

Nº Ref.:MT1309260/20

GZR/ANA/shl

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 4026/20

Santiago, 18 de febrero de 2020

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Diego Orellana Tapia, Responsable Técnico y D. Juan Carlos Sola Alcázar, Representante Legal de Abbott Laboratories de Chile Ltda., ingresada bajo la referencia Nº MT1309260, de fecha de 23 de enero de 2020, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al paciente;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 23 de enero de 2020, se solicitó modificación del texto del folleto de información al paciente que se señalan en anexo adjunto.

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2020012319416654, emitido por Tesorería General de la República con fecha 23 de enero de 2020; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 56 de 11 de enero de 2019, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- **AUTORIZÁSE** el folleto de información al paciente para los productos farmacéuticos que a continuación se señalan, concedidos a Abbott Laboratories De Chile Ltda.

NOMBRE PRODUCTO	
F-9184/16	- DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg
F-9185/16	- DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL

2.- DÉJASE ESTABLECIDO que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210º del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

3.- DÉJASE ESTABLECIDO que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE

JEFA SUBDEPTO. AUTORIZACIONES Y REGISTRO SANITARIO
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
Q.F. PATRICIA CARMONA SEPÚLVEDA
JEFA SUBDEPARTAMENTO DE AUTORIZACIONES Y REGISTRO SANITARIO
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:
INTERESADO
ARCHIVO ANAMED



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg (REG. ISP N° F-9184/16)

DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL (REG. ISP N° F-9185/16)

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico o al químico farmacéutico. Guarde este folleto, puede necesitar leerlo nuevamente. Verifique que este medicamento corresponde exactamente al indicado por su médico.

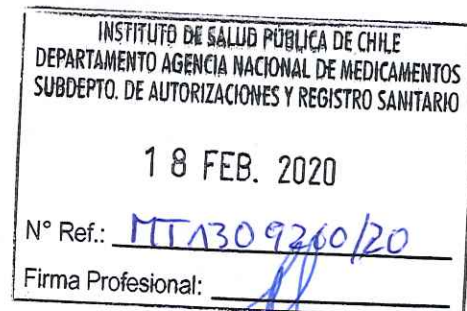
NOMBRE DEL PRODUCTO

Ácido Valproico, Cápsulas blandas

Ácido Valproico Jarabe

Nombre Comercial

Depakene



DESCRIPCIÓN

El ácido valproico es un ácido carboxílico. Otros nombres químicos para este compuesto son 2- ácido propilpentanoico 2- ácido propilvalérico y ácido n-dipropilacético.

El ácido valproico (pK_a 4,8) es un líquido incoloro con un olor característico. Es levemente soluble en agua (1,3 mg/mL) y muy soluble en solventes orgánicos. Su fórmula empírica es $C_8H_{16}O_2$ y tiene un peso molecular de 144.

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Las cápsulas y el jarabe de ácido valproico son medicamentos antiepilépticos de administración oral. Cada cápsula blanda elástica contiene 250 mg de ácido valproico. El jarabe contiene el equivalente de 250 mg de ácido valproico por 5 mL como sal sódica.

Ingredientes Inactivos

Las formulaciones contienen varios ingredientes inactivos:

~~Depakene Cápsulas Blandas: Aceite de maíz, Propilparabeno, Metilparabeno, Glicerina, Dióxido de titanio, Gelatina, Colorante amarillo FD&C N°6, c.s.~~ **Según ultima formula aprobada en el registro sanitario.**

~~Depakene Jarabe: Metilparabeno, Propilparabeno, Hidróxido de sodio, Sacarosa, Vainillina, Solución de sorbitol, Colorante rojo FD&C N°40, Sabor artificial e cereza, Glicerina, Agua purificada, c.s.~~ **Según ultima formula aprobada en el registro sanitario.**

FORMA FARMACÉUTICA

Depakene 250mg, cápsulas blandas:

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg (REG. ISP N° F-9184/16)

DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL (REG. ISP N° F-9185/16)

Cada cápsula blanda contiene 250 mg de ácido valproico

Depakene jarabe 250mg/5mL:

Cada 5 mL de jarabe contiene 250 mg de ácido valproico

INDICACIONES

El ácido valproico está indicado para uso como terapia única y adyuvante en el tratamiento de crisis de ausencia simples y complejas, y como terapia adyuvante en pacientes con múltiples tipos de trastornos convulsivos que incluyen crisis de ausencia.

La ausencia simple se define como una muy breve obnubilación sensorial o pérdida de conciencia acompañada de ciertas descargas epilépticas generalizadas sin otros signos clínicos detectables. La ausencia compleja es el término utilizado cuando también están presentes otros signos.

Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** para las consideraciones relacionadas con disfunción hepática fatal.

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Las cápsulas se deben tragar sin masticarlas para evitar irritación local de la boca y garganta.

El ácido valproico está indicado como monoterapia y terapia adyuvante en crisis parciales complejas en pacientes adultos y pediátricos con una edad límite inferior de 10 años, y en crisis de ausencia simples y complejas. Puesto que la dosificación de ácido valproico se titula en forma ascendente, se pueden ver afectadas las concentraciones de fenobarbital, carbamazepina, y/o fenitoína (ver **INTERACCIONES DE DROGAS**).

Niñas y mujeres en edad fértil.

El ácido valproico debe iniciarse y ser supervisado por un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia. El ácido valproico debe usarse en niñas, mujeres en edad fértil a menos que otros tratamientos sean ineficaces o no tolerados.

El ácido valproico se prescribe y dispensa de acuerdo con las medidas de prevención en el embarazo mencionadas en los apartados.

Después de que el médico tratante determine la idoneidad del paciente, el ácido valproico, debe prescribirse preferiblemente como monoterapia y en la dosis más baja efectiva, si es posible como una formulación de liberación prolongada. La dosis diaria debe ser dividida en al menos dos dosis únicas.

Crisis Parciales Complejas (CPC)

Para adultos y niños de 10 años de edad o mayores.

