

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg

Investigaciones	Común	Pérdida de peso, aumento de peso
	Poco común	Aumento de alanina aminotransferasa ¹ , aumento de aspartato aminotransferasa ¹ , aumento de creatinina sanguínea, disminución de folato sanguíneo, aumento de lactato deshidrogenasa ¹ , aumento de urea sanguínea, aumento de los niveles de medicamento, prueba anormal de la función hepática ¹ , Aumento de iodo unido a proteínas, Disminución de conteo de células blancas en sangre.
	Desconocida	Aumento de bilirrubina en sanguínea, Disminución de carnitina, Prueba anormal de la función tiroidea.
Trastorno del Sistema nervioso	Muy Común	Somnolencia, Tremor
	Común	Amnesia, Ataxia, Visión borrosa, Disgeusia, Dolor de cabeza, Nistagmo, Parestesia, Trastorno del habla
	Poco común	Afasia, Coordinación anormal, Disartria, Distonía, Encefalopatía ² , Hiperkinesia, Hiperreflexia, Hipertonía, Hipoestesia, Hiporeflexia, Convulsiones ³ , Estupor, Discinesia Tardía, Defecto del campo visual
	Desconocida	Asterixis, Atrofia cerebelosa 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
Trastornos auditivo y laberinto	Común	Tinnitus
	Poco común	Sordera ⁶ , Trastorno de la audición, Hiperacusia, Vértigo.
	Desconocida	Dolor de oreja.
Trastornos respiratorios, torácico y mediastino	Poco común	Tos, disnea, disfonía, epistaxis, epistaxis
	Desconocida	Efusión pleural
Trastorno Gastrointestinal	Muy común	Nausea ⁷
	Común	Dolor abdominal, constipación, diarrea, dispepsia ⁷ , flatulencia, vómito ⁷
	Poco común	Incontinencia anal, Trastorno ano-rectal, Mal aliento, Boca seca, Disfagia, Eructos, Sangrado gingival, Glositis, Hematemesis, Melena, Pancreatitis, Tenesmo rectal, Hipersecreción salival
	Desconocida	Alteración gingival, hipertrofia gingival, glándula parótida agranda
Trastorno renal y urinario	Poco común	Hematuria, Urgencia miccional, Poliakiuria, Incontinencia urinaria
	Desconocida	Enuresis, síndrome de Fanconi ⁹ , falla renal, nefritis tubulointersticial
Trastorno de la piel y	Común	Alopecia ¹⁰ , equimosis, prurito, rash

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

REF. MT1852917/22 REG.ISP NºF-9184/21

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg

tejidos	Poco común	Acné, Dermatitis exfoliativa, Piel seca, Eczema, Eritema nodoso, Hiperhidrosis, Trastorno de uñas, Petequias, Seborrea
	Desconocida	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
Trastorno musculoesquelético y del tejido conectivo	Poco común	Espasmo muscular, Contracción muscular, Debilidad muscular
	Desconocida	Disminución de la densidad ósea, dolor de hueso, Osteopenia, Osteoporosis, Rabdomiólisis, Lupus eritematoso sistémico
Trastornos endocrinos	Desconocida	Hiperandrogenismo ¹¹ , hipotiroidismo, inapropiada secreción de la hormona antidiurética.
Trastorno del metabolismo y nutrición	Común	Disminución del apetito, aumento del apetito
	Poco común	Hiperkalemia, hipernatremia, hipoglicemia, hiponatremia, hipoproteinemia
	Desconocida	Deficiencia de Biotina, Dislipidemia, Hiperamonemia, Hipocarnitinemia (ver secciones 4.3 y 4.4) , Resistencia a la Insulina, Obesidad
Neoplasmas benignos, maligno e inespecífico (incluyendo quistes y pólipos)	Poco común	Hemangioma e de piel
	Desconocida	Síndrome mielodisplásico
Trastorno vascular	Poco común	Hipotensión ortostática, Palidez, Trastorno vascular periférico, Vasodilatación
Trastorno general y condiciones en el sitio de administración	Muy común	Astenia
	Común	Alteración de la marcha, edema periférico
	Poco común	Dolor en el pecho, Resfriado, edema facial, inflamación del sitio de inyección ¹³ , dolor en el sitio de inyección ¹³ , reacción en el sitio de inyección ¹³ , Pirexia
	Desconocida	Hipotermia
Trastorno hepatobiliar	Desconocida	Hepatotoxicidad
Trastorno del sistema reproductivo y mamario	Poco común	Amenorrea, Dismenorrea, Disfunción eréctil, Menorragia, Desorden menstrual, Metrorragia, hemorragia vaginal
	Desconocida	Aumento de tamaño de la mama, galactorrea, infertilidad femenina ¹² , menstruación irregular, ovario poliquístico
Trastorno psiquiátrico	Común	Sueños anormales, Labilidad afectiva, Confusión, Depresión, Insomnio, Nerviosismo, Pensamiento anormal
	Poco común	Agitación, Ansiedad, Apatía, Catatonia, Delirio,

