sodio valproato 66,66 mg; acido valproico 29,03 mg
equivalenti a 100 mg di sodio valproato

Depakin 250 mg granulato a rilascio modificato
principio attivo
sodio valproato 166,76 mg; acido valproico 72,61 mg
equivalenti a 250 mg di sodio valproato

Depakin 500 mg granulato a rilascio modificato
principio attivo
sodio valproato 333,30 mg; acido valproico 145,14 mg
equivalenti a 500 mg di sodio valproato

Depakin 750 mg granulato a rilascio modificato
principio attivo
sodio valproato 500,06 mg; acido valproico 217,75 mg
equivalenti a 750 mg di sodio valproato

Depakin 1000 mg granulato a rilascio modificato
principio attivo
sodio valproato 666,60 mg; acido valproico 290,27 mg
equivalenti a 1000 mg di sodio valproato

Eccipienti
Paraffina solida, glicerolo dibeenato, silice colloidale idrata.

FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO
Granulato a rilascio modificato. Confezioni da 30 e da 50 bustine.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
sanofi-aventis France - Parigi (F)
Rappresentante per l'Italia
sanofi-aventis S.p.A. – Viale L. Bodio, 37/B - Milano

PRODUTTORE
Sanofi-Synthelabo Limited-Edgefield avenue-Fawdon-Newcastle upon Tyne-NE3 3TT (Regno Unito)
Sanofi Winthrop Industrie – 196, Rue Du Marechal Juin - Amilly (Francia)

Revisione del foglio illustrativo da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco: **Settembre 2010**

19003