Monoterapia (Terapia Inicial)

El ácido valproico no se ha estudiado en forma sistemática como terapia inicial. Los pacientes deben iniciar la terapia con una dosis de 10 a 15 mg/kg/día. La dosificación se debe incrementar en 5 a 10 mg/kg/semana para lograr una óptima respuesta clínica. Normalmente, la respuesta clínica óptima se logra a dosis diarias inferiores a 60

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg (REG. ISP N° F-9184/16)

DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL (REG. ISP N° F-9185/16)

mg/kg/día. Si no se ha logrado una respuesta clínica satisfactoria, se deben medir niveles plasmáticos para determinar si se encuentran o no dentro del rango terapéutico generalmente aceptado (50 a 100 mcg/mL). No se pueden efectuar recomendaciones relacionadas con la seguridad de valproato al utilizarse a dosis superiores a 60 mg/kg/día.

La probabilidad de trombocitopenia aumenta en forma significativa a concentraciones plasmáticas mínimas de valproato total superiores a 110 mcg/mL en mujeres y 135 mcg/mL en hombres. El beneficio de un mejor control de las crisis con las dosis más altas se debe contrapesar contra la posibilidad de una mayor incidencia de reacciones adversas.

Conversión a Monoterapia

Los pacientes deben iniciar la terapia con 10 a 15 mg/kg/día. Posteriormente la dosificación se podrá incrementar en 5 a 10 mg/kg/semana para lograr la óptima respuesta clínica. Normalmente, la respuesta clínica óptima se logra a dosis diarias inferiores a 60 mg/kg/día. Si no se ha logrado una respuesta clínica satisfactoria, se deben medir niveles plasmáticos para determinar si están o no en el rango terapéutico generalmente aceptado (50 a 100 mcg/mL). No se pueden efectuar recomendaciones relacionadas con la seguridad de valproato para su uso a dosis superiores a 60 mg/kg/día. Normalmente se puede reducir la dosificación de la droga antiepiléptica (AED) concomitante en aproximadamente un 25% cada dos semanas. Esta reducción puede comenzar al inicio de la terapia con ácido valproico, o demorada en una a dos semanas si existe una preocupación que es probable que se presenten crisis con una menor dosificación. La velocidad y duración de la discontinuación de la droga antiepiléptica concomitante puede presentar una amplia variación, y los pacientes se deben monitorear cercanamente durante este período por una mayor frecuencia de las crisis.

Terapia Adyuvante

El ácido valproico puede ser agregado al régimen del paciente a una dosificación de 10 a 15 mg/kg/día. La dosificación puede incrementarse por 5 a 10 mg/kg/semana hasta lograr una óptima respuesta clínica. Normalmente, la respuesta clínica óptima se logra a dosis diarias inferiores a 60 mg/kg/día. Si no se ha logrado la respuesta clínica óptima, se deben medir niveles plasmáticos para determinar si están o no en el rango terapéutico generalmente aceptado (50 a 100 mcg/mL). No se pueden efectuar recomendaciones en relación a la seguridad de valproato para su uso a dosis superiores a 60 mg/kg/día. Si la dosis diaria total excede de 250 mg, se debe administrar en dosis divididas.

En un estudio de terapia adyuvante para crisis parciales complejas en el cual los pacientes estaban recibiendo ya sea carbamazepina o fenitoína en adición a divalproato de sodio, no se requirieron ajustes de dosificación de carbamazepina o fenitoína. Sin embargo, puesto que el valproato puede interactuar con estos o con otras drogas antiepilépticas administradas concomitantemente así como con otras drogas, se recomienda realizar determinaciones periódicas de las concentraciones plasmáticas de

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg (REG. ISP N° F-9184/16)

DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL (REG. ISP N° F-9185/16)

las drogas antiepilépticas concomitantes durante el curso temprano de la terapia (ver **INTERACCIONES DE DROGAS**).

Crisis de Ausencia Simple y Compleja

La dosis inicial recomendada es de 15 mg/kg/día, aumentando a intervalos de una semana en 5 a 10 mg/kg/día hasta que se controlen las crisis o los efectos adversos impidan los futuros incrementos. La dosis máxima recomendada es de 60 mg/kg/día. Si la dosis diaria total excede de 250 mg, se debe administrar en dosis divididas.

No se ha establecido una buena correlación entre la dosis diaria, las concentraciones plasmáticas y el efecto terapéutico. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas terapéuticas de valproato para la mayoría de los pacientes con crisis de ausencia variarán desde 50 a 100 mcg/mL. Algunos pacientes pueden ser controlados con concentraciones plasmáticas más bajas o más altas.

Dado que la dosificación de ácido valproico se titula hacia arriba, se pueden ver afectadas las concentraciones sanguíneas de fenobarbital y/o fenitoína (ver **INTERACCIONES DE DROGA**).

Las drogas antiepilépticas no se deben discontinuar en forma abrupta en pacientes en los cuales la droga se administra para evitar crisis mayores debido a la fuerte posibilidad de precipitar estatus epilépticos con hipoxia concurrente y riesgo a la vida.

Tabla 1					
Guía de Dosis Diaria Inicial					
Peso		Dosis Diaria Total (mg)	N° de Cápsulas de 250 mg o Cucharaditas de Jarabe		
(kg)	(lb)		Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3
10 – 24.9	22-54.9	250	0	0	1
25 – 39.9	55-87.9	500	1	0	1
40 – 59.9	88-131.9	750	1	1	1
60 – 74.9	132-164.9	1000	1	1	2
75 – 89.9	165-197.9	1250	2	1	2

La Tabla 1 es una guía para la dosis diaria inicial de Ácido Valproico (15 mg/kg/día):

Recomendaciones Generales de Dosificación

Dosificación en pacientes ancianos

Debido a una reducción en el clearance del valproato no unido y posiblemente a una mayor sensibilidad a la somnolencia en ancianos, la dosis de inicio se debe reducir en estos pacientes. Las dosis se deben incrementar más lentamente y con un monitoreo regular de la ingesta de líquidos y alimentos, deshidratación, somnolencia y otros

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg (REG. ISP N° F-9184/16)

DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL (REG. ISP N° F-9185/16)

eventos adversos. Se debe considerar la reducción de la dosis o la discontinuación de valproato en pacientes con una menor ingesta de alimentos o líquidos y en pacientes con excesiva somnolencia. La dosis terapéutica última se debe lograr en base a la respuesta clínica (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES –Pacientes Ancianos**).

Eventos Adversos relacionados con Dosis

La frecuencia de efectos adversos (especialmente elevación de las enzimas hepáticas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. La probabilidad de trombocitopenia parece aumentar significativamente a concentraciones de valproato total de ≥ 110 mcg/mL (mujeres) o ≥ 135 mcg/mL (hombres) (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Trombocitopenia**). El beneficio de un mejor efecto terapéutico con dosis más altas se debe contrapesar contra la posibilidad de una mayor incidencia de reacciones adversas.