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg

		Euforia, Alucinación, Hostilidad, Trastorno de la personalidad
	Desconocida	Comportamiento anormal, Agresión, Angustia, Trastorno del aprendizaje, Trastorno psicótico
Trastorno cardíaco	Poco común	Bradicardia, Paro cardíaco, Falla cardíaca, Falla congestiva, Taquicardia
Trastorno ocular	Común	Ambliopía, Diplopía
	Poco Común	Cromatopsia, Ojo seco, Trastorno ocular, Dolor ocular, Trastorno del lagrimal, Miosis, Fotofobia, Discapacidad visual
Trastorno del sistema inmune	Desconocida	Reacción anafiláctica, Hipersensibilidad
Infecciones e infestaciones	Común	Infección
	Poco común	Bronquitis, Furúnculo, Gastroenteritis, Herpes simple, Influenza, Rinitis, Sinusitis
	Desconocida	Otitis media, Neumonía, Infección del tracto urinario
Injuria, envenenamiento y complicaciones de procedimiento	Común	Injuria

1 Puede reflejar potencia/mente 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. (ver sección 4.6)

13 ADRs específico para valproato inyectable

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

REF. MT1852917/22 REG.ISP N°F-9184/21

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg

Población pediátrica

El perfil de seguridad del valproato en la población pediátrica es comparable al de los adultos, pero algunas reacciones adversas son más graves o se observan principalmente en la población pediátrica. Existe un riesgo particular de daño hepático severo en infantes y niños pequeños, especialmente menores de tres años.

Los niños pequeños también tienen un riesgo particular de pancreatitis. Estos riesgos disminuyen con la edad.

Los trastornos psiquiátricos como la agresión, la agitación, la alteración de la atención, el comportamiento anormal, la hiperactividad psicomotora y el trastorno del aprendizaje se observan principalmente en la población pediátrica

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 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 caso de sobredosis de valproato que resulte en hiperamonemia, se puede administrar carnitina por vía intravenosa para intentar normalizar los niveles de amoníaco.

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.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg

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

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)**

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),

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

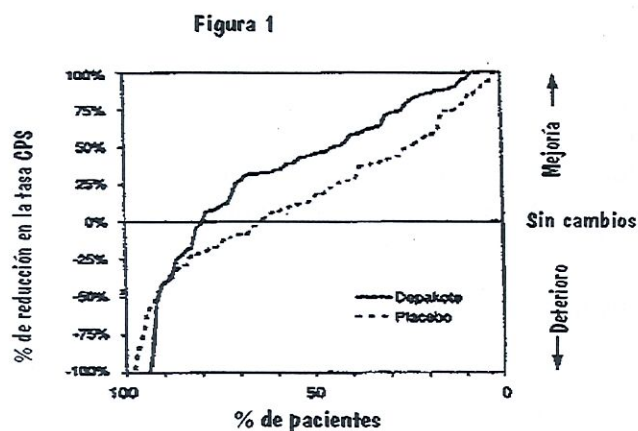
REF. MT1852917/22 REG.ISP N°F-9184/21

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg

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 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

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 ara la dosis baja con nivel o $p \leq 0.05$			

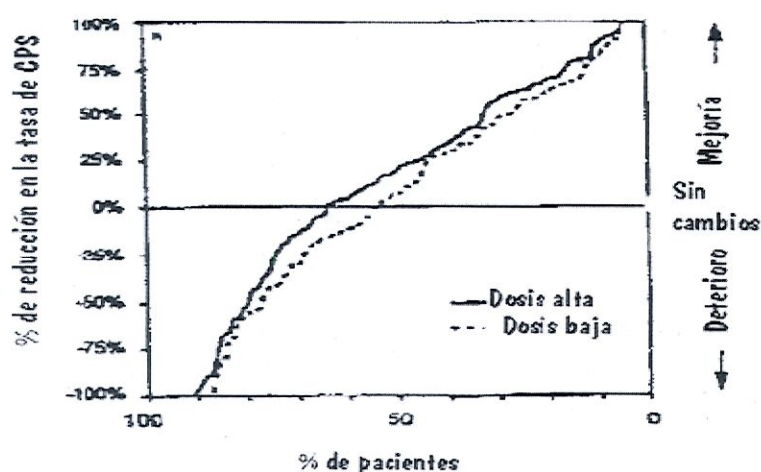
La Figura 2 presenta la proporción de pacientes (eje X) cuya reducción porcentual desde el estado basal en las tasas de crisis parciales complejas fue al menos tan elevada como la indicada en el eje Y en el estudio de monoterapia. Una reducción positiva del porcentaje indica una mejoría (vale decir, 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 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.

REF. MT1852917/22 REG.ISP N°F-9184/21

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg

Figura 2



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 (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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg**

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.

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.



REF. MT1852917/22 REG.ISP NºF-9184/21

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg

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

En recién nacidos y lactantes de hasta 2 meses de edad, el clearance de valproato disminuye en comparación con 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).

La experiencia Niños

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.

Por encima de los 10 años, los niños y adolescentes tienen clearance de valproato similares a las informadas en adultos.

Según la literatura publicada, en pacientes pediátricos menores de 10 años, el clearance sistémico de valproato varía con la edad. En niños de 2 a 10 años, el clearance de valproato es un 50% mayor que en los adultos.

Género

No se han observado diferencias en el clearance libre ajustado por área de superficie

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg

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 $< 10 \text{ mL/minuto}$); 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. **Para obtener más información, consulte la sección 4.2.**

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.

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.



REF. MT1852917/22 REG.ISP N°F-9184/21

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg

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.

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 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.

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

Se han demostrado efectos teratogénicos (malformaciones de múltiples sistemas de órganos) en ratones, ratas y conejos.

En la literatura publicada, se informaron anomalías de comportamiento en la descendencia de primera generación de ratones y ratas después de la exposición en el útero a dosis/exposiciones clínicamente relevantes de valproato.

En ratones, también se han observado cambios de comportamiento en la 2.^a y 3.^a generación, aunque menos pronunciados en la 3.^a generación, tras una exposición intrauterina aguda de la primera generación. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los humanos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg

Deterioro de la fertilidad

En estudios de toxicidad subcrónica/crónica, se notificó degeneración/atrofia testicular o anomalías en la espermatogénesis y una disminución del peso de los testículos en ratas y perros adultos después de la administración oral a partir de dosis de 1250 mg/kg/día y 150 mg/kg/día. respectivamente.

En un estudio de fertilidad en ratas, el valproato en dosis de hasta 350 mg/kg/día no alteró el desempeño reproductivo masculino.

En ratas jóvenes, únicamente se observó una disminución del peso de los testículos a dosis superiores a la dosis máxima tolerada (a partir de 240 mg/kg/día por vía intraperitoneal o intravenosa) y sin cambios histopatológicos asociados. No se observaron efectos sobre los órganos reproductores masculinos a las dosis toleradas (hasta 90 mg/kg/día). Se desconoce la relevancia de los hallazgos testiculares para la población pediátrica.

Sin embargo, la infertilidad masculina se ha identificado como un efecto no deseado en humanos (ver secciones 4.6 y 4.8).

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

REF. MT1852917/22 REG.ISP N°F-9184/21

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DEPAKENE CÁPSULAS BLANDAS 250 mg

6. DATOS FARMACEUTICOS

6.1 Lista de Excipientes

Depakene 250 mg. cápsulas blandas:

De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro

6.2 Incompatibilidades

No aplica

6.3 Vida útil

Depakene 250 mg. cápsulas blandas:

Según lo aprobado en el registro sanitario.

6.4 Precauciones especiales de almacenaje

Almacenar a no más de 25°C. Mantener fuera del alcance de los niños.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**