

Depakin 200 mg compresse gastroresistenti Depakin 500 mg compresse gastroresistenti Depakin 200 mg/ml soluzione orale sodio valproato

SANOFI 

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).

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.
- Disturbi di coagulazione

Precauzioni per l'uso

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

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

Come per la maggior parte dei farmaci antiepilettici si possono notare aumenti degli enzimi epatici, particolarmente all'inizio della terapia; essi sono transitori e isolati, non accompagnati da segni clinici. In questi pazienti si raccomandano indagini di laboratorio più approfondite (compreso il tempo di protrombina), si può inoltre prendere in considerazione un aggiustamento della posologia e, se necessario, si devono ripetere le analisi.

- 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 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.

- 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 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").

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.

- 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 "Effetti indesiderati").

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.

- 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 "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 è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

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 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 riportata 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

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 aumentare la sua 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 con il conseguente aumento di rischi di tossicità di quest'ultima.

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.

In caso di associazione di felbamato e valproato, si può osservare un aumento della concentrazione sierica di valproato. È necessario un monitoraggio dei tassi plasmatici del valproato.

La melflochina 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 valproato 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 valproato 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 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 estrogeni in caso di contraccettione 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 schizoaffective è insorta catatonìa.

Avvertenze speciali

Un piccolo numero di pazienti in trattamento con farmaci antiepilettici come Depakin ha sviluppato pensieri autolesivi o di suicidio. In qualunque momento emergano pensieri di questo genere contattare immediatamente il proprio medico curante.

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

EPATOPATIE

- Condizioni di insorgenza
È stato eccezionalmente riportato 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 verifici 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 control-

lati 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.

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 soprariportati").

Gravidanza

Chiedere consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale

L'esperienza nel trattamento di madri epilettiche permette di descrivere i rischi dell'utilizzo di valproato durante la gravidanza come di seguito riportato:

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 miocloni 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. E' 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.

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.

Esiti anomali della gravidanza tendono ad essere associati con dosi gior-

nalieri 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 soprariportati

- 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.
- 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.

Sono stati segnalati sintomi di astinenza nei neonati di madri trattate con acido valproico.

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 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, 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.

Dose, modo e tempo 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 "Interazioni").

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 "Precauzioni per l'uso").

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.

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

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 come ipotonia muscolare, iporefflessia, miosi, compromissione della funzione respiratoria, acidosi metabolica, casi isolati di ipotensione, disturbi cardiovascolari e ipernatremia.

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 riportati 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.

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.

Molto comune:	≥ 1/10
Comune:	≥ 1/100, < 1/10
Non comune:	≥ 1/1000, < 1/100
Raro:	≥ 1/10000, < 1/1000
Molto raro:	≤ 10.000

- **Patologie congenite, familiari e genetiche** (vedere "Avvertenze speciali - Gravidanza")

Rischio teratogeno (vedere "Avvertenze speciali - Gravidanza").

- **Patologie epatobiliari**

Non comune: dose-indipendente, grave (talvolta fatale) può verificarsi disfunzione epatica. Nei bambini, in particolare in terapia di combinazione con altri antiepilettici, il rischio di danno epatico è notevolmente aumentato (vedere "Avvertenze speciali").

- **Patologie gastrointestinali**

Comuni: 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.

Non comuni: ipersalivazione.

Casi molto rari di pancreatite, talvolta letale (vedere "Avvertenze speciali" e "Precauzioni per l'uso").

- **Disturbi del metabolismo e della nutrizione**

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

In uno studio clinico con 75 bambini, una ridotta attività hinfini-

dasi è stato osservato durante il trattamento con medicinali contenenti acido valproico. Ci sono state anche segnalazioni di carenza di biotina. Casi molto rari di iponatriemia. Sindrome da Inappropriata Secrezione di ADH (SIADH).

- **Patologie del sistema nervoso**

Comune: dose-dipendente e parestesie.

Non comuni: Mal di testa, spasticità, atassia, in particolare all'inizio del trattamento

Rari stati confusionali; pochi casi di 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 riportati principalmente durante la terapia combinata (in particolare con fenobarbital o topiramato) o dopo un brusco aumento delle dosi di valproato. Sono stati segnalati sedazione e disturbi extrapiramidali (incapacità di stare fermi, rigidità, tremori, movimenti lenti, movimenti involontari, contrazioni muscolari).

Rarissimi casi di demenza reversibile associata ad atrofia cerebrale reversibile sono stati riportati. 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.

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 (fenobarbital, 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.

- **Disturbi psichiatrici**

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

Le allucinazioni sono state osservate.

- **Patologie del sistema emolinfopoietico**

Comparsa frequente di trombocitopenia, rari casi di anemia, neutropenia, leucopenia o pancitopenia, ipoplasia dei globuli rossi. Insufficienza midollare inclusa aplasia midollare pura a carico dei globuli rossi. Agranulocitosi.

Non comuni: edema periferico, sanguinamento.

Sono stati riportati casi isolati di riduzione del fibrinogeno, carenza del fattore VIII (fattore von Willebrand) 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 "Avvertenze speciali - Gravidanza").

- **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:** rash. Molto raramente necrosi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme. È stata spesso riportata alopecia transitoria e (o) dose-correlata.

- **Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:** amenorrea e dismenorrea, elevati livelli di testosterone. Sono stati segnalati casi di frequenza dell'ovaio policistico in pazienti che hanno avuto un significativo aumento di peso.

- **Patologie vascolari:** è stata riportata la comparsa di vasculiti.

- **Patologie dell'orecchio e del labirinto:** raramente è stata riportata sordità, sia reversibile che irreversibile. Tinnito.

- **Patologie renali e urinarie:** ci sono state segnalazioni isolate 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. Rari: Lupus eritematoso.

- **Disturbi generali:** sono stati riportati 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 "Precauzioni per l'uso").

- **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

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, informi il medico o il farmacista.

Scadenza e conservazione

Scadenza: vedere la data di scadenza riportata sulla confezione

La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

Attenzione: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza riportata sulla confezione

Conservazione

COMPRESSE gastroresistenti:

- Conservare a temperatura non superiore a 30°C. Tenere il flacone ben chiuso.

SOLUZIONE orale:

- Conservare a temperatura non superiore a 25°C. Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Composizione

DEPAKIN 200 mg compresse gastroresistenti

Una compressa contiene:

Principio attivo:

sodio valproato 200 mg

Eccipienti:

povidone, calcio silicato, magnesio stearato, talco, macrogol 400, amido di mais, titanio diossido, cellulosa acetofalato, dietilftalato.

DEPAKIN 500 mg compresse gastroresistenti

Una compressa contiene:

Principio attivo:

sodio valproato 500 mg

Eccipienti:

povidone, calcio silicato, magnesio stearato, talco, macrogol 400, amido di mais, titanio diossido, ferro ossido giallo, cellulosa acetofalato, dietilftalato.

DEPAKIN 200 mg/ml soluzione orale

100 ml di soluzione contengono:

Principio attivo:

sodio valproato 20 g

Eccipienti:

urea, sodio idrossido, acqua depurata.

Forma farmaceutica e contenuto

compresse gastroresistenti da 200 mg. Flacone o blister da 40 compresse compresse gastroresistenti da 500 mg. Flacone o blister da 40 compresse soluzione orale da 200 mg/ml. Flacone da 40 ml.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

sanofi-aventis france S.A. - Parigi (F)

Rappresentante per l'Italia

sanofi-aventis S.p.A. - Viale L. Bodio, 37/B - Milano

Produttore

DEPAKIN compresse gastroresistenti:

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE - 1, Rue de la Vierge - Ambares - (F)

oppure

SANOFI-AVENTIS S.A. - Riells y Viabrea - Girona Spagna

DEPAKIN soluzione orale:

UNITHER LIQUID MANUFACTURING

1-3 Allee de la Neste - Z.I. En Sigal - 31770 Colomiers (F)

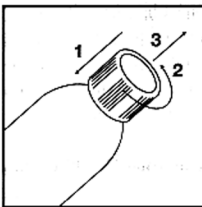
A.NATTERMANN & Cie. GmbH

Nattermannalle 1, 50829 Colonia (Germania)

Revisione del foglio illustrativo da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco: **Febbraio 2012**

ATTENZIONE: TAPPO DI SICUREZZA, LEGGERE ATTENTAMENTE LE ISTRUZIONI (Circ. Min. 49/84)

Istruzioni per aprire il flacone della soluzione

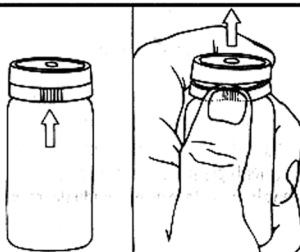


- 1-2. PREMERE IL TAPPO E CONTEMPORANEAMENTE RUOTARLO IN SENSO ANTIORARIO
 3. ESTRARRE IL TAPPO
- RICHIUDERE IL FLACONE AVVITANDO NORMALMENTE IL TAPPO

Istruzioni per aprire il flacone delle compresse



TOGLIERE LA LINGUETTA TIRANDOLA
LUNGO LA CIRCONFERENZA



PER APRIRE IL FLACONE
PREMERE SULLA ZIGRINATURA
E SPINGERE VERSO L'ALTO IL TAPPO