

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg (REG. ISP N° F-9184/16)
DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL (REG. ISP N° F-9185/16)

1 NOMBRE DEL PRODUCTO

Ácido Valproico Cápsulas blandas
Ácido Valproico Jarabe

Nombre comercial
Depakene

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPTO. DE AUTORIZACIONES Y REGISTRO SANITARIO

18 FEB. 2020

N° Ref.: MT1309262/20

Firma Profesional: [Firma]

2 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.

Excipientes con efecto conocido: Depakene 250mg cápsulas blandas:

~~Metilparabeno (E218)~~

~~Propilparabeno (E216)~~

Según última fórmula aprobada en el registro sanitario.

Depakene 50mg/mL jarabe contiene:

~~Sucrosa~~

~~Propilparabeno E2016~~

~~Metilparabeno E218~~

~~Solución de sorbitol~~

~~Colorante FD&C rojo N°40~~

Según última fórmula aprobada en el registro sanitario.

3 FORMA FARMACÉUTICA

Depakene 250mg, cápsulas blandas:

Cada cápsula blanda contiene 250 mg de ácido valproico

Depakene jarabe 250mg/5mL

Cada 5 mL de jarabe contiene 250 mg de ácido valproico

4 PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

Epilepsia

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg (REG. ISP N° F-9184/16)
DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL (REG. ISP N° F-9185/16)

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 la 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 sección 4.4 con respecto a disfunción hepática fatal.

4.2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

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

El ácido valproico está indicado como terapia única y 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.

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

Valproato de sodio se prescribe y dispensa de acuerdo con las medidas de prevención en el embarazo mencionadas en los apartados 4.3 y 4.4.

Después de que el médico tratante determine la idoneidad del paciente (según la sección 4.2), valproato de sodio, 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 (ver sección 4.6).

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 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg (REG. ISP N° F-9184/16)
DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL (REG. ISP N° F-9185/16)

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 (ver sección 4.4 Trombocitopenia).

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 ácido valproico, no se requirieron ajustes de dosificación de carbamazepina o fenitoína (ver sección 5.1 Estudios Clínicos). 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 las drogas antiepilépticas concomitantes durante el curso temprano de la terapia (ver sección 4.5).

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg (REG. ISP Nº F-9184/16)

DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL (REG. ISP Nº F-9185/16)

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 (*ver sección 5.1 Estudios Clínicos*).

Dado que la dosificación de valproato de sodio se titula hacia arriba, se pueden ver afectadas las concentraciones sanguíneas de fenobarbital y/o fenitoína (*ver sección 4.5*).

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 (*ver sección 4.5*).

La tabla 1 es una guía inicial de la dosis diaria de ácido valproico (15 mg/kg/día)

Tabla 1					
Guía de Dosis Diaria Inicial					
Peso		Dosis Diaria Total (mg)	Nº 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

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 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 sección 4.4 Somnolencia en Adultos Mayores y sección 5 Pacientes Ancianos*).

Eventos Adversos Relacionados con la 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 sección 4.4 Trombocitopenia*). El beneficio de un



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg (REG. ISP N° F-9184/16)
DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL (REG. ISP N° F-9185/16)

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.

4.3 Contraindicaciones

El ácido valproico no se debe administrar a pacientes con enfermedad hepática o disfunción hepática significativa (*ver sección 4.4 Hepatotoxicidad*).

El ácido valproico está contraindicado en 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 (*ver sección 4.4 Hepatotoxicidad*).

El ácido valproico está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga (*ver sección 4.4 Reacciones de Hipersensibilidad Multi-Orgánica*).

El ácido valproico está contraindicado en pacientes con trastorno conocido del ciclo de la urea (*ver sección 4.4 hiperamonemia, Trastornos del Ciclo de la Urea*).

El ácido valproico está contraindicado en las siguientes situaciones:

- En mujeres embarazadas o en edad fértil las cuales no están utilizando métodos anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con valproato. El embarazo debe ser descartado antes de iniciar el tratamiento con valproato.
- Ácido valproico está contraindicado en pacientes con porfiria.

4.4 Advertencias y Precauciones especiales de uso

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 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg (REG. ISP N° F-9184/16)
DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL (REG. ISP N° F-9185/16)

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 (*ver sección 4.3*).

Pacientes con conocida o sospecha de enfermedad mitocondrial

El ácido valproico está contraindicado en pacientes que tienen trastornos mitocondriales causados por mutaciones en la γ -Polimerasa (POLG; por ejemplo Síndrome de Alpers-Huttenlocher) y en niños menores de dos años en quienes se sospecha un trastorno relacionado a POLG. (*ver sección 4.3*).

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, oftalmoplejia 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 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 ácido valproico. Algunos de los casos se han descrito como hemorrágicos con

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg (REG. ISP N° F-9184/16)
DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL (REG. ISP N° F-9185/16)

progresión rápida desde los síntomas iniciales a la muerte. Algunos casos se han presentado poco después del uso inicial, mientras que otros después de muchos años de uso. La tasa basada en los casos reportados excede lo esperado para la población general y han existido casos en los cuales la pancreatitis recurrió después de un nuevo tratamiento con 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 ácido valproico. 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. Los pacientes tratados con un AED por cualquier indicación se deben monitorear para la emergencia o empeoramiento de la depresión, pensamientos o conducta suicida, y/o cualquier cambio inusual en el ánimo o conducta.

Cualquiera que considere prescribir ácido valproico o cualquier otro AED debe balancear el riesgo de pensamientos o conducta suicida con el riesgo de no tratar la enfermedad. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las cuales se prescriben AED, están ellas mismas asociadas con morbilidad y un aumento del riesgo de pensamientos o conducta suicida. Si durante el tratamiento emergen pensamientos y conductas suicidas, el prescriptor necesita considerar si la emergencia de estos síntomas en cualquier paciente se puede relacionar a la enfermedad que está siendo tratada. Se debe informar a los pacientes, sus cuidadores y familiares que los AEDs aumentan el riesgo pensamientos y conducta suicida, y deben ser aconsejados sobre la necesidad de estar alertas a la emergencia o empeoramiento de signos y síntomas de depresión, cualquier cambio inusual en el ánimo o conducta, o la emergencia de pensamientos, conducta suicida, o pensamiento acerca de autoagresión. Conductas de preocupación se deben reportar inmediatamente al personal de salud.

Interacción con Antibióticos Carbapenem

No se recomienda el uso concomitante de Valproato de sodio y carbapenem (ver sección 4.5- Antibióticos Carbapenem)

Trombocitopenia- (ver sección 4.4-General)

La frecuencia de efectos adversos (especialmente niveles elevados de enzimas hepáticas y como trombocitopenia) puede ser dosis-relacionada. En un estudio clínico de divalproato de sodio como monoterapia en pacientes con epilepsia, 34/126 pacientes (27 %) que recibieron aproximadamente 50mg/kg/día en promedio, presentaron al menos un valor de plaquetas $\leq 75 \times 10^9/L$. Aproximadamente la mitad de estos pacientes

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg (REG. ISP N° F-9184/16)
DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL (REG. ISP N° F-9185/16)

discontinuaron el tratamiento, retomando el recuento de plaquetas a niveles normales. En los pacientes restantes, el recuento de plaquetas se normalizó mientras se continuaba el tratamiento. En este estudio, la probabilidad de trombocitopenia pareció aumentar significativamente en concentraciones totales de valproato de ≥ 110 mcg/mL (mujeres) o ≥ 135 mcg/mL (hombres). El beneficio terapéutico que puede acompañar a las dosis más altas debe por lo tanto ser sopesado contra la posibilidad de una mayor incidencia de efectos adversos.

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

El ácido valproico no debe ser utilizado en las niñas, las adolescentes, mujeres en edad fértil y embarazadas a menos que las alternativas de tratamiento sea ineficaz o mal toleradas debido al potencial riesgo teratogénico y al riesgo de trastornos del desarrollo en los neonatos expuestos in útero al valproato. El riesgo beneficio debería ser cuidadosamente considerado durante las revisiones regulares del tratamiento, durante la pubertad y con una urgencia cuando una mujer en edad fértil tratada con ácido valproico planea un embarazo o queda embarazada.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y ser informadas de los riesgos asociados al uso de ácido valproico durante el embarazo.

La terapia con valproato debería solo ser continuada después de reevaluar los riesgos y beneficios para la paciente por un médico especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia.