Irritación gastrointestinal

Los pacientes que experimentan irritación gastrointestinal pueden beneficiarse con la administración de la droga con las comidas o al aumentar lentamente la dosis desde un nivel inicial bajo.

CONTRAINDICACIONES

El Ácido Valproico está contraindicado en las siguientes situaciones:

- Pacientes con enfermedad hepática o disfunción hepática significativa
- Pacientes que tienen trastornos mitocondriales causados por mutaciones en la γ -Polimerasa del ADN Mitocondrial (POLG; por ejemplo, Síndrome de Alpers-Huttenlocher) y niños menores de 2 años de edad en quienes se sospecha un trastorno relacionado a POLG
- Pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga
- Pacientes con trastornos del ciclo de la urea conocido.
- En el embarazo, a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado
- En mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las medidas para la prevención del embarazo.
- Está contraindicado en pacientes con porfiria.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Hepatotoxicidad/ Disfunción hepática

Se ha presentado insuficiencia hepática con desenlace fatal en pacientes que han recibido ácido valproico. Estos incidentes generalmente se presentaron durante los primeros seis meses de tratamiento.

Se debe tener precaución al administrar productos con ácido valproico a pacientes con una historia de enfermedad hepática previa. Los pacientes que reciben múltiples anticonvulsivantes, los niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, con

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg (REG. ISP N° F-9184/16)

DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL (REG. ISP N° F-9185/16)

trastornos convulsivos severos acompañados por retardo mental y aquellos con enfermedad cerebral orgánica pueden estar en un riesgo especial. La experiencia ha indicado que los niños menores de dos años están en un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones antes mencionadas. Cuando se usa ácido valproico en este grupo de pacientes, esto se debe hacer con extrema precaución y como agente único. Se deberán sopesar los beneficios de la terapia contra los posibles riesgos. Más allá de este grupo etario, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal se reduce considerablemente en los grupos de pacientes progresivamente mayores.

Signos sugerentes: la hepatotoxicidad grave o mortal puede estar precedida por síntomas inespecíficos como malestar, debilidad, letargo, edema facial, anorexia y vómitos. En pacientes con epilepsia, también puede ocurrir una pérdida de control de las convulsiones. Los pacientes deben ser vigilados de cerca por la aparición de estos síntomas.

Detección: las pruebas de la función hepática deben realizarse antes de la terapia y en intervalos frecuentes a partir de entonces, especialmente durante los primeros seis meses. Sin embargo, los médicos no deben confiar totalmente en la bioquímica del suero ya que estas pruebas pueden no ser anormales en todos los casos, pero también deben considerar los resultados del historial médico clínico y examen físico.

La droga se debe discontinuar inmediatamente en presencia de disfunción hepática significativa, sospechada o aparente. En algunos casos, la disfunción hepática ha progresado a pesar de la discontinuación de la droga.

Pacientes con conocida o sospecha de enfermedad mitocondrial

El Ácido Valproico indujo Insuficiencia Hepática Aguda y se ha reportado muerte asociada a causa hepática en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados por mutación en el gen de la γ -Polimerasa del ADN Mitocondrial (POLG) (por ejemplo Síndrome de Alpers-Huttenlocher) a mayores tasas que en aquellos que no poseen dichos síndromes.

Los trastornos asociados a POLG se deben sospechar en pacientes con historia familiar o síntomas sugerentes de un trastorno asociado a POLG, incluyendo, pero no limitado a, encefalopatía de causa no conocida, epilepsia refractaria (focal, mioclónica), estatus epiléptico al momento de su presentación, retraso del desarrollo, regresión psicomotora, neuropatía axonal sensoriomotora, miopatía cerebelar, ataxia, oftalmoplejía o migraña complicada con aura occipital. Se debe realizar el test de mutación de POLG de acuerdo con la práctica clínica actual para el diagnóstico y evaluación de tales trastornos.

En pacientes mayores de dos años, en quienes se sospeche clínicamente una enfermedad mitocondrial, se debe usar Ácido Valproico sólo después de que otros anticonvulsivantes hayan fallado. Este grupo de pacientes mayores debe

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg (REG. ISP N° F-9184/16)

DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL (REG. ISP N° F-9185/16)

ser estrictamente monitorizado durante el tratamiento con Ácido Valproico para pesquisar el desarrollo de falla hepática aguda, a través de la evaluación clínica y pruebas de función hepática.

Pancreatitis

Se han reportado casos de pancreatitis con riesgo vital tanto en niños como en adultos que recibieron valproato. Se debe alertar a los pacientes y sus cuidadores que el dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia pueden ser síntomas de pancreatitis que requieren de rápida evaluación médica. Si se diagnostica pancreatitis, normalmente se debe discontinuar el valproato. El tratamiento alternativo para la condición médica subyacente se debe iniciar según indicación clínica.

Conducta e Ideación Suicida

Se ha reportado un aumento en el riesgo de pensamientos o conducta suicida en pacientes que toman drogas antiepilépticas (AEDs) para cualquier indicación. El aumento del riesgo de pensamientos o conducta suicida con AEDs se observó tan temprano como una semana después del inicio del tratamiento con AEDs y persistió por la duración del tratamiento evaluado. El riesgo relativo para pensamientos o conducta suicida fue mayor en estudios clínicos para epilepsia que en estudios clínicos para psiquiátricos u otras condiciones, pero las diferencias de riesgo absoluto fueron similares para las indicaciones de epilepsia y psiquiátricas.

Interacción con Antibióticos Carbapenem

No se recomienda el uso concomitante de ácido valproico y carbopenem.

Trombocitopenia

Si padece alteraciones de la sangre (coagulación sanguínea o trombocitopenia). Se recomienda la realización de un hemograma completo antes del inicio del tratamiento o antes de una intervención quirúrgica y en casos de hematomas o hemorragias espontáneos. La frecuencia de efectos adversos (especialmente niveles elevados de enzimas hepáticas y trombocitopenia) puede ser dosis relacionada.

Niñas, adolescentes, mujeres en edad fértil y mujeres embarazadas:

El embarazo debe excluirse antes del inicio del tratamiento con ácido valproico.

El médico tratante debe asegurarse de que:

- Las circunstancias individuales deben ser evaluadas en cada caso, involucrando al paciente en la discusión, para garantizar su compromiso, discutir opciones terapéuticas y asegurar su comprensión de los riesgos y las medidas necesarias para minimizar los riesgos.**
- El potencial de embarazo se evalúa para todas las pacientes mujeres.**

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg (REG. ISP N° F-9184/16)

DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL (REG. ISP N° F-9185/16)

- La paciente ha comprendido y reconocido los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo neurológico, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos a ácido valproico en útero.
 - La paciente comprende la necesidad de someterse a pruebas de embarazo antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento, según sea necesario.
 - Se aconseja a la paciente sobre la anticoncepción, y que la paciente es capaz de cumplir con la necesidad de usar un método anticonceptivo eficaz (para más detalles, consulte la anticoncepción de la subsección de esta advertencia en la caja), sin interrupción durante toda la duración del tratamiento con ácido valproico.
 - La paciente comprende la necesidad de una revisión regular (al menos anual) del tratamiento por parte del Médico tratante, preferentemente con un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia.
 - La paciente entiende la necesidad de consultar a su médico tan pronto como esté planeando un embarazo para asegurarse un cambio de tratamiento oportuno a opciones de tratamiento alternativas antes de la concepción y antes de discontinuar la anticoncepción.
 - La paciente comprende los riesgos y la necesidad de precauciones asociadas con el uso de ácido valproico y la necesidad de consultar urgentemente a su médico en caso de embarazo.
 - La paciente ha recibido la guía paciente
- Estas condiciones también afectan a las mujeres que actualmente no son sexualmente activas a menos que el médico tratante considere que hay razones de peso para indicar que no hay riesgo de embarazo.

Niñas

- El médico tratante debe asegurarse de que los padres / cuidadores de las niñas comprendan la necesidad de contactar al especialista una vez que la niña experimente la menarquia usando ácido valproico.

El médico tratante debe garantizar que los padres / cuidadores de niñas que han experimentado menarquia reciben información completa sobre los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo neurológico, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos a ácido valproico en útero.

En las pacientes que experimentaron menarquia, el especialista en prescripción debe reevaluar la necesidad de la terapia de ácido valproico anualmente y considerar opciones de tratamiento alternativas.

Si el ácido valproico es el único tratamiento adecuado, la necesidad de usar la anticoncepción efectiva y todas las demás medidas descritas en las secciones. El especialista debe hacer todo lo posible para cambiar a las niñas a alternativas de tratamiento antes de que alcancen el potencial de tener hijos.

Anticoncepción

Mujeres en edad fértil a las que se prescribe ácido valproico deben utilizar un método anticonceptivo eficaz, sin interrupción durante toda la duración del tratamiento con

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg (REG. ISP N° F-9184/16)

DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL (REG. ISP N° F-9185/16)

ácido valproico. Estos pacientes deben contar con información completa sobre la prevención del embarazo y debe ser referida para consejos anticonceptivos si no están usando anticonceptivos efectivos. Al menos un método anticonceptivo eficaz (preferentemente una forma independiente del usuario, como un dispositivo intrauterino o implante) o dos formas complementarias de anticoncepción debe ser usado incluyendo un método de barrera.

Revisión anual del tratamiento, preferiblemente por un especialista.

El médico tratante debe revisar al menos anualmente si ácido valproico es el tratamiento más adecuado para la paciente.

El médico tratante debe asegurarse de que el paciente haya comprendido y reconocido los riesgos de la enfermedad congénita, malformaciones y trastornos del desarrollo neurológico, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos a ácido valproico en el útero.

Planificación del embarazo

Para la indicación de epilepsia, si una mujer planea quedar embarazada, un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia debe reevaluar la terapia con ácido valproico y considerar opciones de tratamiento alternativos. Se debe hacer todo lo posible para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción y antes de interrumpir la anticoncepción. Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir más asesoramiento sobre los riesgos de ácido valproico para el feto para apoyar su toma de decisiones informada con respecto a la planificación familiar.

En caso de embarazo

En caso de embarazo, el paciente debe contactar inmediatamente a un especialista / médico para reevaluar el tratamiento y considerar opciones alternativas.

El farmacéutico debe asegurarse que:

- Se aconseja a los pacientes que no dejen de tomar el medicamento ácido valproico y contactar inmediatamente a un especialista en caso de embarazo planificado o sospechado.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg (REG. ISP N° F-9184/16)

DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL (REG. ISP N° F-9185/16)



**ADVERTENCIA PARA
MUJERES Y NIÑAS**

Este medicamento puede causar serios daños al feto. Siempre use anticonceptivos efectivos durante el tratamiento.

Si piensa quedar embarazada o está embarazada, contacte urgentemente a su médico.

No deje de tomar este medicamento a menos que su médico se lo ordene.

Lea el prospecto cuidadosamente antes de su uso”

Hiperamonemia

Se ha reportado hiperamonemia en asociación con terapia con valproato y puede estar presente a pesar de pruebas de función hepática normales. En pacientes que desarrollan inexplicables episodios de letargo y vómitos o cambios en su estado mental, se debe considerar encefalopatía hiperamonémica y se debe medir el nivel de amonio.

También se debe considerar hiperamonemia en pacientes que se presentan con hipotermia.

Si el amonio aumenta, la terapia de ácido valproico se debe discontinuar.

Las elevaciones asintomáticas del amonio son más comunes y cuando se presentan requieren estrecho monitoreo de los niveles de amonio plasmáticos.

Trastornos del Ciclo de la Urea (TCU)

La encefalopatía hiperamonémica, algunas veces fatal, se ha reportado después de la iniciación de la terapia con ácido valproico en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, un grupo de anomalías genéticas poco comunes, particularmente deficiencia de la ornitina transcarbamilasa.

Hiperamonemia y Encefalopatía Asociada con el Uso Concomitante de Topiramato

Los síntomas clínicos de encefalopatía hiperamonémica a menudo incluyen alteraciones agudas en el nivel de conciencia y/o función cognoscitiva con letargo o vómitos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg (REG. ISP N° F-9184/16)

DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL (REG. ISP N° F-9185/16)

Pacientes con fallas innatas del metabolismo o reducción de la actividad mitocondrial hepática pueden estar en un riesgo mayor de hiperamonemia con o sin encefalopatía. Aunque no está estudiado, una interacción de topiramato y ácido valproico puede exacerbar defectos existentes o desenmascarar deficiencias en personas susceptibles

Hipotermia

Hipotermia, definido como una caída no intencional en la temperatura del cuerpo a $<35^{\circ}\text{C}$, se ha reportado en asociación con la terapia con valproato tanto en conjunto con como en ausencia de hiperamonemia. La hipotermia, el cual se puede manifestar por una variedad de anomalías clínicas que incluyen letargia, confusión, coma y alteraciones significativas en otros sistemas de órganos importantes tales como los sistemas cardiovascular y respiratorio. El manejo y la evaluación clínica deben incluir examen de los niveles de amonio sanguíneo.

Atrofia cerebral

Existen reportes de post-comercialización de atrofia cerebral y cerebelosa reversible e irreversible asociada temporalmente al uso de valproato; en algunos casos los pacientes se recuperaron con secuelas permanentes.

En niños expuestos *in utero* a valproato se ha reportado atrofia cerebral con varias formas de alteraciones neurológicas, incluyendo retraso del desarrollo y trastornos psicomotores.

General

Exámenes de laboratorio

Debido a reportes de reducción del número de plaquetas (trombocitopenia) inhibición de la fase secundaria de la agregación plaquetaria, y parámetros de coagulación anormal (por ejemplo, bajo fibrinógeno), se recomienda realizar recuentos de plaquetas, y pruebas de coagulación antes de iniciar la terapia y a intervalos periódicos durante la misma.

Dado que el ácido valproico puede interactuar con drogas administradas concomitantemente que son capaces de inducción enzimática, se recomienda la realización de determinaciones periódicas de concentración plasmática de valproato y de las drogas concomitantes durante el curso temprano de la terapia.

El valproato se elimina parcialmente en la orina como un ceto-metabolito que puede llevar a una interpretación falsa del test de cetona urinaria.

Han existido reportes de pruebas de función tiroidea alterada asociados con valproato. La significancia clínica de la misma es desconocida

Reacción de Hipersensibilidad Multi-Orgánica

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg (REG. ISP N° F-9184/16)

DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL (REG. ISP N° F-9185/16)

Raramente se han reportado reacciones de hipersensibilidad multiorgánica en asociación temporal cercana después del inicio de la terapia con valproato en adultos y pacientes pediátricos (mediana de tiempo a la detección 21 días: rango 1 a 40). Aunque ha habido un número limitado de informes, muchos de estos casos produjeron hospitalización y se ha reportado al menos una muerte. Los signos y síntomas de este trastorno fueron diversos; sin embargo, los pacientes típicamente, aunque no exclusivamente, presentaron fiebre y rash asociado con compromiso de otro sistema, órgano. Otras manifestaciones asociadas pueden incluir linfadenopatía, hepatitis, pruebas de función hepática alteradas, anormalidades hematológicas (ej., eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia), prurito, nefritis, oliguria, síndrome hepato renal, artralgia, y astenia. Debido a que el desorden es variable en su expresión, signos y síntomas de otros sistemas, órganos, no mencionados aquí, pueden ocurrir. Si se sospecha esta reacción, el valproato se debe discontinuar y comenzar un tratamiento alternativo. Aunque la existencia de sensibilidad cruzada con otras drogas que producen este síndrome no es clara, la experiencia entre las drogas asociadas con hipersensibilidad multi-orgánica indicaría ésta es una posibilidad.

Dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia pueden ser síntomas de pancreatitis, y que, por consiguiente, requieren de una pronta evaluación médica adicional.

Uso Pediátrico

La experiencia ha indicado que los niños menores de dos años presentan un considerable mayor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones antes mencionadas.

En pacientes mayores de dos años de edad que son clínicamente sospechosos de tener una enfermedad mitocondrial hereditaria, ácido valproico sólo debe utilizarse después de que otros anticonvulsivantes hayan fracasado. Este grupo de pacientes debe ser monitoreado de cerca durante el tratamiento con ácido valproico por riesgo de desarrollo de lesión hepática aguda con evaluaciones clínicas regulares y monitorización de la prueba de la función hepática.

Uso Geriátrico

En pacientes ancianos, la dosis debe incrementarse más lentamente y con regularidad, monitoreando de la ingesta de líquidos y nutrición, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. La disminución de las dosis o la interrupción del tratamiento con valproato debe considerarse en pacientes con disminución de ingesta de alimentos o líquidos, y en pacientes con somnolencia excesiva.

Convulsiones agravadas

Al igual que con otros fármacos antiepilépticos, algunos pacientes pueden experimentar, en lugar de una mejora, un empeoramiento reversible en la frecuencia y gravedad de las convulsiones (incluido el estado epiléptico), o la aparición de nuevos tipos de

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg (REG. ISP N° F-9184/16)

DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL (REG. ISP N° F-9185/16)

convulsiones con valproato. En caso de convulsiones que se agraven, los pacientes deben ser advertidos de consultar a su médico inmediatamente.

Información relacionada con los excipientes

Depakene, cápsulas blandas 250 mg:

Este producto medicinal contiene Propilhidroxibenzoato E216 y Metilhidroxibenzoato E218, los cuales pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente tardías)

Depakene, Jarabe 250 mg / 5 mL:

Este medicamento contiene 3 g de sacarosa por cada 5 ml de dosis de sacarosa. Esto debe ser tenido en cuenta en pacientes con diabetes mellitus. Los pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento. Puede ser perjudicial para los dientes. Este medicamento contiene Propilhidroxibenzoato E216 y Metilhidroxibenzoato E218, los cuales pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente tardías). Este medicamento contiene Solución de Sorbitol E420. Los pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. El medicamento contiene amaranto E123, el cual puede causar reacciones alérgicas.

INTERACCIONES DE DROGAS CON OTROS MEDICAMENTOS.

Informe a su médico de todos los medicamentos que está tomando o ha tomado recientemente, incluso los adquiridos sin prescripción.

Medicamentos que modifican el efecto de valproato son: ritonavir, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona, aspirina, carbepenen, Anticonceptivos hormonales que contienen estrógeno, felbamato, rifampicina, lopinavir, ritonavir, colestiramina, olanzapina, rufinamida.

Drogas para las cuales no se ha observado una interacción o ésta probablemente no sea clínicamente importante: antiácidos, clorpromazina, haloperidol, cimetidina, ranitidina.

Efectos del Valproato sobre otras Drogas

La lista no es exhaustiva, dado que continuamente se están reportando nuevas interacciones.

Drogas Para las Cuales se ha Observado una Interacción Potencialmente Importante de Valproato: Amitriptilina/Nortriptilina, Carbamazepina/carbamazepina-10,11-Epóxido, Clonazepam, Diazepam, Etosuximida, Lamotrigina, Fenobarbital,

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg (REG. ISP N° F-9184/16)

DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL (REG. ISP N° F-9185/16)

Fenitoína, Primidona, Propofol, Nimodipino, Tolbutamida, Topiramato y acetazolamida
Warfarina, Zidovudina, Quetiapina,

Drogas con las Cuales No se ha Observado una Interacción o ésta Probablemente No Presenta Importancia Clínica: Acetaminofeno, Clozapina, Litio, ~~Lorazepam~~, Lorazepam, Olanzapina, Rufinamida

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Ácido valproico está contraindicado como tratamiento para la epilepsia durante el embarazo a menos que no exista un tratamiento alternativo adecuado para la epilepsia. Ácido valproico está contraindicado para uso en mujeres en edad fértil a menos que se tomen medidas de prevención.

Riesgos relacionados al uso de valproato en Embarazo

Valproato como monoterapia y valproato como politerapia están asociados con resultados anormales en el embarazo. Datos disponibles sugieren que politerapias con antiepilépticos que incluyen valproato de sodio están asociadas con mayores riesgos de malformaciones congénitas que con monoterapias con valproato.

Malformaciones congénitas

Los tipos más comunes de malformaciones incluyen defectos en el tubo neural, dimorfismo facial, labio leporino y paladar hendido, craneoestenosis, defectos cardíacos, renales y urogenitales, defectos de las extremidades (incluyendo aplasia bilateral del radio), y múltiples anomalías que involucran a varios sistemas del cuerpo.

Trastornos del desarrollo

Datos han evidenciado que la exposición in útero a ácido valproico puede tener efectos adversos en el desarrollo mental y físico de los niños expuestos.

Estudios en niños en edad preescolar expuestos a ácido valproico in útero muestran que hasta un 30-40% experimentan un retraso en su desarrollo temprano tales como caminar y hablar tardíamente, menores habilidades intelectuales, pobreza de habilidades en el lenguaje (hablar y entender) y problemas de memoria.

Datos disponibles muestran que niños expuestos a ácido valproico in útero tienen un mayor riesgo de trastornos del espectro autista (aproximadamente tres veces) y autismo infantil (aproximadamente 5 veces) comparado con la población general en estudio.

Datos limitados sugieren que niños expuestos a ácido valproico in útero pueden tener mayor probabilidad de desarrollar síntomas del trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH).

Las niñas, las adolescentes y las mujeres en edad fértil

Si una mujer quiere planificar un embarazo.

- Durante el embarazo, las convulsiones tónico-clónicas de la madre y el estado epiléptico con hipoxia pueden llevar a un particular riesgo de muerte de la madre y el neonato.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg (REG. ISP N° F-9184/16)

DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL (REG. ISP N° F-9185/16)

- En mujeres planeando quedar embarazadas o que está embarazada, la terapia con ácido valproico debe ser reevaluada.
- En mujeres planeando quedar embarazada todos los esfuerzos deben estar dirigidos a cambiar a un tratamiento alternativo apropiado, antes de la concepción, si fuera posible.

Si una mujer planea embarazarse

Para la indicación de epilepsia, si una mujer planea embarazarse, un especialista (de preferencia) con experiencia en el manejo de epilepsia, debe reevaluar la terapia con ácido valproico y considerar la opción de una terapia alternativa

Riesgo en el neonato

-Casos de síndrome hemorrágico han sido reportados muy raramente en neonatos cuyas madres han tomado ácido valproico durante el embarazo. Este síndrome hemorrágico se relaciona con trombocitopenia, hipofibrinogenemia y/o a la disminución de otros factores de coagulación. Afibrinogenemia también ha sido reportada y puede ser fatal.

- Casos de hipoglicemia han sido reportados en neonatos cuyas madres han tomado valproato durante el tercer trimestre de sus embarazos.

- Casos de hipotiroidismo han sido reportados en neonatos cuyas madres han tomado ácido valproico durante su embarazo.

- Síndrome de abstinencia (tales como, en particular, agitación, irritabilidad, hiperexcitabilidad, nerviosismo, hiperquinesia, trastornos de la tonicidad, temblor, convulsiones y desórdenes alimenticios) pueden ocurrir en neonatos cuyas madres han tomado valproato durante el último trimestre de sus embarazos.

Lactancia

Valproato se excreta por la leche materna con un rango de concentración del 1% al 10% en los niveles de suero materno. Desórdenes hematológicos han sido evidenciados en recién nacidos/infantes amamantados de madres tratadas.

Se debe tomar una decisión cualquiera sea, de interrumpir la lactancia o discontinuar/abstenerse de la terapia con divalproato de sodio tomando en consideración el beneficio de la lactancia para el bebé y el beneficio de la terapia para la madre.

Fertilidad

Amenorrea, ovario poliquístico y aumento de los niveles de testosterona han sido reportados en mujeres usando ácido valproico. La administración de ácido valproico puede también perjudicar la fertilidad masculina. Los informes de casos indican que las disfunciones de la fertilidad son reversibles tras discontinuar el tratamiento.

Efectos en la capacidad para conducir y usar máquinas

Dado que el ácido valproico puede producir depresión del SNC, especialmente cuando es combinado con otro depresor del SNC (por ej. Alcohol), los pacientes deben ser

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg (REG. ISP N° F-9184/16)

DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL (REG. ISP N° F-9185/16)

advertidos de no participar en actividades peligrosas, tales como conducir automóviles u operar maquinaria peligrosa, hasta que se demuestre que no sufren de somnolencia con la droga.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas posiblemente relacionadas a valproatos se muestran según convención MedDRA Clasificación sistemas órgano / clase. Las agrupaciones de frecuencias se clasifican de acuerdo con las convenciones subsiguientes: muy común ($\geq 1 / 10$), común ($\geq 1 / 100$ a $< 1 / 10$), poco común ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1 / 100$), raro ($\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1.000$), Muy raro ($< 1 / 10.000$) y No conocido (no puede ser estimado desde la data disponible)

Sistema órgano/clase	Frecuencia	Reacción adversa
<u>Trastorno congénito familiar y genético</u>	<u>Malformaciones congénitas y trastorno del desarrollo (Ver sección 4.4 y 4.6)</u>	
	<u>Desconocida</u>	<u>Porfiria aguda</u>
<u>Trastorno del Sistema linfático y sangre</u>	<u>Común</u>	<u>Trombocitopenia</u>
	<u>Poco común</u>	<u>Anemia, anemia hipocrómica, Leucopenia</u> <u>Púrpura trombocitopénica</u>
	<u>Desconocida</u>	<u>Agranulocitosis, Anemia por deficiencia de folato, Anemia macrocítica, Anemia aplásica, Insuficiencia de la médula osea, Eosinofilia, Hipofibrinogenemia, Linfocitosis, Macrocitosis, Pancitopenia, Inhibición de la agregación plaquetaria</u>
<u>Investigacionales</u>	<u>Común</u>	<u>Pérdida de peso, Aumento de peso</u>

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg (REG. ISP N° F-9184/16)

DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL (REG. ISP N° F-9185/16)

	<u>Poco común</u>	Aumento de Alanina aminotransferasa ¹ , Aumento de Aspartato aminotransferasa ¹ , Aumento de creatinina sanguínea, <u>Disminución de folato sanguíneo</u> , <u>Aumento de lactato dehidrogenasa¹</u> , Aumento de urea sanguínea, <u>Aumento de los niveles de medicamento</u> , <u>Prueba anormal de la función hepática¹</u> , Aumento de iodo unido a proteínas, Disminución de conteo de células blancas en sangre.
	<u>Desconocida</u>	Aumento de bilirrubina sanguínea, Disminución de carnitina, Prueba anormal de la función tiroidea

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg (REG. ISP N° F-9184/16)

DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL (REG. ISP N° F-9185/16)

<u>Trastorno del sistema nervioso</u>	<u>Muy común</u>	<u>Somnolencia, Tremor</u>
	<u>Común</u>	<u>Amnesia, Ataxia, Visión borrosa, Disgeusia, Dolor de cabeza, Nistagmo, Parestesia, Trastorno del habla</u>
	<u>Poco común</u>	<u>Afasia, Coordinación anormal, Disartria, Distonia, Encefalopatía², Hipercinesia, Hiperreflexia, Hipertonía, Hipoestesia, Hiporeflexia, Convulsiones³, Estupor, Discinesia Tardía, Defecto del campo visual</u>
	<u>Desconocida</u>	<u>Asterixis, Atrofia cerebellar⁴, Atrofia Cerebral⁴, Trastorno Cognitivo, Coma, Trastorno extrapiramidal, Disturbio de la atención, Dificultad de la memoria, Parkinsonismo, Hiperactividad psicomotora, Dificultad en la habilidad psicomotora, Sedación⁵</u>
<u>Trastorno auditivo y laberinto</u>	<u>Común</u>	<u>Tinnitus</u>
	<u>Poco común</u>	<u>Sordera⁶, Trastorno de la audición, Hiperacusia, Vértigo</u>
	<u>Desconocida</u>	<u>Dolor de oreja</u>
<u>Trastorno Respiratorio, tráxico y mediastino</u>	<u>Poco común</u>	<u>Tos, Disnea, Disfonía, Epitaxis, Epístaxis</u>
	<u>Desconocida</u>	<u>Efusión Pleural</u>
<u>Trastorno Gastrointestinal</u>	<u>Muy común</u>	<u>Nausea⁷</u>
	<u>Común</u>	<u>Dolor abdominal, Constipación, Diarrea, Dispepsia⁷, Flatulencia, Vómito⁷</u>
	<u>Poco común</u>	<u>Incontinencia anal, Trastorno Anorectal, Aliento con olor, Boca seca, Disfagia, Eructación, Sangrado Gingival, Glositis, Hematemesis, Melena, Pancreatitis⁸, Tenesmo rectal, Hipersecreción salival</u>
	<u>Desconocida</u>	<u>Alteración gingival, Hipertrofia gingival, Gándula parótida agrandada</u>

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg (REG. ISP N° F-9184/16)

DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL (REG. ISP N° F-9185/16)

<u>Trastorno renal y urinario</u>	<u>Poco común</u>	<u>Hematuria, Urgencia miccional, Polialkiuria, Incontinencia urinaria</u>
	<u>Desconocida</u>	<u>Enuresis, Síndrome de Fanconi⁹, Falla renal, Nefritis Tubulointersticial</u>
<u>Trastorno de la piel y tejidos</u>	<u>Común</u>	<u>Alopecia¹⁰, Equimosis, Prurito, Rash.</u>
	<u>Poco común</u>	<u>Acne, Dermatitis exfoliativa, Piel seca, Eczema, Eritema nodoso, Hiperhidrosis, Trastorno de uñas, Petequia, Seborrea,</u>
	<u>Desconocida</u>	<u>Vasculitis cutánea, Rash por medicamentos con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS) (ver sección 4.4), Eritema multiforme, Trastorno del cabello, Trastorno de la superficie de las uñas, Reacción de fotosensibilidad, Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis epidérmica Tóxica</u>
<u>Trastorno musculoesquelético y tejido conectivo</u>	<u>Poco común</u>	<u>Espasmo muscular, Contracción muscular, Debilidad muscular</u>
	<u>Desconocida</u>	<u>Disminución de la densidad ósea, Dolor de huesos, Osteopenia, Osteoporosis, Rabdomiolisis, Lupus eritematoso sistémico</u>
<u>Trastornos endocrinos</u>	<u>Desconocida</u>	<u>Hiperandrogenismo¹¹, Hipotiroidismo, Inapropiada secreción de la hormona antidiurética</u>
<u>Trastorno del metabolismo y nutrición</u>	<u>Común</u>	<u>Disminución del apetito, Aumento del apetito</u>
	<u>Poco común</u>	<u>Hiperkalemia, Hipernatremia, Hipoglicemia, Hiponatremia, Hipoproteinemia,</u>
	<u>Desconocida</u>	<u>Deficiencia de la Biotina, Dislipidemia, Hiperamonemia, Resistencia a Insulina, Obesidad</u>

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg (REG. ISP N° F-9184/16)

DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL (REG. ISP N° F-9185/16)

<u>Neoplasmas benignos, maligno e inespecífico (incluye quistes y polipos)</u>	<i>Poco común</i>	<u>Hemangioma o de piel</u>
	<i>Desconocida</i>	<u>Síndrome Mielodisplásico</u>
<u>Trastorno Vascular</u>	<i>Poco común</i>	<u>Hipotensión ortostática, Palidez, Trastorno vascular periférico, Vasodilatación</u>
<u>Trastorno general y condiciones en el sitio de administración</u>	<i>Very Común</i>	<u>Astenia</u>
	<i>Común</i>	<u>Trastorno de la marcha, Edema periférico</u>
	<i>Poco común</i>	<u>Dolor de pecho, Resfriado, Edema facial, Inflamación en el sitio de la inyección¹³, Dolor en el sitio de la inyección¹³, Reacción en el sitio de la inyección¹³, Pirexia</u>
	<i>Desconocida</i>	<u>Hipotermia</u>
<u>Trastorno hepatobiliar</u>	<i>Desconocida</i>	<u>Hepatotoxicidad</u>
<u>Trastorno del Sistema reproductivo y mamario</u>	<i>Poco común</i>	<u>Amenorrea, Dismenorrea, Disfunción eréctil, Menorragia, Trastorno menstrual, Metrorragia, Hemorragia Vaginal</u>
	<i>Desconocida</i>	<u>Aumento de tamaño de la mama, Galactorrea, Infertilidad femenina¹², Menstruación irregular, Ovario poliquístico</u>
<u>Trastorno psiquiátrico</u>	<i>Común</i>	<u>Sueños anormales, Labilidad afectiva, Confusión, Depresión, Insomnio, Nerviosismo, Pensamiento anormal</u>
	<i>Poco común</i>	<u>Agitación, Ansiedad, Apatía, Catatonia, Delirio, Euforia, Alucinación Hostilidad, Trastorno de la personalidad</u>
	<i>Desconocida</i>	<u>Comportamiento anormal, Agresión, Angustia, Trastorno del aprendizaje, trastorno psicótico</u>
<u>Trastorno cardíaco</u>	<i>Poco común</i>	<u>Bradicardia, Paro Cardíaco, Falla Cardíaca, Falla congestiva, Taquicardia</u>

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg (REG. ISP N° F-9184/16)

DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL (REG. ISP N° F-9185/16)

	<u>Poco común</u>	<u>Cromatopsia, Ojo seco, Trastorno ocular, Dolor ocular, Trastorno del lagrimal, Miosis, Fotofobia, Discapacidad Visual</u>
<u>Trastorno del sistema inmune</u>	<u>Desconocida</u>	<u>Reacción anafiláctica, Hipersensibilidad</u>
<u>Infecciones e infestaciones</u>	<u>Común</u>	<u>Infección</u>
	<u>Poco común</u>	<u>Bronquitis, Furúnculo, Gastroenteritis, Herpes simple, Influenza, Rinitis, Sinusitis</u>
	<u>Desconocida</u>	<u>Otitis media, Neumonía, Infección del tracto urinario</u>
<u>Injuria, envenenamiento y complicaciones de procedimiento</u>	<u>Común</u>	<u>Injuria</u>

1. Puede reflejar potencialmente hepatotoxicidad seria
2. Se ha desarrollado encefalopatía con o sin fiebre poco después de iniciada la monoterapia sin evidencia de disfunción hepática o niveles plasmáticos de valproato inadecuadamente altos. Aunque la recuperación se ha descrito después de la retirada del fármaco, se han producido muertes en pacientes con encefalopatía hiperamonémica, en particular en pacientes con trastornos subyacentes del ciclo de la urea (ver sección 4.4). También se observó encefalopatía en ausencia de niveles elevados de amoníaco
3. Aquí, considerar convulsión agravada
4. reversible e irreversible. La atrofia cerebral observada en niños expuestos a valproato en el útero condujo a diversas formas de eventos neurológicos, incluidos retrasos en el desarrollo y deterioro psicomotor
5. se observó en pacientes que recibieron valproato solo, pero se presentan con mayor frecuencia en pacientes que reciben terapia de combinación. La sedación generalmente disminuye con la reducción de otros medicamentos antiepilépticos.
6. ya sea reversible o irreversible
7. estos efectos suelen ser transitorios y rara vez requieren la interrupción del tratamiento
8. incluye pancreatitis aguda incluyendo muertes
9. ocurre principalmente en niños
10. reversibles
11. con eventos de hirsutismo, virilismo, acnea, Alopecia de patrón masculino, aumento de andrógenos,
12. incluyendo azoospermia, análisis de semen anormal, disminución del conteo de espermatozoides, morfología anormal de espermios y disminuir la motilidad de los espermatozoides.
13. ADRs específico para valproato inyectable

Si alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si nota cualquier efecto adverso no mencionado en este folleto, informe a su médico o farmacéutico.

La notificación de sospecha de reacciones adversas

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg (REG. ISP N° F-9184/16)

DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL (REG. ISP N° F-9185/16)

Reporte de sospecha de reacciones adversas después de la autorización de un producto farmacéutico es importante. Esto permite continuar monitoreando el balance riesgo/beneficio de un producto farmacéutico.

SOBREDOSIS

En caso de una sobredosis, concurra al centro asistencial más cercano, llevando el envase del medicamento ingerido.

La sobredosificación con valproato puede resultar en somnolencia, bloqueo cardíaco hipotensión y shock circulatorio y coma profundo. Se han reportado fatalidades; sin embargo, los pacientes se han recuperado de niveles de valproato tan altos como 2120 mcg/mL.

El contenido de sodio presente en las formulaciones de valproato puede llevar a hipernatremia cuando se toma una sobredosis.

Se ha reportado que la naloxona revierte los efectos depresores del SNC de la sobredosificación con valproato. Dado que naloxona también puede, en teoría, revertir los efectos antiepilépticos de valproato, deberá ser utilizado con cautela en pacientes con epilepsia.

PRESENTACION

Producto	Potencia de dosificación
Ácido Valproico Cápsulas	250 mg
Ácido Valproico Jarabe	250 mg/5mL

CONSERVACIÓN

Mantener fuera del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase

ALMACENAMIENTO

El almacenamiento recomendado de las cápsulas de Ácido Valproico y jarabe es a una temperatura bajo los 25°.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE