

# **NOME FARMACO:DEPAKIN**

**MESSO IN COMMERCIO NEL 1972 PREZZO DI OGGI DA €4,15 A €7,89**

**DEPAKIN compresse gastroresistenti 200 mg - 500 mg**

**DEPAKIN 20% soluzione orale**

## **02.0 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA - [Vedi Indice]**

**DEPAKIN compresse 200 mg**

**Una compressa gastroresistente contiene:**

### **Principio attivo**

<b>Sodio valproato</b>	<b>200</b>	<b>mg</b>
------------------------	------------	-----------

**DEPAKIN compresse 500 mg**

**Una compressa gastroresistente contiene:**

### **Principio attivo**

<b>Sodio valproato</b>	<b>500</b>	<b>mg</b>
------------------------	------------	-----------

**DEPAKIN soluzione**

**100 ml di soluzione contengono:**

### **Principio attivo**

<b>Sodio valproato</b>	<b>20,0</b>	<b>g</b>
------------------------	-------------	----------

## **03.0 FORMA FARMACEUTICA - [Vedi Indice]**

**Comprese gastroresistenti, soluzione orale.**

## **04.0 INFORMAZIONI CLINICHE - [Vedi Indice]**

### **04.1 Indicazioni terapeutiche - [Vedi Indice]**

**Piccolo male tipo assenza, dove è normalmente utilizzato da solo. Grande male, dove è utilizzato più frequentemente in associazione con barbiturici. Epilessia mista essenziale, grande male/piccolo male, dove può essere utilizzato sia da solo che in associazione ai barbiturici, e sia ancora associato, nei casi particolarmente ribelli, ad altri medicinali con cui il paziente era già stato trattato in precedenza. Differenti forme di epilessia focalizzata che reagiscono male ai mezzi terapeutici anti-epilettici classici; in queste forme Depakin permette di ottenere sovente risultati molto validi sui fenomeni parossistici.**

# **NOME FARMACO:DEPAKIN**

**MESSO IN COMMERCIO NEL 1972 PREZZO DI OGGI DA €4,15 A €7,89**

## **04.2 Posologia e modo di somministrazione - [Vedi Indice]**

**Adulti:** 2-3 compresse di 500 mg; 4-6 compresse di 200 mg; 4-6 ml di soluzione al giorno.

**Bambini:** 20-30 mg per kg di peso al giorno. Depakin deve essere somministrato preferibilmente durante i pasti: la soluzione deve essere assunta con acqua non gasata.

## **04.3 Controindicazioni - [Vedi Indice]**

- Epatite acuta
- Epatite cronica
- Anamnesi personale o familiare di grave epatopatia, soprattutto indotta da farmaci
- Ipersensibilità 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 età.

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

### **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. 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.

# NOME FARMACO:DEPAKIN

**MESSO IN COMMERCIO NEL 1972 PREZZO DI OGGI DA €4,15 A €7,89**

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 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) richiede l'interruzione della terapia con valproato. Come precauzione e in caso essi siano assunti contemporaneamente, devono essere interrotti anche i salicilati, poichè metabolizzati per la stessa via.

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 e dipende dai modelli sperimentali utilizzati e/o dalle risposte cellulari individuali al valproato in vitro. La conseguenza clinica di queste osservazioni non è nota. Ciò nondimeno questo aspetto dovrebbe essere tenuto in debita considerazione nell'interpretare i risultati del monitoraggio regolare della carica virale in pazienti HIV positivi in trattamento con valproato di sodio.

## Precauzioni per l'uso

- Prima dell'inizio della terapia devono essere eseguiti test di funzionalità epatica (vedere 4.3 "Controindicazioni"), che periodicamente devono essere ripetuti durante i primi 6 mesi, soprattutto nei pazienti a rischio (vedere 4.4.1. "Speciali avvertenze").

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.

- La prescrizione di una monoterapia è raccomandata nei bambini al di sotto dei 3 anni, ma il beneficio potenziale deve essere valutato prima dell'inizio della terapia, in confronto all'elevato rischio di danno epatico in questi pazienti (vedere 4.4.1. "Speciali avvertenze").

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 4.8 "Effetti indesiderati").

- Nei pazienti con insufficienza renale è 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, è bene considerare il potenziale beneficio del valproato rispetto al potenziale rischio in pazienti con lupus erythematosus sistemico.

- Poichè sono stati riportati dei casi eccezionali di pancreatite, è raccomandabile che nei pazienti con dolore addominale acuto venga dosata l'amilasiemia.

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

Tenere fuori della portata dei bambini.

# **NOME FARMACO:DEPAKIN**

**MESSO IN COMMERCIO NEL 1972 PREZZO DI OGGI DA €4,15 A €7,89**

## **Effetti del valproato su altri farmaci**

- Neurolettici, anti-MAO e antidepressivi

Il valproato può 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

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.

- 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 (acido acetilsalicylico), i livelli sierici liberi di valproato possono aumentare.

# **NOME FARMACO:DEPAKIN**

**MESSO IN COMMERCIO NEL 1972 PREZZO DI OGGI DA €4,15 A €7,89**

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.

## **04.6 Gravidanza e allattamento - [Vedi Indice]**

### **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 terapie con più farmaci, non è stato realmente stabilito quanto nell'insorgenza delle malformazioni dipenda dai trattamenti e quanto dalla malattia. Le malformazioni riscontrate più frequentemente sono cheiloschisi e malformazioni cardiovascolari.

L'interruzione improvvisa della terapia antiepilettica può determinare un peggioramento della malattia nella madre, tale situazione può 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 è 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 è ancora stata chiaramente stabilita. Tuttavia il sodio valproato determina soprattutto anomalie nella chiusura del tubo neurale: mielomeningocele, spina bifida. La frequenza di questi effetti è stimata nell'ordine dell'1-2%.

#### **In considerazione dei dati soprariportati**

- Una gravidanza programmata può offrire l'opportunità di valutare di nuovo se la terapia antiepilettica è indicata; può essere preso in considerazione un supplemento di folato.
- Durante la gravidanza il trattamento antiepilettico con valproato non deve essere interrotto se è 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.

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

In caso di somministrazione contemporanea con barbiturici e 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 ad operazioni richiedenti integrità del grado di vigilanza.

# NOME FARMACO:DEPAKIN

MESSO IN COMMERCIO NEL 1972 PREZZO DI OGGI DA €4,15 A €7,89

## 04.8 Effetti indesiderati - [Vedi Indice]

- 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 è 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.
- È stata riportata la comparsa di vasculiti.
- 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.
- Può verificarsi aumento di peso; sono state anche riportate amenorrea e mestruazioni irregolari.
- Raramente è stata riportata perdita dell'udito, sia reversibile che irreversibile; comunque non è stato stabilito un rapporto causa - effetto.
- Rash, irritabilità (occasionalmente aggressività, iperattività 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.

## 04.9 Sovradosaggio - [Vedi Indice]

Il quadro clinico di intossicazione acuta massiva comporta generalmente un coma più o meno profondo con ipossia muscolare, iporiflessia, miosi, diminuzione dell'autonomia respiratoria. Le misure da intraprendere in ambito ospedaliero sono lavanda gastrica, instaurazione di un diuresi osmotica, sorveglianza funzioni

# **NOME FARMACO:DEPAKIN**

**MESSO IN COMMERCIO NEL 1972 PREZZO DI OGGI DA €4,15 A €7,89**  
cardiorespiratorie. Nei casi molto gravi, si potrà praticare una dialisi o una trasfusione di sangue. Può essere tentato l'impiego del naxolone. La prognosi di intossicazioni è in genere benigna.

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

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

Il Depakin rappresenta un approccio originale alla terapia dell'epilessia. Infatti dal punto di vista strutturale Depakin ha una composizione chimica semplice, che a differenza della maggior parte degli altri anticonvulsivanti non contiene azoto. Gli studi farmacologici hanno dimostrato che la sostanza ha un originale meccanismo d'azione in quanto produce un aumento del contenuto in GABA del cervello per una inibizione del GABAT, enzima deputato alla trasformazione dell'acido gamma-aminobutirrico in acido alfachetoglutarico. Il Depakin inoltre determina un risparmio ed una migliore utilizzazione dell'ossigeno da parte delle cellule nervose. Clinicamente Depakin è efficace nel trattamento del piccolo male, del grande male, delle epilessie miste e di quelle con componente temporale o psicomotoria. Ancora, il farmaco ha modificato favorevolmente i disturbi del carattere e del comportamento che si associano spesso all'epilessia o costituiscono l'unica manifestazione clinica della malattia (accanto al quadro EEG).

### **05.2 Proprietà farmacocinetiche - [\[Vedi Indice\]](#)**

Il valproato di sodio viene ben assorbito per via orale e si distribuisce nei vari tessuti. Il picco ematico si raggiunge alla 4a ora per le forme gastroresistenti, alla 1a ora per le altre forme. L'eliminazione avviene in parte per via biliare e in parte nelle urine sotto forma di corpi chetonici.

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

Tossicità acuta: La DL50 per via orale nel topo è di 1700 mg/kg, nel ratto di 1530 mg/kg, nella cavia di 840 mg/kg, nel coniglio 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.

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

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

**Compresse**

**Eccipienti per la compressa:**

polividone, calcio silicato, talco, magnesio stearato

**Eccipienti per il rivestimento:**

polividone, polietilenglicole 400, amido di mais, talco, titanio biossido, cellulosa acetofalato, dietile ftalato. Inoltre solo per le compresse di 500 mg : ferro ossido giallo.

**Soluzione**

# **NOME FARMACO:DEPAKIN**

**MESSO IN COMMERCIO NEL 1972 PREZZO DI OGGI DA €4,15 A €7,89**  
urea, sodio idrossido, acqua depurata

## **06.2 Incompatibilità - [Vedi Indice]**

Non sono note incompatibilità assolute con altri farmaci.

## **06.3 Periodo di validità - [Vedi Indice]**

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

## **06.4 Speciali precauzioni per la conservazione - [Vedi Indice]**

Non sono richieste.

## **06.5 Natura e contenuto della confezione - [Vedi Indice]**

Scatola di 40 compresse di 200 mg.

Scatola di 40 compresse di 500 mg.

Flacone di 40 ml di soluzione 200 mg/ml con dosatore.

## **06.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione - [Vedi Indice]**

DEPAKIN soluzione: da assumere con acqua non gasata.

SANOFI-SYNTHELABO FRANCE - Paris (F)

Rappresentante per l'Italia: SANOFI-SYNTHELABO S.p.A. - Via Messina, 38 - Milano

## **08.0 NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO - [Vedi Indice]**

Compresse gastroresistenti di 200 mg AIC n. 022483010

Compresse gastroresistenti di 500 mg AIC n. 022483022

Soluzione orale AIC n. 022483034

## **09.0 REGIME DI DISPENSAZIONE AL PUBBLICO - [Vedi Indice]**

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

# **NOME FARMACO:DEPAKIN**

**MESSO IN COMMERCIO NEL 1972 PREZZO DI OGGI DA €4,15 A €7,89**

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

**Rinnovo: 1 giugno 2000**

**SANOFI-SYNTHELABO FRANCE - Paris (F)**

**Rappresentante per l'Italia: SANOFI-SYNTHELABO S.p.A. - Via Messina, 38 - Milano**

**08.0 NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO - [\[Vedi Indice\]](#)**

**Compresse gastroresistenti di 200 mg AIC n. 022483010**

**Compresse gastroresistenti di 500 mg AIC n. 022483022**

**Soluzione orale AIC n. 022483034**

**09.0 REGIME DI DISPENSAZIONE AL PUBBLICO - [\[Vedi Indice\]](#)**

**Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.**

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

**Rinnovo: 1 giugno 2000**

**Novembre 2002**