El ácido valproico tiene un alto potencial de teratogénico y los niños gestantes expuestos a valproato de sodio, tienen un alto riesgo a malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo neurológico (ver sección 4.6).

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.
- 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 valproato *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 Valproato de sodio.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
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 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 Valproato de sodio 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 Valproato de sodio.
- 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 Valproato de sodio en útero
- En las pacientes que experimentaron menarquia, el especialista en prescripción debe reevaluar la necesidad de la terapia de valproato de sodio anualmente y considerar opciones de tratamiento alternativas.
- Si Valproato de sodio es el único tratamiento adecuado, la necesidad de usar la anticoncepción efectiva y todas las demás medidas descritas en las secciones 4.3, 4.4 y 4.6 deben ser discutidas. 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.

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

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 Ácido valproico. Estas 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 un forma independiente del usuario, como un dispositivo intrauterino o implante) o dos formas complementarias de anticoncepción debe ser usado incluyendo un método barrera. Las circunstancias individuales deben ser evaluadas en cada caso, al elegir el método anticonceptivo que involucra a la paciente en la discusión, para garantizar su compromiso y cumplimiento con las medidas elegidas. Incluso si tiene amenorrea debe seguir todos los consejos sobre la anticoncepción eficaz.

Revisión anual del tratamiento, preferiblemente por un especialista.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg (REG. ISP N° F-9184/16)
DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL (REG. ISP N° F-9185/16)

El médico tratante debe revisar al menos anualmente si el 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 al 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 Valproato de sodio 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 (ver sección 4.6). Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir más asesoramiento sobre los riesgos de valproato de sodio 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 Valproato de sodio y contactar inmediatamente a un especialista en caso de embarazo planificado o sospechado.



**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”

Disfunción hepática

Ver sección 4.3 y 4.4 - Hepática.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg (REG. ISP N° F-9184/16)
DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL (REG. ISP N° F-9185/16)

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 presentan hipotermia (*ver sección 4.4 Hipotermia*). Si el amonio aumenta, la terapia de valproato se debe discontinuar. Deben ser iniciadas intervenciones apropiadas para el tratamiento de la hiperamonemia y tales pacientes someterse a investigación para trastornos del ciclo de la urea subyacente (*ver sección 4.3 y 4.4*).

Las elevaciones asintomáticas del amonio son más comunes y cuando se presentan requieren estrecho monitoreo de los niveles de amonio plasmáticos. Si la elevación persiste, se debe considerar la discontinuación de la terapia de valproato.

Trastornos del Ciclo de la Urea (TCU)

La encefalopatía hiperamonémica, algunas veces fatal, se ha reportado después de la iniciación de la terapia con valproato en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, un grupo de anormalidades genéticas poco comunes, particularmente deficiencia de la ornitina transcarbamilasa. Previo a la iniciación de la terapia con valproato, se debe considerar una evaluación de TCU en los siguientes pacientes: 1) aquellos con una historia de coma o encefalopatía inexplicable, encefalopatía asociada con carga proteica, encefalopatía relacionada con el embarazo o post parto, retraso mental inexplicable o historia de glutamina o amonio plasmático elevado; 2) aquellos con letargo y vómitos cíclicos, episodios de irritabilidad extrema, ataxia, BUN bajo, que evitan las proteínas; 3) aquellos con una historia familiar de TCU o una historia familiar de muertes de niños inexplicables (particularmente hombres); 4) aquellos con otros signos o síntomas de TCU. Pacientes que desarrollan síntomas de encefalopatía hiperamonémica inexplicable mientras reciben terapia con valproato deben recibir tratamiento rápido (incluyendo discontinuación de la terapia con valproato) y ser evaluado por trastornos del ciclo de la urea subyacente. (*ver sección 4.3 y 4.4 Hiperamonemia y Encefalopatía Asociada con Uso Concomitante de Topiramato*).

Hiperamonemia y Encefalopatía Asociada al Uso Concomitante de Topiramato

La administración concomitante de topiramato y de ácido valproico se ha asociado con hiperamonemia con o sin encefalopatía en pacientes que han tolerado cualquiera de estas drogas por sí solas.

Los síntomas clínicos de encefalopatía hiperamonémica a menudo incluye alteraciones agudas en los niveles de conciencia y /o función cognitiva con letargo o vómitos

La hipotermia también puede ser una manifestación de hiperamonemia (*ver sección 4.4 Hipotermia*). En la mayoría de los casos, los síntomas y signos disminuyeron con la discontinuación de cualquiera de las drogas. Este evento adverso no es debido a una interacción farmacocinética.

No se sabe si la monoterapia con topiramato se asocia con hiperamonemia.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
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 (*ver sección 4.3 y 4.4*).

Hipotermia

Hipotermia, definido como una caída no intencional en la temperatura del cuerpo a $<35^{\circ}\text{C}$ (95°F), se ha reportado en asociación con la terapia con valproato tanto en conjunto con como en ausencia de hiperamonemia. Esta reacción adversa también puede ocurrir en pacientes que usan topiramato concomitante con valproato después del inicio del tratamiento con topiramato o después de aumentar la dosis diaria de topiramato (*ver sección 4.5 Topiramato y 4.4 Hiperamonemia y Encefalopatía asociada al Uso Concomitante de Topiramato e Hiperamonemia*). Se debe tener consideración suprimir el valproato en pacientes que desarrollan hipotermia, el cual se puede manifestar por una variedad de anormalidades 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 (*ver sección 4.8*). Las funciones motoras y cognitivas de los pacientes que reciben valproato se deben monitorear rutinariamente y la droga debe ser discontinuada en presencia de signos sospechosos o aparentes de atrofia cerebral.

En niños expuestos *in útero* a valproato se ha reportado atrofia cerebral con varias formas de alteraciones neurológicas, incluyendo retraso del desarrollo y trastornos psicomotores (*ver sección 4.6*).

Exámenes de laboratorio

Debido a reportes de trombocitopenia (*ver sección 4.4 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. Se recomienda que los pacientes que reciben ácido valproico sean monitoreados con recuento de plaquetas y parámetros de coagulación previa a cirugía electiva.

La evidencia de hemorragia, equimosis o un trastorno de la hemostasis/coagulación es una indicación para reducción de la dosificación o discontinuación de la terapia.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg (REG. ISP N° F-9184/16)
DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL (REG. ISP N° F-9185/16)

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 (*ver sección 4.5*).

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.

Recomendaciones

Existen estudios *in vitro* que sugieren que el valproato estimula la replicación de los virus VIH y CMV bajo ciertas condiciones experimentales. La consecuencia clínica de esto, si es que existe alguna, es desconocida. Adicionalmente, la relevancia de estos hallazgos *in vitro* es incierta para los pacientes que están recibiendo terapia antiretroviral con máxima actividad supresora. A pesar de ello, estos datos se deben tener en mente al interpretar los resultados del monitoreo regular de la carga viral en pacientes VIH infectados que están recibiendo valproato o al realizar el seguimiento clínico de pacientes infectados por CMV.

Pacientes con deficiencia de carnitina palmitotransferasa (CPT) tipo II deben ser advertidos de que hay mayor riesgo de rabdomiolisis con el uso de valproato.

La frecuencia de los efectos adversos (sobre todo enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. El beneficio terapéutico que puede acompañar a las dosis más altas, por lo tanto, debe ser evaluado contra la posibilidad de una mayor incidencia de efectos adversos.

Reacción de Hipersensibilidad Multi-Orgánica

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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg (REG. ISP N° F-9184/16)
DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL (REG. ISP N° F-9185/16)

Información para los Pacientes

Se deberá informar a los pacientes y sus apoderados que el dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia pueden ser síntomas de pancreatitis, y que, por consiguiente, requieren de una pronta evaluación médica adicional.

Los pacientes y sus apoderados deben ser informados sobre los signos y síntomas asociados con la encefalopatía hiperamonémica (*ver sección 4.4 Hiperamonemia*) y señalarles que deben informar al médico si cualquiera de estos síntomas aparece.

Información para pacientes mujeres

Puesto que el ácido valproico se ha asociado a ciertos tipos de defectos de nacimiento y riesgo de desarrollo, a las pacientes mujeres en edad fértil que estén considerando tomar ácido valproico se les debe aconsejar sobre los riesgos asociados al uso del ácido valproico durante el embarazo (*ver sección 4.4*).

Residuo de medicamento en heces

Ha habido reportes inusuales de residuo de medicamento en las heces, algunos de los cuales han ocurrido en pacientes con trastornos gastrointestinales anatómicos (incluyendo ileostomía o colostomía) o funcionales con tiempos de tránsito gastrointestinal acortados. En algunos reportes, los residuos de medicamentos han ocurrido en el contexto de una diarrea. Se recomienda que se chequeen los niveles de valproato plasmático en pacientes que presentan residuo de medicamento en las heces, y se debe monitorear la condición clínica de los pacientes. Se está clínicamente indicado, se puede considerar un tratamiento alternativo.

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 (*ver sección 4.4 Hepatotoxicidad*). Cuando se utiliza ácido valproico en este grupo de pacientes, se debe administrar con extrema cautela y como agente único. Los beneficios de la terapia se deben contrapesar contra los riesgos. Sobre los 2 años de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal se reduce considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

Los niños más jóvenes, especialmente aquellos que reciben drogas inductoras de las enzimas, requerirán dosis de mantenimiento más elevadas para obtener las concentraciones deseadas de ácido valproico libre y total.

La variabilidad en la fracción libre limita la utilidad clínica del monitoreo de las concentraciones séricas totales de ácido valproico. La interpretación de las concentraciones de ácido valproico en niños debe incluir consideración de los factores que afectan el metabolismo hepático y la unión a proteínas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg (REG. ISP N° F-9184/16)
DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL (REG. ISP N° F-9185/16)

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

La toxicología básica y manifestaciones patológicas del ácido valproico en ratas recién nacidas (4 días de edad) y jóvenes (14 días de edad) son similares a aquellas observadas en ratas adultas jóvenes. Sin embargo, se han reportado hallazgos adicionales, incluyendo alteraciones renales en ratas jóvenes y alteraciones renales y displasia retinal en ratas recién nacidas. Estos hallazgos se presentaron a 240 mg/kg/día, una dosis que es aproximadamente equivalente a la dosis diaria máxima recomendada en seres humanos en una base mg/m². No se observaron con 90 mg/kg, o 40% de la dosis diaria máxima en seres humanos en una base de mg/m².

Uso Geriátrico

No se han reclutado pacientes mayores de 65 años en estudios clínicos prospectivos, doble ciego de manía asociada con enfermedad bipolar. En un estudio de revisión de casos de 583 pacientes, 72 pacientes (12%) eran mayores de 65 años. Un porcentaje más alto de pacientes mayores de 65 años de edad reportó lesiones accidentales, infección, dolor, somnolencia y temblor. La discontinuación de valproato ocasionalmente se asoció con estos últimos dos eventos. No está claro si estos eventos indican un riesgo adicional o si resultan de enfermedades médicas preexistentes y el uso de medicamentos concomitantes entre estos pacientes.

Somnolencia en ancianos: Un estudio de pacientes ancianos con demencia reveló somnolencia relacionada con la droga y discontinuación debido a somnolencia. En estos pacientes se debe reducir la dosis de inicio, y se debe considerar reducción de la dosificación o discontinuación en pacientes con somnolencia excesiva (ver sección 4.2).

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 (ver sección 4.2).

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg (REG. ISP N° F-9184/16)
DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL (REG. ISP N° F-9185/16)

4.5 Interacciones con otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

Efectos de las Drogas co-administradas sobre el Clearance de Valproato

Las drogas que afectan el nivel de expresión de las enzimas hepáticas, especialmente aquellas que elevan los niveles de las glucuronosiltransferasas (tales como ritonavir), pueden incrementar el clearance de valproato. Por ejemplo, la fenitoína, carbamazepina, y fenobarbital (o primidona) puede duplicar el clearance de valproato. Por ello, los pacientes bajo monoterapia generalmente presentarán vidas medias más prolongadas y concentraciones más altas que los pacientes que están recibiendo politerapia con drogas antiepilépticas.

Por el contrario, se puede esperar que las drogas que son inhibidoras de las isoenzimas del citocromo P450, por ejemplo, los antidepresivos, ejerzan poco efecto sobre el clearance de valproato dado que la oxidación del citocromo P450 mediada microsomalmente es una vía metabólica secundaria relativamente menor en comparación con la glucuronidación y la beta-oxidación.

Debido a estos cambios en el clearance de valproato, se debe incrementar el monitoreo de las concentraciones de valproato y de las drogas concomitantes cada vez que se introducen o discontinúan drogas inductoras de las enzimas.

El siguiente listado entrega información acerca de la influencia potencial sobre la farmacocinética de valproato de numerosos fármacos de prescripción frecuente. La lista no es exhaustiva, y no puede serlo, dado que continuamente se reportan nuevas interacciones.

Drogas para las Cuales se ha Observado una Interacción Potencialmente Importante

Aspirina - Un estudio que involucró la administración conjunta de aspirina a dosis antipiréticas (11 a 16 mg/kg) con valproato a pacientes pediátricos (n= 6) reveló una reducción en la unión a proteínas y una inhibición del metabolismo de valproato. La fracción libre del valproato se incrementó en cuatro veces en presencia de aspirina en comparación a lo observado para valproato solo. La vía de β -oxidación consistente de 2-E-ácido valproico, 3-OH-ácido valproico, y 3-ceto ácido valproico se redujo desde un 25% de metabolitos totales excretados con valproato solo a 8.3% en presencia de aspirina. Se deberá ejercer cautela al co-administrar valproato y aspirina.

Antibióticos Carbapenem - Se ha reportado una reducción clínicamente significativa en la concentración sérica de ácido valproico en pacientes que reciben antibióticos carbapenem (ertapenem, imipenem, meropenem) y pueden producir pérdida del control de las convulsiones. El mecanismo de esta interacción no está bien entendido. Las concentraciones séricas de ácido valproico se deben monitorear frecuentemente después del inicio de la terapia con carbapenem. Se deben considerar terapias anticonvulsivantes o antibacterianas alternativas si las concentraciones séricas de ácido valproico caen significativamente o se deteriora el control de las convulsiones.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg (REG. ISP N° F-9184/16)
DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL (REG. ISP N° F-9185/16)

Anticonceptivos hormonales que contienen estrógeno: los anticonceptivos hormonales que contienen estrógeno pueden aumentar el clearance de valproato, lo que puede resultar en una disminución de la concentración de valproato y potencial aumento de las convulsiones. Los prescriptores deben monitorear las concentraciones séricas de valproato y la respuesta clínica al agregar o discontinuar productos que contienen estrógeno, preferiblemente durante los intervalos de activación y desactivación del ciclo anticonceptivo hormonal.

Felbamato - Un estudio que involucró la administración conjunta de 1200 mg/día de felbamato con valproato a pacientes con epilepsia (n =10) reveló un incremento en las concentraciones máxima medias de valproato en un 35% (de 86 a 115 mcg/mL) comparado con valproato solo. El incremento de la dosis de felbamato a 2400 mg/día elevó las concentraciones máximas medias de valproato a 133 mcg/mL (incremento adicional de 16%). Una reducción en la dosificación de valproato puede ser necesaria cuando se inicie la terapia con felbamato.

Rifampicina - Un estudio que involucró la administración de una dosis única de valproato (7 mg/kg), 36 horas después de cinco noches de dosificación diaria con rifampicina (600 mg) reveló un aumento del 40% en el clearance oral de valproato. Puede ser necesario un ajuste en la dosificación de valproato cuando se administra en forma conjunta con rifampicina.

Inhibidores de proteasa - Los inhibidores de proteasas tales como lopinavir, ritonavir, disminuyen los niveles plasmáticos de ácido valproico cuando se administra en forma conjunta.

Colestiramina: La colestiramina puede conducir a una disminución de la concentración plasmática de ácido valproico cuando se administran conjuntamente.

Drogas Para las Cuales no se ha Observado una Interacción o ésta Probablemente No Sea Clínicamente Importante

Antiácidos - Un estudio que involucró la administración conjunta de 500 mg de valproato con antiácidos de prescripción frecuente (Maalox, Trisogel y Titalac - dosis 160 mEq) no reveló ningún efecto sobre el nivel de absorción de valproato.

Clorpromazina - Un estudio que involucró la administración de 100 a 300 mg/día de clorpromazina a pacientes esquizofrénicos que ya estaban recibiendo valproato (200 mg dos veces al día) reveló un incremento de 15% en los niveles plasmáticos mínimos de valproato.

Haloperidol - Un estudio que involucró la administración de 6 a 10 mg/día de haloperidol a pacientes esquizofrénicos que ya estaban recibiendo valproato (200 mg dos veces al día) no reveló cambios significativos en los niveles plasmáticos mínimos de valproato.

Cimetidina y Ranitidina - Cimetidina y ranitidina no afectan el clearance de valproato.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg (REG. ISP N° F-9184/16)
DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL (REG. ISP N° F-9185/16)

Efectos del Valproato sobre otras Drogas

Valproato ha demostrado ser un inhibidor débil de algunas isoenzimas P450, epóxido de hidrasa y glucuroniltransferasas.

El siguiente listado entrega información sobre el potencial de influencia de la coadministración de valproato sobre las farmacocinéticas o farmacodinámicas de numerosos medicamentos de prescripción frecuente. 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 - La administración de una dosis oral única de 50 mg de amitriptilina a 15 voluntarios normales (10 hombres y cinco mujeres) que recibieron valproato (500 mg dos veces al día) resultó en una reducción de 21% en el clearance plasmático de amitriptilina y un descenso de 34% en el clearance neto de nortriptilina. Se han recibido raros reportes post-comercialización del uso concomitante de valproato y amitriptilina resultando en un incremento en el nivel de amitriptilina. El uso concomitante de valproato y amitriptilina raramente ha estado asociado con toxicidad. Se debe considerar el monitoreo de los niveles de amitriptilina para los pacientes que reciben valproato concomitantemente con amitriptilina. Se debe considerar reducir la dosis de amitriptilina/nortriptilina en presencia de valproato.

Carbamazepina/carbamazepina-10,11-Epóxido - Los niveles séricos de carbamazepina (CBZ) se redujeron en un 17%, mientras que los de carbamazepina-10,11-epóxido (CBZ-E) aumentaron en un 45% bajo administración conjunta de valproato y CBZ en pacientes epilépticos.

Clonazepam- El uso concomitante del ácido valproico y clonazepam puede inducir status de ausencia en pacientes con una historia de trastornos convulsivos tipo ausencia.

Diazepam – El valproato desplaza al diazepam desde sus sitios de unión a la albúmina plasmática e inhibe su metabolismo. La administración conjunta de valproato (1500 mg/día) incrementó la fracción libre de diazepam (10 mcg) en un 90% en voluntarios sanos (n=6). El clearance plasmático y el volumen de distribución del diazepam libre se redujeron en un 25% y 20%, respectivamente, en presencia de valproato. La vida media de eliminación de diazepam permaneció inalterada con la adición de valproato.

Etosuximida – El valproato inhibe el metabolismo de etosuximida. La administración de una dosis única de 500 mg de etosuximida con valproato (800 a 1600 mg/día) a voluntarios sanos (n=6) estuvo acompañada por un incremento de 25% en la vida media de eliminación de etosuximida y una reducción del 15% en su clearance total en comparación con etosuximida sola. Los pacientes que recibieron valproato y etosuximida, especialmente en

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg (REG. ISP N° F-9184/16)
DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL (REG. ISP N° F-9185/16)

conjunto con otros anticonvulsivantes, deben ser monitoreados por alteraciones en las concentraciones séricas de ambas drogas

Lamotrigina - En un estudio de estado estable que involucró a 10 voluntarios sanos, la vida media de eliminación de lamotrigina aumentó desde 26 a 70 horas con la co-administración de valproato (un incremento de 165%). La dosis de lamotrigina se debe reducir al ser co-administrada con valproato. Se han reportado serias reacciones cutáneas (como síndrome de Stevens-Johnson y necrosis tóxica epidérmica) con la administración concomitante de lamotrigina y valproato. Ver en el inserto del envase de lamotrigina los detalles de la dosis de lamotrigina en la administración concomitante con valproato.

Fenobarbital - Se encontró que valproato inhibe el metabolismo de fenobarbital. La administración conjunta de valproato (250 mg dos veces al día durante 14 días) con fenobarbital a sujetos sanos (n=6) resultó en un incremento de 50% en la vida media y una reducción del 30% en el clearance plasmático de fenobarbital (dosis única de 60 mg). La fracción de la dosis de fenobarbital excretada inalterada se incrementó en un 50% en presencia de valproato.

Existen evidencias de depresión severa del SNC, con o sin elevaciones significativas de las concentraciones séricas de barbiturato o valproato. Todos los pacientes que reciben terapia concomitante con barbiturato se deben monitorear cercanamente por toxicidad neurológica. Se deben obtener, si es posible, concentraciones séricas de barbiturato, y reducir la dosificación del barbiturato, si corresponde.

Fenitoína - Valproato desplaza a la fenitoína de sus sitios de unión con la albúmina plasmática e inhibe su metabolismo hepático. La administración conjunta de valproato (400 mg tres veces al día) con fenitoína (250 mg) en voluntarios normales (n=7) se asoció con un incremento del 60% en la fracción libre de fenitoína. El clearance plasmático total y el volumen de distribución aparente de fenitoína aumentaron en un 30% en presencia de valproato.

En pacientes con epilepsia, han existido reportes de crisis inesperadas con la combinación de valproato y fenitoína. La dosificación de fenitoína deberá ser ajustada según corresponda a la situación clínica.

Los niveles de metabolitos de ácido valproico pueden aumentarse en caso del uso concomitante de fenitoína y fenobarbital. Por lo tanto, los pacientes tratados con esos dos medicamentos deben ser vigilados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de hiperamonemia.

Primidona - La primidona es metabolizada a un barbiturato y por tanto, también puede estar involucrada en una interacción similar con valproato como la indicada para fenobarbital.

Propofol- una interacción clínicamente significativa entre el valproato y el propofol puede ocurrir y llevar a un aumento del nivel sanguíneo de propofol. Por lo tanto, cuando se co administra con valproato, la dosis de propofol debe ser reducida

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg (REG. ISP N° F-9184/16)
DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL (REG. ISP N° F-9185/16)

Nimodipino: El tratamiento concomitante de nimodipino con ácido valproico puede aumentar la concentración plasmática de nimodipino en un 50%.

Tolbutamida - A partir de experimentos *in vitro*, la fracción libre de tolbutamida se incrementó desde un 20% a un 50% cuando se agregó a muestras plasmáticas tomadas de pacientes tratados con valproato. La relevancia clínica de este desplazamiento es desconocida.

Topiramato y acetozolamida - La administración concomitante de ácido valproico y topiramato o acetozolamida han sido asociada con encefalopatía con o sin hiperamonemia. Pacientes tratados con estas drogas deberían ser monitoreados cuidadosamente para signos y síntomas de encefalopatía hiperamonémica. La administración concomitante de topiramato con ácido valproico se ha asociado con hipotermia en pacientes que han tolerado cualquier droga sola. Se deben medir los niveles de amonio sanguíneos en pacientes que reporten inicio de hipotermia (*ver sección 4.4*).

Warfarina - En un estudio *in vitro*, valproato aumentó la fracción libre de warfarina por hasta un 32.6%. Se desconoce la relevancia terapéutica de esta situación; sin embargo, se deberán monitorear los tests de coagulación si se instituye terapia con ácido valproico en pacientes que están recibiendo anticoagulantes.

Zidovudina - En seis pacientes que eran seropositivos para VIH, el clearance de zidovudina (100 mg cada ocho horas) se redujo en un 38% a continuación de la administración de valproato (250 ó 500 mg cada ocho horas); la vida media de zidovudina no se vio afectada.

Quetiapina - La coadministración de valproato y quetiapina puede aumentar el riesgo de neutropenia/leucopenia.

Drogas con las Cuales No se ha Observado una Interacción o ésta Probablemente No Presenta Importancia Clínica

Acetaminofeno - El valproato no tuvo efecto sobre ninguno de los parámetros farmacocinéticos de acetaminofeno cuando éste se administró en forma conjunta a tres pacientes epilépticos.

Clozapina - En pacientes psicóticos (n=11), no se observó interacción alguna cuando el valproato se administró en forma conjunta con clozapina.

Litio - La co-administración de valproato (500 mg dos veces al día) y carbonato de litio (300 mg tres veces al día) a voluntarios masculinos sanos (n=16) no tuvo efecto sobre la cinética de estado estable del litio.

Lorazepam - La administración concomitante de valproato (500 mg dos veces al día) y lorazepam (1 mg dos veces al día) en voluntarios masculinos sanos (n=9) estuvo acompañada por una reducción de 17% en el clearance plasmático de lorazepam.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg (REG. ISP N° F-9184/16)
DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL (REG. ISP N° F-9185/16)

Olanzapina – Ácido valproico puede disminuir la concentración plasmática de olanzapina.

Rufinamida – El ácido valproico puede conducir a un incremento en los niveles plasmáticos de rufinamida. Este incremento es dependiente de la concentración de ácido valproico. Se debe tener precaución especialmente en los niños, este efecto es mayor en esta población

Rufinamida – El ácido valproico puede conducir a un incremento en los niveles plasmáticos de rufinamida. Este incremento es dependiente de la concentración de ácido valproico. Se debe tener precaución especialmente en los niños, este efecto es mayor en esta población

4.6 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 como se menciona en la sección 4.3 y 4.4.

Se demostró que el valproato cruza la barrera placentaria tanto en especies animales como en humanos.

Riesgos relacionados al uso de valproato en Embarazo

Valproato como monoterapia y valproato como politerapia son frecuentemente 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

Datos derivados de un meta-análisis (incluyendo registros y estudio de cohorte) han mostrado que el 10,73% de niños de mujeres epilépticas expuestas a monoterapia con Ácido valproico durante su embarazo sufren de malformaciones congénitas (95% CI: 8.16-13.29). Este es un riesgo mayor de malformaciones mayores que en la población general, para quienes el riesgo es alrededor de un 2-3%. El riesgo es dosis dependiente, pero el umbral menor de dosis donde no existe riesgo no puede ser establecido.

Datos disponibles muestra un incremento de incidencia de malformaciones menores y mayores. 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.

La exposición en el útero al valproato también puede ocasionar deficiencia auditiva/ o pérdida debido a malformaciones en el oído y/o nariz (efecto secundario) y/o toxicidad directa en la función auditiva. Los casos describen sordera o discapacidad auditiva tanto unilateral como bilateral. Se recomienda monitorizar los signos y síntomas de ototoxicidad.

Trastornos del desarrollo

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

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

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. El riesgo parece ser dosis dependiente, pero el umbral menor de dosis donde no existe riesgo no puede ser establecido basado en los datos disponibles. El exacto período gestacional de riesgo para estos efectos es incierto y la posibilidad de riesgo durante todo el embarazo no puede ser excluida.

Estudios en niños en edad preescolar expuestos a ácido valproico en 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.

El cociente de inteligencia (IQ) medido en niños en edad escolar (6 años) con historia de exposición a ácido valproico in útero fue en promedio 7-10 puntos menor que niños expuestos a otros antiepilépticos.

Aunque el rol de factores de confusión no puede ser excluido, hay evidencia en niños expuestos a ácido valproico que el riesgo de incapacidad intelectual puede ser independiente del IQ maternal.

Existen datos limitados de resultados a largo plazo. Datos disponibles muestran que niños expuestos a ácido valproico in útero tienen un mayor riesgo de trastornos del espectro autista (aproximadamente ~~tres~~ 3 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) (~~aproximadamente 1,5 veces~~) comparado con la población general.

Las niñas, las adolescentes y las mujeres en edad fértil (ver sección 4.4)

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.
- 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. Se debe hacer todo lo posible para cambiar al tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción y antes de que se suspenda la anticoncepción (ver sección 4.4). Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir más asesoramiento sobre los riesgos de Ácido valproico de sodio para el feto, para apoyar su toma de decisiones informada con respecto a la planificación familiar.

Mujer embarazada

Ácido valproico está contraindicado en embarazo como tratamiento de la epilepsia a menos que no exista un tratamiento alternativo adecuado (ver sección 4.3 y 4.4), según lo evalúe y decida el médico tratante.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg (REG. ISP N° F-9184/16)
DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL (REG. ISP N° F-9185/16)

Si una mujer que usa ácido valproico de sodio llega a embarazarse, debe ser referida inmediatamente a un especialista (preferentemente) para considerar opciones de tratamiento alternativo. Durante el embarazo, las crisis tónicas clónicas maternas y el estado epiléptico con hipoxia pueden conllevar un riesgo particular de la muerte para la madre y el feto.

Si, a pesar de los riesgos conocidos del ácido valproico en el embarazo y después de una cuidadosa consideración de un tratamiento alternativo por un especialista, en circunstancias excepcionales una mujer embarazada debe recibir ácido valproico para la epilepsia, se recomienda:

- Usar la menor dosis efectiva y dividir la dosis diaria de ácido valproico en varias pequeñas dosis a ser tomadas durante el día. El uso de formulaciones de liberación prolongada puede ser preferible a otras formulaciones de tratamiento en orden de evitar concentraciones plasmáticas máximas elevadas (ver sección 4.2).

Todas las pacientes con un embarazo expuesto a ácido valproico y sus parejas deben considerar un monitoreo prenatal especializado para detectar la posible aparición de defectos del tubo neural u otras malformaciones.

La evidencia disponible no sugiere que la administración de suplementos de folato antes del embarazo pueda prevenir el riesgo de defectos del tubo neural que pueden ocurrir en todos los embarazos.

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. Sin embargo, este síndrome debe distinguirse de la disminución de los factores de vitamina-K inducidos por fenobarbital e inductores enzimáticos. Por lo tanto, el recuento de plaquetas, nivel plasmático de fibrinógeno, pruebas de coagulación y factores de coagulación deben ser investigados en neonatos.

- Casos de hipoglicemia han sido reportados en neonatos cuyas madres han tomado ácido valproico 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 (ver sección 4.8).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

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

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 bebe 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.

4.7 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 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.

4.8 Efectos No deseados

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)

<u>Sistema órgano/clase</u>	<u>Frecuencia</u>	<u>Reacción adversa</u>
<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 Púrpura trombocitopénica</u>

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg (REG. ISP N° F-9184/16)
DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL (REG. ISP N° F-9185/16)

	<u>Desconocida</u>	<u>Agranulocitosis, Anemia por deficiencia de folato , Anemia macrocítica, Anemia aplástica, 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>
	<u>Poco común</u>	<u>Aumento de Alanina aminotransferasa¹, Aumento de Aspartato aminotransferasa¹, Aumento de creatinina sanguínea, Disminución de folato sanguíneo, Aumento de lactato dehidrogenasa¹, Aumento de urea sanguínea, Aumento de los niveles de medicamento, Prueba anormal de la función hepática¹, Aumento de iodo unido a proteínas, Disminución de conteo de células blancas en sangre.</u>
	<u>Desconocida</u>	<u>Aumento de bilirrubina sanguínea, Disminución de carnitina, Prueba anormal de la función tiroidea</u>

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
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>	Somnolencia, Tremor
	<u>Común</u>	Amnesia, Ataxia, Visión borrosa, Disgeusia, Dolor de cabeza, Nistagmo, Parestesia, Trastorno del habla
	<u>Poco común</u>	Afasia, Coordinación anormal, Disartria, Distonia, Encefalopatía ² , Hipercinesia, Hiperreflexia, Hipertonía, Hipoestesia, Hiporeflexia, Convulsiones ³ , Estupor, Discinesia Tardía, Defecto del campo visual
	<u>Desconocida</u>	Asterixis, Atrofia cerebellar ⁴ , Atrofia Cerebral ⁴ , Trastorno Cognitivo, Coma, Trastorno extrapiramidal, Disturbio de la atención, Dificultad de la memoria, Parkinsonismo, Hiperactividad psicomotora, Dificultad en la habilidad psicomotora, Sedación ⁵
<u>Trastorno auditivo y laberinto</u>	<u>Común</u>	Tinnitus
	<u>Poco común</u>	Sordera ⁶ , Trastorno de la audición, Hiperacusia, Vértigo
	<u>Desconocida</u>	Dolor de oreja
<u>Trastorno Respiratorio, tórax y mediastino</u>	<u>Poco común</u>	Tos, Disnea, Disfonía, Epitaxis, Epistaxis
	<u>Desconocida</u>	Efusión Pleural
<u>Trastorno Gastrointestinal</u>	<u>Muy común</u>	Nausea ⁷
	<u>Común</u>	Dolor abdominal, Constipación, Diarrea, Dispepsia ⁷ , Flatulencia, Vómito ⁷
	<u>Poco común</u>	Incontinencia anal, Trastorno Anorectal, Aliento con olor, Boca seca, Disfagia, Eructación, Sangrado Gingival, Glositis, Hematemesis, Melena, Pancreatitis ⁸ , Tenesmo rectal, Hipersecreción salival
	<u>Desconocida</u>	Alteración gingival, Hipertrofia gingival, Gándula parótida agrandada

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
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>	<i><u>Poco común</u></i>	<u>Hematuria, Urgencia miccional, Polialkiuria, Incontinencia urinaria</u>
	<i><u>Desconocida</u></i>	<u>Enuresis, Síndrome de Fanconi⁹, Falla renal, Nefritis Tubulointersticial</u>
<u>Trastorno de la piel y tejidos</u>	<i><u>Común</u></i>	<u>Alopecia¹⁰, Equimosis, Prurito, Rash.</u>
	<i><u>Poco común</u></i>	<u>Acne, Dermatitis exfoliativa, Piel seca, Eczema, Eritema nodoso, Hiperhidrosis, Trastorno de uñas, Petequia, Seborrea,</u>
	<i><u>Desconocida</u></i>	<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>	<i><u>Poco común</u></i>	<u>Espasmo muscular, Contracción muscular, Debilidad muscular</u>
	<i><u>Desconocida</u></i>	<u>Disminución de la densidad ósea, Dolor de huesos, Osteopenia, Osteoporosis, Rabdomiolisis, Lupus eritematoso sistémico</u>
<u>Trastornos endocrinos</u>	<i><u>Desconocida</u></i>	<u>Hiperandrogenismo¹¹, Hipotiroidismo, Inapropiada secreción de la hormona antidiurética</u>
<u>Trastorno del metabolismo y nutrición</u>	<i><u>Común</u></i>	<u>Disminución del apetito, Aumento del apetito</u>
	<i><u>Poco común</u></i>	<u>Hiperkalemia, Hipernatremia, Hipoglicemia, Hiponatremia, Hipoproteinemia,</u>
	<i><u>Desconocida</u></i>	<u>Deficiencia de la Biotina, Dislipidemia, Hiperamonemia, Resistencia a Insulina, Obesidad</u>

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
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 (ver sección 4.4)
- 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 y referencia a la sección 4.4
- 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 (ver sección 4.4)
- 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

La notificación de sospecha de reacciones adversas

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. Profesionales de la salud son llamados a

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg (REG. ISP N° F-9184/16)
DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL (REG. ISP N° F-9185/16)

reportar cualquier sospecha de reacciones adversas por medio del sistema nacional de reporte.

4.9 Sobredosis

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.

En situaciones de sobredosificación, la fracción de droga no unida a proteínas es alta y la hemodiálisis o hemodiálisis seguidas más hemoperfusión puede resultar en una significativa remoción de la droga. El beneficio del lavado gástrico o emesis puede variar con el tiempo desde la ingestión. Se deberán aplicar medidas generales de soporte con especial atención al mantenimiento de un adecuado débito urinario.

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.

5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 *Propiedades Farmacodinámicas*

Grupo farmacoterapéutico: Drogas anticonvulsivantes y estabilizadores del ánimo
Código ATC: N03AG01.

El ácido valproico es un compuesto estable combinado que incluye ácido valproico y ácido valproico en una relación 1:1 molar y formado durante la neutralización parcial de ácido valproico con 0.5 equivalentes de hidróxido de sodio. El ácido valproico es designado químicamente como bis (2- propilpentanoato) ácido de sodio. El ácido valproico tiene un peso molecular de 310,41 y se presenta como un polvo blanco con un olor característico. Su fórmula empírica es $C_{16}H_{31}NaO_4$

Mecanismo de acción y propiedades farmacodinámicas

El ácido valproico se disocia a ion valproato en el tracto gastrointestinal. Los mecanismos por los cuales el valproato ejerce sus efectos terapéuticos no se han establecido. Se ha sugerido que su actividad en la epilepsia está relacionada con las concentraciones crecientes en el cerebro del ácido gamma-aminobutírico (GABA).

Descripción de estudios clínicos

Epilepsia

Crisis Parciales Complejas (CPC)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

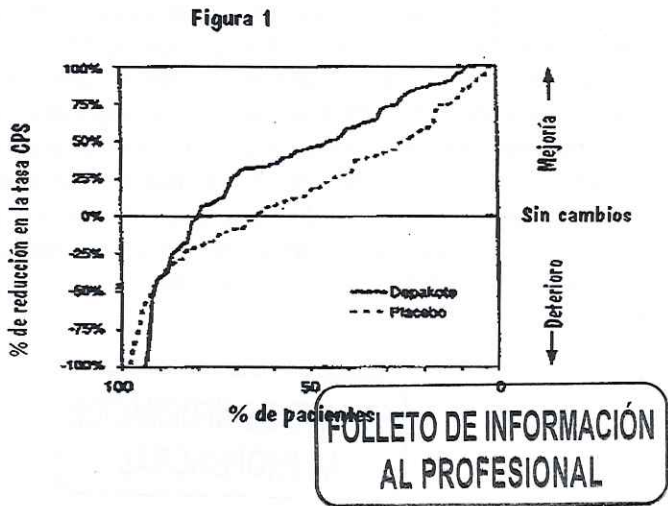
DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL (REG. ISP N° F-9185/16)

La eficacia de ácido valproico para reducir la incidencia de crisis parciales complejas (CPC) que ocurren en forma aislada o en asociación con otros tipos de crisis se estableció en dos estudios controlados.

En un estudio multicéntrico, controlado con placebo, que utilizó un diseño aditivo (terapia adyuvante), 144 pacientes que continuaron experimentando ocho o más crisis parciales complejas (CPC) por ocho semanas durante un período de ocho semanas de monoterapia con dosis de ya sea carbamazepina o fenitoína suficientes para asegurar concentraciones plasmáticas dentro del "rango terapéutico" fueron randomizados para recibir, además de su droga antiepiléptica original (AED), ya sea ácido valproico o placebo. Los pacientes randomizados fueron seguidos por un total de 16 semanas. La tabla 5 presenta los hallazgos.

Tabla 5			
Estudio Terapia Adyuvante			
Incidencia Media de CPC durante 8 semanas			
Terapia Aditiva	Número de Pacientes	Incidencia Basal	Incidencia Experimental
Ácido valproico	75	16.0	8.9*
Placebo	69	14.5	11.5
* Reducción desde el estado basal significativa y estadísticamente mayor para ácido valproico que para placebo con nivel $p \leq 0.05$.			

La Figura 1 presenta la proporción de pacientes (eje X) cuyo porcentaje de reducción desde el estado basal en las tasas de crisis parciales complejas fue al menos tan grande como la indicada en el eje Y en el estudio de terapia adyuvante. Un porcentaje de reducción positivo indica una mejoría (es decir, una disminución en la frecuencia de crisis), mientras que un porcentaje de reducción negativo indica un empeoramiento. Por lo tanto, en una imagen de este tipo, la curva para un tratamiento efectivo está desviada hacia la izquierda de la curva para placebo. Esta figura muestra que la proporción de pacientes que lograron algún nivel específico de mejoría fue consistentemente mayor para ácido valproico que para placebo. Por ejemplo, 45% de los pacientes tratados con ácido valproico tuvo una reducción $\geq 50\%$ en la tasa de crisis parciales complejas comparado con 23% de los pacientes tratados con placebo



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

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

El segundo estudio evaluó la capacidad de ácido valproico para reducir la incidencia de crisis parciales complejas (CPC) al ser administrado como droga antiepiléptica (AED) única. El estudio comparó la incidencia de CPC entre los pacientes randomizados ya sea a un brazo de tratamiento con dosis alta o uno con dosis baja. Los pacientes calificaban para ingresar a la fase comparativa randomizada de este estudio sólo si: 1) continuaban experimentando una o más CPC por cuatro semanas durante un período de 8 a 12 semanas de duración de monoterapia con dosis adecuadas de una AED (vale decir, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, o primidona); y 2) habían realizado una transición exitosa a través de un intervalo de dos semanas a ácido valproico. Los pacientes que ingresaron a la fase randomizada se les llevó a su dosis objetivo asignada, retirando gradualmente su AED concomitante, y seguidos por un intervalo de hasta 22 semanas. Sin embargo, menos del 50% de los pacientes randomizados completaron el estudio. En pacientes convertidos a monoterapia con ácido valproico, las concentraciones totales medias de valproato durante monoterapia fueron 71 y 123 mcg/mL, en los grupos de dosis baja y dosis alta, respectivamente.

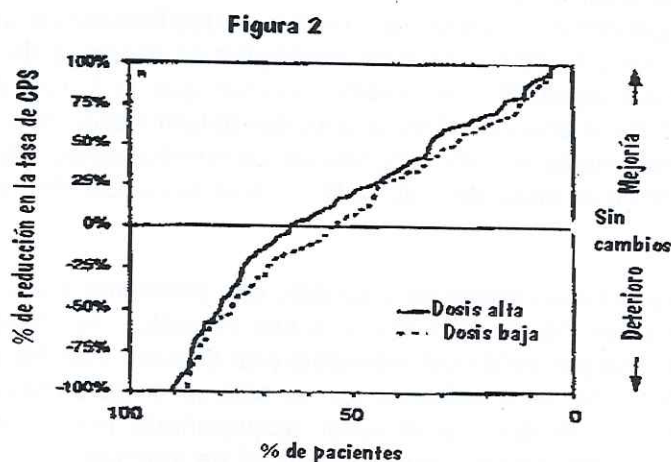
La tabla 6 presenta los hallazgos para todos los pacientes randomizados que tuvieron al menos una evaluación post-randomización.

Tabla 6			
Estudio de Monoterapia			
Incidencia Media de CPC durante 8 semanas			
Tratamiento	Número de Pacientes	Incidencia Basal	Incidencia en la Fase Randomizada
Ácido valproico en Dosis Alta	131	13.2	10.7*
Ácido valproico en Dosis Baja	134	14.2	13.8
* Reducción desde el estado basal estadística y significativamente mayor para la dosis alta que para la dosis baja con nivel $p \leq 0.05$			

La Figura 2 presenta la proporción de pacientes (eje X) cuya reducción porcentual desde el estado basal en las tasas de crisis parciales complejas fue al menos tan elevada como la indicada en el eje Y en el estudio de monoterapia. Una reducción positiva del porcentaje indica una mejoría (vale decir, una disminución en la frecuencia de crisis), mientras que una reducción negativa del porcentaje indica empeoramiento. Por lo tanto, en una imagen de este tipo, la curva para un tratamiento más efectivo está desviada hacia la izquierda de la curva para un tratamiento menos efectivo. Esta figura muestra que la proporción de pacientes que lograron cualquier nivel dado de reducción fue consistentemente más alta para ácido valproico en dosis alta que para ácido valproico en dosis baja. Por ejemplo, cuando se cambia desde monoterapia con carbamazepina, fenitoína, fenobarbital o primidona a monoterapia con ácido valproico en dosis alta, 63% de los pacientes no

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg (REG. ISP N° F-9184/16)
DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL (REG. ISP N° F-9185/16)

experimentaron cambios o una reducción en las tasas de crisis parciales complejas comparado con 54% de los pacientes que recibieron ácido valproico en dosis baja.



En un ensayo doble ciego, multicéntrico de valproato en pacientes ancianos con demencia (la edad media fue de 83 años), las dosis aumentaron en 125 mg / día a una dosis objetivo de 20 mg / kg / día. Una proporción significativamente mayor de pacientes con valproato tuvo somnolencia en comparación con el placebo, y aunque no fue estadísticamente significativa, hubo una mayor proporción de pacientes con deshidratación. Las discontinuaciones por somnolencia fueron también significativamente más altas que con placebo. En algunos pacientes con somnolencia (aproximadamente la mitad), hubo reducción de la ingesta nutricional y pérdida de peso asociada. Hubo una tendencia de los pacientes quienes experimentaron estos eventos de tener una concentración de albúmina inicial más baja, un clearance de valproato más bajo, y un BUN más alto.

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

Absorción/Biodisponibilidad

Dosis orales equivalentes de productos de ácido valproico (Valcote) y cápsulas de ácido valproico (Depakene) liberan cantidades equivalentes de ión valproato sistémicamente. Aunque la tasa de absorción de ión valproato puede variar con la formulación administrada (líquida, sólida, o espolvoreado), las condiciones de uso (por ejemplo, en ayunas o postprandial) y el método de administración (es decir, ya sea que los contenidos de la cápsula sean espolvoreados sobre los alimentos o que se ingiera la cápsula intacta), estas diferencias deben ser de importancia clínica menor bajo condiciones de estado estable inalcanzadas con el uso crónico en el tratamiento de **epilepsia**. Sin embargo, es posible que las diferencias entre los diferentes productos de valproato en T_{max} y C_{max} pudieran ser importantes al inicio del tratamiento. Por ejemplo, en estudios de dosis única, el efecto de la alimentación tuvo una mayor influencia sobre la tasa de absorción del comprimido

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg (REG. ISP N° F-9184/16)
DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL (REG. ISP N° F-9185/16)

(incremento en T_{max} de 4 a 8 horas) que sobre la absorción de las cápsulas sprinkle
(incremento en T_{max} de 3.3 a 4.8 horas.)

A pesar que la tasa de absorción desde el tracto gastrointestinal y la fluctuación en las concentraciones plasmáticas de valproato varían con el régimen de dosificación y formulación, es improbable que la eficacia de valproato como un anticonvulsivante de uso crónico se vea afectada. La experiencia utilizando regímenes de dosificación de una vez al día a cuatro veces al día, así como también estudios realizados en modelos de primates epilépticos sometidos a una tasa constante de infusión, indican que la biodisponibilidad sistémica diaria total (extensión de la absorción) es la principal determinante del control de las convulsiones y que las diferencias en las razones de concentraciones plasmáticas máxima a mínima entre las formulaciones de valproato no son consecuentes desde un punto de vista clínico práctico.

La administración conjunta de productos orales de valproato con alimentos y la sustitución entre las diferentes formulaciones de divalproato y ácido valproico no debe causar problemas clínicos en el manejo de pacientes con epilepsia (ver sección 4.2). No obstante, cualquier cambio en el régimen de administración, o la adición o discontinuación de medicamentos concomitantes normalmente debe estar acompañada por un monitoreo cercano del status clínico y de las concentraciones plasmáticas de valproato.

Distribución

Unión a Proteínas

La unión a proteínas plasmáticas de valproato es concentración dependiente y la fracción libre aumenta de aproximadamente 10% en 40 mcg/mL a 18,5% en 130 mcg/mL. La unión a proteínas de valproato se reduce en los ancianos, en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas, en pacientes con daño renal, y en la presencia de otras drogas (e.j., aspirina). Inversamente, el valproato puede desplazar ciertas drogas de su unión a proteínas (e.j., fenitoína, carbamazepina, warfarina, y tolbutamida) (ver sección 4.5 para información más detallada sobre las interacciones farmacocinéticas del valproato con otras drogas).

Distribución en el SNC

Las concentraciones de valproato en el líquido cefalorraquídeo (LCR) se aproximan a las concentraciones libres en el plasma (cerca del 10% de concentración total).

Transferencia placentaria (ver sección 4.6)

El valproato cruza la barrera placentaria en especies animales y en humanos:

- En especies animales, el valproato cruza la placenta, en un grado similar al de los humanos.
- En humanos, varias publicaciones evaluaron la concentración de valproato en el cordón umbilical de los recién nacidos en el momento del parto. La concentración sérica de valproato en el cordón umbilical, representa que en los fetos, fue similar o ligeramente superior a la de las madres.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg (REG. ISP N° F-9184/16)
DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL (REG. ISP N° F-9185/16)

Metabolismo

El valproato se metaboliza casi enteramente por el hígado. En pacientes adultos con monoterapia, 30 a 50% de una dosis administrada aparece en la orina como glucurónido conjugado. La β -oxidación mitocondrial es la otra vía metabólica importante, involucrando comúnmente a más del 40% de la dosis. Generalmente, menos de 15 a 20% de la dosis es eliminada por otros mecanismos oxidativos. Menos del 3% de una dosis administrada se excreta sin cambios en la orina.

La relación entre la dosis y la concentración total de valproato es no lineal, la concentración no aumenta proporcionalmente con la dosis, sino que aumenta en una extensión menor debido a la unión a proteínas plasmáticas saturables. La cinética de la droga libre es lineal.

Eliminación

El clearance plasmático medio y el volumen de distribución del valproato total son 0,56 L/hr/1.73 m² y 11 L/1.73 m², respectivamente. El clearance plasmático medio y el volumen de distribución para el valproato libre son de 4,6 L/hr/1.73 m² y 92 L/1.73 m². La vida media terminal media para la monoterapia con valproato varió entre 9 y 16 horas después de la administración de dosis orales de 250 a 1000 mg.

Los estimados citados aplican principalmente a pacientes que no están recibiendo drogas que afectan los sistemas hepáticos de metabolización enzimática. Por ejemplo, los pacientes que están recibiendo drogas antiepilépticas inductoras de enzimas (carbamazepina, fenitoína, y fenobarbital) eliminarán más rápidamente el valproato. Debido a estos cambios en el clearance de valproato, se debe intensificar el monitoreo de las concentraciones del antiepiléptico cada vez que se introducen o retiran antiepilépticos concomitantes.

Poblaciones especiales**Recién nacidos**

Los niños dentro de los primeros dos meses de vida tienen una capacidad notoriamente reducida para eliminar valproato en comparación con los niños de mayor edad y los adultos. Esto es resultado de un menor clearance (quizás debido a un retardo en el desarrollo de la glucuronosiltransferasa y otros sistemas enzimáticos involucrados en la eliminación de valproato) así como también un mayor volumen de distribución (debido en parte a una menor unión a proteínas plasmáticas). Por ejemplo, en un estudio, la vida media en niños menores de diez días de edad varió de 10 a 67 horas en comparación con un rango de 7 a 13 horas en niños mayores a los dos meses.

Ancianos

La capacidad de los pacientes ancianos (rango de edad: 68 a 89 años) para eliminar valproato ha mostrado ser reducida en comparación con los adultos más jóvenes (rango de edad: 22 a 26). El clearance intrínseco se reduce en 39%; la fracción libre de valproato se aumenta en 44%. Por consiguiente, la dosis inicial se debe reducir en los ancianos (ver sección 4.2).

Niños

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg (REG. ISP N° F-9184/16)
DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL (REG. ISP N° F-9185/16)

Los pacientes pediátricos (vale decir, entre los tres meses y diez años de edad) tienen clearances 50% más altos expresados sobre el peso (es decir, mL/min/kg) en comparación con adultos. Sobre los diez años de edad, los niños tienen parámetros farmacocinéticos que se aproximan a aquellos de los adultos.

Género

No se han observado diferencias en el clearance libre ajustado por área de superficie corporal entre sujetos masculinos y femeninos (4.8 ± 0.17 y 4.7 ± 0.07 L/hr por 1.73 m^2 , respectivamente).

Origen étnico

No se han estudiado los efectos del origen étnico sobre la cinética de valproato.

Enfermedad renal

Se ha reportado una leve reducción (27%) en el clearance de valproato libre en pacientes con insuficiencia renal (clearance de creatinina < 10 mL/minuto); sin embargo, la hemodiálisis típicamente reduce las concentraciones de valproato en alrededor de 20%. Por lo tanto, no parece ser necesario efectuar ajustes de dosificación en pacientes con insuficiencia renal. La unión a proteínas en estos pacientes se reduce substancialmente; por lo tanto, el monitoreo de las concentraciones totales puede llevar a error.

Enfermedad hepática

Ver sección 4.3 y sección 4.4 – Hepatotoxicidad).

La enfermedad hepática deteriora la capacidad para eliminar valproato. En un estudio, el clearance de valproato libre se redujo en 50% en siete pacientes con cirrosis y en 16% en cuatro pacientes con hepatitis aguda, comparado con seis sujetos sanos. En ese estudio, la vida media de valproato se incrementó desde 12 a 18 horas. La enfermedad hepática también se asocia con concentraciones disminuidas de albúmina y mayores fracciones libres (incremento de 2 a 2.6 veces) de valproato. Por consiguiente, el monitoreo de las concentraciones totales puede llevar a error dado que las concentraciones libres pueden estar substancialmente elevadas en pacientes con enfermedad hepática mientras que las concentraciones totales pueden parecer normales.

Niveles Plasmáticos y Efecto Clínico

La relación entre concentración plasmática y respuesta clínica no está bien documentada. Un factor contribuyente es la unión a proteínas no lineal, concentración-dependiente de valproato que afecta el clearance de la droga. Por lo tanto, el monitoreo de valproato sérico total no puede entregar un índice confiable de las especies bioactivas de valproato.

Por ejemplo, dado que la unión de valproato a las proteínas plasmáticas es concentración-dependiente, la fracción libre aumenta desde aproximadamente 10% en 40 mcg/mL a 18.5% en 130 mcg/mL. Fracciones libres más altas que lo esperado se presentan en los ancianos, en pacientes hiperlipidémicos y en pacientes con enfermedad hepática y renal.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg (REG. ISP N° F-9184/16)
DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL (REG. ISP N° F-9185/16)

Epilepsia

El rango terapéutico en epilepsia comúnmente se considera ser de 50 a 100 mcg/mL de valproato total, aunque algunos pacientes pueden ser controlados con concentraciones plasmáticas más bajas o más elevadas.

Dosis equivalentes de valproato de sodio y ácido valproico producen niveles equivalentes en plasma del ion valproato.

5.3 Datos preclínicos de Seguridad

Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad

Carcinogénesis

El ácido valproico se administró a ratas Sprague Dawley y ratones ICR (HA/ICR) en dosis de 80 y 170 mg/kg/día (aproximadamente 10 a 50% de la dosis diaria humana máxima en una base de mg/m²) durante dos años. Aunque se observaron una variedad de neoplasmas en ambas especies, los principales hallazgos fueron un incremento estadísticamente significativo en la incidencia de fibrosarcomas subcutáneos en las ratas macho que recibieron dosis alta de ácido valproico y una tendencia estadísticamente significativa dosis-relacionada de adenomas pulmonares benignos en ratas macho que recibieron ácido valproico. Se desconoce la significancia de estos hallazgos para seres humanos.

Mutagénesis

El valproato no fue mutagénico en un ensayo bacteriano *in vitro* (test de Ames), no produjo efectos letales dominantes en ratones, y no incrementó la frecuencia de aberración cromosómica en un estudio de citogenicidad *in vivo* en ratas. En un estudio de niños epilépticos que estaban recibiendo valproato se ha reportado una mayor frecuencia de intercambio de cromátidas hermanas (SCE= Sister Chromatic Exchange), pero esta asociación no se observó en otro estudio realizado en adultos. Existe alguna evidencia que las mayores frecuencias de SCE pueden estar asociadas con epilepsia. Se desconoce la significancia biológica de un incremento en la frecuencia de SCE.

Deterioro de la Fertilidad

Los estudios de toxicidad crónica en ratas y perros jóvenes y adultos demostraron una espermatogénesis disminuida y atrofia testicular a dosis orales de 400 mg/kg/día o más en ratas (aproximadamente equivalente a o superior a la dosis diaria humana máxima en una base de mg/m²) y 150 mg/kg/día o más en perros (aproximadamente 1.4 veces la dosis diaria humana máxima o más en una base de mg/m²). Los estudios de fertilidad del segmento I en ratas han mostrado que dosis orales de hasta 350 mg/kg/día (aproximadamente igual a la dosis diaria humana máxima en una base de mg/m²) durante 60 días no tuvieron efecto sobre la fertilidad.

6 DATOS FARMACEUTICOS

6.1 Lista de Excipientes

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg (REG. ISP N° F-9184/16)
DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL (REG. ISP N° F-9185/16)

Depakene 250 mg, cápsulas blandas:

~~Aceite de maíz, propilparabeno, metilparabeno, glicerina, dióxido de titanio, gelatina, colorante amarillo FD&C N°6.~~ De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro

Depakene 250mg/5mL jarabe:

~~Metilparabeno, propilparabeno, hidróxido de sodio, sacarosa, vainillina, solución de sorbitol, colorante rojo FD&C N° 40, sabor artificial a cereza, glicerina, agua purificada, e.e.~~ De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario

6.2 Incompatibilidades
No aplica

6.3 Vida útil

Depakene 250 mg, cápsulas blandas: ~~36~~ X meses Según lo aprobado en el registro sanitario.

Depakene 250mg/5mL, jarabe: ~~36~~ X meses Según lo aprobado en el registro sanitario.

6.4 Precauciones especiales de almacenaje

El almacenamiento recomendado de las cápsulas de Ácido Valproico es de 15 a 25°C (59 a 77°F).
Almacenar el jarabe a una temperatura bajo los 30° (86°F).

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL