

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL

1. NOMBRE DEL PRODUCTO

Ácido Valproico, Cápsulas blandas
Ácido Valproico Jarabe

Nombre Comercial

Depakene

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Conforme a la última fórmula aprobada en el registro

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 250 mg, cápsulas blandas:

Metilparabeno (E218)

Propilparabeno (E216)

Depakene 50 mg/mL jarabe contiene:

Sucrosa

Propilparabeno E2016

Metilparabeno E218

Solución de sorbitol

Colorante FD&C rojo N°40

Para completa lista de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Depakene 250mg, cápsulas blandas:

Cada cápsula blanda contiene 250 mg de ácido valproico

Depakene 50 mg/mL, jarabe:

El jarabe contiene el equivalente a 250 mg de ácido valproico por cada 5 mL como sal de sodio.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS**4.1 Indicaciones Terapéuticas**

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

La ausencia simple se define como una muy breve obnubilación sensorial o pérdida de conciencia acompañada de ciertas descargas epilépticas generalizadas sin otros signos



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL**

clínicos detectables. La ausencia compleja es el término utilizado cuando también están presentes otros signos.

Ver sección 4.4 para las consideraciones relacionadas con disfunción hepática fatal.

4.2 Posología y Método de Administración

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

El ácido valproico está indicado como monoterapia y terapia adyuvante en crisis parciales complejas en pacientes adultos y pediátricos con una edad límite inferior de 10 años, y en crisis de ausencia simples y complejas. Puesto que la dosificación de ácido valproico se titula en forma ascendente, se pueden ver afectadas las concentraciones de fenobarbital, carbamazepina, y/o fenitoína (ver sección 4.5).

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.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL**

si existe una preocupación que es probable que se presenten crisis con una menor dosificación. La velocidad y duración de la discontinuación de la droga antiepiléptica concomitante puede presentar una amplia variación, y los pacientes se deben monitorear cercanamente durante este período por una mayor frecuencia de las crisis.

Terapia Adyuvante

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

En un estudio de terapia adyuvante para crisis parciales complejas en el cual los pacientes estaban recibiendo ya sea carbamazepina o fenitoína en adición a divalproato de sodio, no se requirieron ajustes de dosificación de carbamazepina o fenitoína (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.

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 ácido valproico 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.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL**

Tabla 1
Guía de Dosis Diaria Inicial

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

El inicio del uso de ácido valproico en las niñas, las adolescentes, mujeres en edad fértil y mujeres embarazadas debe ser supervisado por un médico especialista en el manejo de la epilepsia. El tratamiento debe ser iniciado solamente si otros tratamientos han sido ineficaces o no tolerados, el riesgo beneficio debería ser cuidadosamente considerado durante las revisiones regulares del tratamiento. Preferentemente el divalproato de sodio debe ser prescrito como monoterapia y la menor dosis efectiva, si es posible con formulaciones de liberación prolongada para evitar el pico alto de concentraciones plasmáticas. La dosis diaria debe ser dividida en al menos dos dosis.

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 Ancianos* y sección 5.1- *Pacientes Ancianos*).

Eventos Adversos relacionados con Dosis

La frecuencia de efectos adversos (especialmente elevación de las enzimas hepáticas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. La probabilidad de trombocitopenia parece aumentar significativamente a concentraciones de valproato total de ≥ 110 mcg/mL (mujeres) o ≥ 135 mcg/mL (hombres) (ver sección 4.4 - *Trombocitopenia*). El beneficio de un mejor efecto terapéutico con dosis más altas se debe contrapesar contra la posibilidad de una mayor incidencia de reacciones adversas.

Irritación gastrointestinal

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL****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 trastornos del ciclo de la urea conocido (ver sección 4.4 – *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**

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. La hepatotoxicidad seria o fatal puede estar precedida de síntomas inespecíficos tales como malestar, debilidad, letargo, edema facial, anorexia y vómitos. En pacientes con epilepsia, también se puede presentar una pérdida del control sobre las crisis. Los pacientes se deben monitorear de cerca por la aparición de estos síntomas. Las pruebas de función hepática se deben realizar antes de la terapia y durante intervalos frecuentes a continuación, especialmente durante los primeros seis meses. Sin embargo, los médicos no deben confiar únicamente en la bioquímica plasmática dado que estas pruebas pueden no ser anormales en todos los casos, sino que también deben considerar los resultados de una cuidadosa historia clínica y el examen físico. 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 JARABE 250 mg/5 mL**

epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal se reduce considerablemente en los grupos de pacientes progresivamente mayores.

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).

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 en niños menores de dos años en quienes se sospecha un trastorno relacionado a POLG (Ver sección 4.3).

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

Los trastornos asociados a POLG se deben sospechar en pacientes con historia familiar o síntomas sugerentes de un trastorno asociado a POLG, incluyendo, pero no limitado a, encefalopatía de causa no conocida, epilepsia refractaria (focal, mioclónica), estatus epiléptico al momento de su presentación, retraso del desarrollo, regresión psicomotora, neuropatía axonal sensoriomotora, miopatía cerebelar, ataxia, 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 valproato. Algunos de los casos se han descrito como hemorrágicos con 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. En estudios clínicos, se han descrito dos casos de pancreatitis sin etiología alternativa en 2416 pacientes, representando 1044 pacientes-años de experiencia. Se debe alertar a los pacientes y sus cuidadores que el dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia pueden ser síntomas de pancreatitis que requieren de rápida evaluación médica. Si se diagnostica pancreatitis, normalmente se debe discontinuar el valproato. El tratamiento alternativo para la condición médica subyacente se debe iniciar según indicación clínica.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL****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*).

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 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 suicidas, o pensamiento acerca de autoagresión. Conductas de preocupación se deben reportar inmediatamente al personal de salud.

Interacción con Antibióticos Carbapenem

Los antibióticos carbapenem (ertapenem, imipenem, meropenem) pueden reducir las concentraciones séricas de ácido valproico a niveles sub-terapéuticos, produciendo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL**

pérdida del control de las convulsiones. 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 de ácido valproico caen significativamente o se deteriora el control de las convulsiones (ver sección 4.5 – *Antibióticos Carbapenem*).

Somnolencia en Ancianos

En un estudio multicéntrico, doble ciego de valproato en pacientes ancianos con demencia (edad media = 83 años), las dosis se incrementaron en 125 mg/día a una dosis objetivo de 20 mg/kg/día. Una proporción significativamente mayor de pacientes con valproato presentó somnolencia en comparación con placebo, y aunque no fue estadísticamente significativa, se observó una mayor proporción de pacientes con deshidratación. Las discontinuaciones por somnolencia también fueron significativamente superiores a las observadas con placebo. En algunos pacientes con somnolencia (aproximadamente la mitad), se asoció con una menor ingesta alimenticia y pérdida de peso. Existió una tendencia entre los pacientes que experimentaron estos eventos a presentar una menor concentración basal de albúmina, menor clearance de valproato y un BUN más alto. En los pacientes mayores, la dosificación se debe incrementar más lentamente y con monitoreo regular de la ingesta de líquidos y alimentos, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. Se debe considerar reducciones de la dosis o discontinuación de valproato en pacientes con una menor ingesta de alimentos o líquidos y en pacientes con excesiva somnolencia (ver sección 4.2).

Trombocitopenia

La frecuencia de efectos adversos (especialmente niveles elevados de enzimas hepáticas y 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 50 mg/kg/día en promedio, presentaron al menos un valor de plaquetas $\leq 75 \times 10^9/L$. Aproximadamente la mitad de estos pacientes discontinuaron el tratamiento, retornando 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 tanto ser sopesado contra la posibilidad de una mayor incidencia de efectos adversos.

Las niñas, las 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 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL**

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

Disfunción hepática

Ver sección 4.3 y 4.4 - *Hepatotoxicidad*.

Hiperamonemia

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

También se debe considerar hiperamonemia en pacientes que se presentan con hipotermia (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 - *Trastornos del Ciclo de la Urea e Hiperamonemia y Encefalopatía Asociada con el Uso Concomitante de Topiramato*).

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.

Hiperamonemia y Encefalopatía asociada con el 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 si solas. Los síntomas clínicos de encefalopatía hiperamonémica a menudo incluyen alteraciones agudas en el nivel de conciencia y/o función cognoscitiva 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.

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 - *Trastornos del Ciclo de la Urea e Hiperamonemia*).

Hipotermia

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL

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 sección 4.4 – *Hiperamonemia y Encefalopatía Asociada con el Uso Concomitante de Topiramato e Hiperamonemia*). Se debe tener consideración para 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 utero* a valproato se ha reportado atrofia cerebral con varias formas de alteraciones neurológicas, incluyendo retraso del desarrollo y trastornos psicomotores (ver sección 4.6).

General

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. En un estudio clínico de divalproato de sodio como monoterapia en pacientes con epilepsia, 34/126 pacientes (27%) que recibieron aproximadamente 50 mg/kg/día en promedio, presentaron al menos un valor de plaquetas $\leq 75 \times 10^9/\text{L}$. Aproximadamente la mitad de estos pacientes discontinuaron el tratamiento, con retorno de los recuentos de plaquetas a los valores normales. En los pacientes restantes, los recuentos de plaquetas se normalizaron mientras continuaban el tratamiento. En este estudio, la probabilidad de trombocitopenia pareció aumentar significativamente a concentraciones totales de valproato de ≥ 110 mcg/mL (mujeres) o ≥ 135 mcg/mL (hombres). 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.

Dado que el valproato 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL**

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

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.

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.

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.

Dado que el ácido valproico puede producir depresión del SNC, especialmente al ser combinado con otro depresor del SNC (por ejemplo, el alcohol), se deberá recomendar a los pacientes que no realicen actividades riesgosas, tales como conducir un automóvil u operar máquinas peligrosas, hasta que se demuestre que no sufren de somnolencia con la droga.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL**

Puesto que el ácido valproico se ha asociado a ciertos tipos de defectos de nacimiento, 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 – *Uso en el Embarazo*).

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.

La toxicología básica y manifestaciones patológicas del divalproato de sodio 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.

Un estudio de pacientes ancianos con demencia reveló somnolencia relacionada con la droga y discontinuación debido a somnolencia (ver sección 4.4 – *Somnolencia en Ancianos*). 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).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL

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

Información relacionada con excipientes**Depakene, cápsulas blandas 250 mg:**

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

Depakene, Jarabe 250 mg / 5 mL:

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL

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 (ver sección 4.5 – *Interacciones con Antibióticos Carbapenem*).

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 protease tales como lopinavir, ritonavir disminuyen los niveles plasmáticos de valproato cuando son administrados conjuntamente.

Colestiramina – La colestiramina puede conducir a una disminución del nivel plasmático de valproato cuando son administradas conjuntamente.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL**

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.

Efectos del Valproato sobre otras Drogas

El 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 co-administración 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL

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 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL**

Los niveles de metabolitos de ácido valproico pueden estar incrementados en el caso de uso concomitante con fenitoína o fenobarbital. Por lo tanto, pacientes tratados con estas dos drogas deberían ser cuidadosamente monitoreados para signos y síntomas de hiperamonemia.

Primidona – La primidona es metabolizada en un barbiturato y por lo tanto, puede también estar involucrada en similar interacción con valproato que la mencionada 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

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 Acetazolamida - La administración concomitante de ácido valproico y topiramato o acetazolamida han sido asociadas con encefalopatías con o sin hiperamonemia. pacientes tratados con estas dos 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 – *Hipotermia e Hiperamonemia*).

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL**

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.

Olanzapina - El ácido valproico puede disminuir la concentración de olanzapina en plasma.

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, éste efecto es mayor en esta población.

Anticonceptivos orales esteroidales - La administración de una sola dosis de etinilestradiol (50 mcg)/levonorgestrel (250 mcg) a seis mujeres bajo terapia con valproato (200 mg dos veces al día) durante dos meses no reveló ninguna interacción farmacocinética.

4.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Ácido valproico no debe ser utilizado en niñas mujeres, mujeres adolescentes, mujeres en edad fértil y mujeres embarazadas a menos que otros tratamientos sean ineficaces o no tolerados.

Mujeres en edad fértil tienen que utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento. En mujeres que planean quedar embarazadas, todos los esfuerzos deben estar orientados a un tratamiento alternativo apropiado previo a la concepción, si es posible.

Riesgos relacionados al uso de valproato en Embarazo

Valproato como monoterapia y valproato como politerapia están asociados con resultados anormales en el embarazo. Datos disponibles sugieren que politerapias con antiepilépticos como el valproato 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 valproato 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL**

Datos disponibles muestra un incremento de incidencia de malformaciones menores y mayores. Los tipo más comunes de malformaciones incluyen defectos en el tubo neural, dimorfismo facial, labio leporino y paladar hendido, craneoestenosis, defectos cardiacos, renales y urogenitales, defectos de las extremidades (incluyendo aplasia bilateral del radio), y múltiples anomalías que involucran a varios sistemas del cuerpo.

Trastornos del desarrollo

Datos han evidenciado que la exposición in útero a valproato 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 valproato in útero muestran que hasta un 30-40% experimentan un retraso en su desarrollo temprano tales como caminar y hablar tardíamente, menores habilidades intelectuales, pobreza de habilidades en el lenguaje (hablar y entender) y problemas de memoria.

El cociente de inteligencia (IQ) medido en niños en edad escolar (6 años) con historia de exposición a valproato 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 valproato 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 valproato in útero tienen un mayor riesgo de trastornos del espectro autista (aproximadamente tres veces) y autismo infantil (aproximadamente 5 veces) comparado con la población general en estudio.

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

Las niñas, las adolescentes y las mujeres en edad fértil

- Si la mujer tiene plan de 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 estén embarazadas, la terapia con valproato debe ser reevaluada.
- En mujeres planeando quedar embarazada todos los esfuerzos deben estar dirigidos a cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción, si fuera posible.

La terapia con valproato no debe ser discontinuada sin una reevaluación de los riesgos y beneficios del tratamiento con valproato para el paciente por un médico con experiencia en el manejo de la epilepsia.

Si basado en una cuidadosa evaluación de los riesgos y beneficios el tratamiento con valproato es continuado durante el embarazo, es recomendable que:

- Usar la menor dosis efectiva y dividir la dosis diaria de valproato en muchas pequeñas dosis a ser tomadas durante el día. El uso de formulaciones de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL**

liberación prolongada puede ser preferible a otras formulaciones de tratamiento en orden de evitar concentraciones plasmáticas máximas elevadas.

- La administración de suplementos de folato antes del embarazo puede disminuir los riesgos de defectos en el tubo neural comunes en todos los embarazos. Sin embargo, la evidencia disponible no sugiere que esto previene los defectos de nacimiento o malformaciones debido a la exposición a valproato.
- Instituir monitoreo prenatal especializado en orden de detectar la posible ocurrencia del defecto del tubo neural u otras malformaciones.

Riesgo en el neonato

- Casos de síndrome hemorrágico han sido reportados muy raramente en neonatos cuyas madres han tomado valproato 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, éste 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 valproato durante el tercer trimestre de sus embarazos.
- Casos de hipotiroidismo han sido reportados en neonatos cuyas madres han tomado valproato durante su embarazo.
- Síndrome de abstinencia (tales como, en particular, agitación, irritabilidad, hiperexcitabilidad, nerviosismo, hiperquinesia, trastornos de la tonicidad, temblor, convulsiones y desórdenes alimenticios) pueden ocurrir en neonatos cuyas madres han tomado valproato durante el último trimestre de sus embarazos.

Lactancia

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

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

Fertilidad

Amenorrea, ovario poliquístico y aumento de los niveles de testosterona han sido reportados en mujeres usando valproato. La administración de valproato 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL**

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 Reacciones Adversas***Epilepsia******Crisis Parciales Complejas (CPC)***

Los datos descritos en la siguiente sección se obtuvieron del uso de comprimidos de Divalproato de Sodio.

Basado en un estudio controlado con placebo de terapia adyuvante para el tratamiento de crisis parciales complejas, el Divalproato de Sodio fue generalmente bien tolerado siendo la mayoría de los eventos adversos evaluados como leves a moderados en severidad. La intolerancia fue la razón principal para discontinuación en los pacientes tratados con Divalproato de Sodio (6%) comparado con 1% de los pacientes tratados con placebo.

La Tabla 2 lista los eventos adversos tratamiento emergentes que fueron reportados por $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con Divalproato de Sodio y para los cuales la incidencia fue mayor que en el grupo placebo, en el estudio controlado con placebo de terapia adyuvante para el tratamiento de crisis parciales complejas. Puesto que los pacientes también fueron tratados con otras drogas antiepilépticas, no es posible, en la mayoría de los casos, determinar si los siguientes eventos adversos pueden ser adscritos a Divalproato de Sodio solo, o a la combinación de Divalproato de Sodio y otras drogas antiepilépticas.

Tabla 2 Eventos Adversos Reportados por $\geq 5\%$ de los Pacientes Tratados con Divalproato de Sodio durante el Estudio Controlado con Placebo de Terapia Adyuvante para Crisis Parciales Complejas		
Sistema Corporal/Evento Adverso	Divalproato de Sodio (%) (n=77)	Placebo (%) (n=70)
Cuerpo como un Todo		
Cefalea	31	21
Astenia	27	7
Fiebre	6	4
Sistema Gastrointestinal		
Náuseas	48	14
Vómitos	27	7
Dolor abdominal	23	6
Diarrea	13	6
Anorexia	12	0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL

Dispepsia	8	4
Constipación	5	1
Sistema Nervioso		
Somnolencia	27	11
Temblor	25	6
Mareos	25	13
Diplopia	16	9
Ambliopia/Visión Borrosa	12	9
Ataxia	8	1
Nistagmus	8	1
Labilidad emocional	6	4
Pensamiento anormal	6	0
Amnesia	5	1
Sistema Respiratorio		
Síndrome gripal	12	9
Infección	12	6
Bronquitis	5	1
Rinitis	5	4
Otros		
Alopecia	6	1
Pérdida de peso	6	0

La Tabla 3 lista los eventos adversos tratamientos emergentes que fueron reportados por $\geq 5\%$ de los pacientes en el grupo de divalproato de sodio de dosis alta, y para los cuales la incidencia fue superior que en el grupo de dosis baja, en un estudio controlado de monoterapia con divalproato de sodio en el tratamiento de crisis parciales complejas. Dado que los pacientes estaban siendo retirados de otra droga antiepiléptica durante la primera parte del estudio, no es posible, en muchos casos, determinar si los siguientes eventos adversos pueden ser adscritos a Divalproato de Sodio solo, o a la combinación de Divalproato de Sodio y otras drogas antiepilépticas.

Tabla 3 Eventos Adversos Reportados por $\geq 5\%$ de los Pacientes en el Grupo de Dosis Alta en el Estudio Controlado de Monoterapia con Divalproato de Sodio para Crisis Parciales Complejas		
Sistema Corporal/Evento Adverso	Dosis alta (%) (n=131)	Dosis baja (%) (n=134)
Cuerpo como un Todo		
Astenia	21	10
Sistema Digestivo		
Náuseas	34	26
Diarrea	23	19
Vómitos	23	15
Dolor abdominal	12	9
Anorexia	11	4
Dispepsia	11	10

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL

Sistema Hemático/Linfático		
Trombocitopenia	24	1
Equimosis	5	4
Metabólico/Nutricional		
Aumento de peso	9	4
Edema periférico	8	3
Sistema Nervioso		
Temblor	57	19
Somnolencia	30	18
Mareos	18	13
Insomnio	15	9
Nerviosismo	11	7
Amnesia	7	4
Nistagmo	7	1
Depresión	5	4
Sistema Respiratorio		
Infección	20	13
Faringitis	8	2
Disnea	5	1
Piel y Apéndices		
Alopecia	24	13
Sentidos Especiales		
Ambliopía/Visión borrosa	8	4
Tinnitus	7	1
(1) Cefalea fue el único evento adverso que ocurrió en $\geq 5\%$ de los pacientes en el grupo de dosis alta y en una incidencia equivalente o superior en el grupo de dosis baja		

Los siguientes eventos adversos adicionales fueron reportados por más de 1% pero menos del 5% de los 358 pacientes tratados con divalproato de sodio en los estudios controlados de crisis parciales complejas:

Cuerpo como un Todo: Lumbago, dolor en el pecho, malestar.

Sistema Cardiovascular: Taquicardia, hipertensión, palpitaciones.

Sistema Digestivo: Aumento del apetito, flatulencia, hematemesis, eructos, pancreatitis, absceso periodontal.

Sistema Hemático y Linfático: Petequias.

Trastornos Metabólicos y Nutricionales: elevación del SGOT, elevación del SGPT.

Sistema Musculoesquelético: Mialgia, espasmo muscular, artralgia, calambres en las piernas, miastenia.

Sistema Nervioso: Ansiedad, confusión, marcha anormal, parestesias, hipertonía, incoordinación, sueños anormales, trastornos de la personalidad.

Sistema Respiratorio: Sinusitis, incremento en la tos, neumonía, epistaxis.

Piel y Apéndices: Rash, prurito, piel seca.

Sentidos Especiales: Perversión del gusto, visión anormal, sordera, otitis media.

Sistema Urogenital: Incontinencia urinaria, vaginitis, dismenorrea, amenorrea, frecuencia de la micción.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL****Otras poblaciones de pacientes**

Los eventos adversos que se han reportado, se listan a continuación por sistema corporal con todas las presentaciones de dosis de valproato de los estudios en epilepsia, reportes espontáneos, y otras fuentes.

Gastrointestinal

Los efectos adversos más comúnmente reportados al inicio de la terapia son náuseas, vómitos e indigestión. Estos efectos son generalmente transitorios y raramente requieren discontinuación de la terapia. Se han reportado diarrea, calambres abdominales, constipación y alteraciones gingivales (principalmente hiperplasia gingival). También se ha reportado tanto anorexia con cierta pérdida de peso como incremento en el apetito con aumento de peso. La administración de comprimidos con recubrimiento entérico de divalproato de sodio puede resultar en la reducción de los efectos colaterales gastrointestinales en algunos pacientes.

La obesidad ha sido también reportada en raros casos en el marco de la experiencia de post comercialización.

Efectos sobre el SNC

Se han observado efectos sedantes en pacientes que reciben valproato solo, pero esto sucede con mayor frecuencia en los pacientes que reciben terapia combinada. La sedación generalmente remite con la reducción de otros medicamentos antiepilépticos. Temblor (puede ser dosis-relacionado), alucinaciones, ataxia, cefalea, nistagmo, diplopia, asterixis, "manchas ante los ojos", disartria, mareos, confusión, hiperestesia, vértigo, falta de coordinación, alteraciones de la memoria, trastornos cognitivos y parkinsonismo han sido reportados con el uso de valproato. Casos raros de coma se han presentado en pacientes que reciben valproato solo o en conjunto con fenobarbital. En casos raros, se ha desarrollado encefalopatía con o sin fiebre poco después de la introducción de monoterapia con valproato sin evidencia de disfunción hepática o niveles inadecuadamente altos de valproato plasmático. Aunque se ha informado de recuperación después del retiro de la droga, han existido casos fatales en pacientes con encefalopatía hiperamonémica, particularmente en pacientes con trastornos del ciclo de la urea subyacentes (ver sección 4.4– *Trastornos del Ciclo de la Urea e Hiperamonemia y Encefalopatía asociada al Uso Concomitante de Topiramato e Hiperamonemia*), convulsiones agravadas (frecuencia: poco frecuentes) también han sido reportados en pacientes con epilepsia y tratados con monoterapia con valproato..

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 4.4). La atrofia cerebral observada en niños expuestos *in utero* a valproato condujo a variadas formas de eventos neurológicos, incluyendo retraso del desarrollo y trastornos psicomotores. Malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo han sido también reportados (ver sección 4.4).

Dermatológicos

Caída transitoria del cabello, alteraciones del cabello (textura anormal, cambios de color y crecimiento anormal del pelo), rash cutáneo, fotosensibilidad, prurito generalizado, eritema multiforme, y síndrome de Steven-Johnson. Se han reportado casos raros de necrolisis epidérmica tóxica incluyendo un caso fatal de un lactante de seis meses de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL**

edad que recibió valproato y numerosos otros medicamentos concomitantes. Un caso adicional de necrosis epidérmica tóxica que resultó en muerte fue reportado en un paciente de 35 años de edad con SIDA que recibía numerosos medicamentos concomitantes y con una historia de múltiples reacciones cutáneas a drogas. Se han reportado reacciones cutáneas serias con la administración concomitante de lamotrigina y valproato (ver sección 4.5 - *Lamotrigina*). Desórdenes de las uñas y el lecho ungueal han sido también reportados en el marco de la experiencia de post comercialización.

Psiquiátrico

Alteración emocional, depresión, psicosis, agresión, hiperactividad psicomotora, hostilidad, agitación, alteración de la atención, comportamiento anormal, trastorno de aprendizaje y deterioro del comportamiento.

Músculoesquelético

Debilidad.

Se han recibido reportes de disminución de la masa ósea, llevando potencialmente a osteoporosis y osteopenia, durante la terapia a largo plazo con medicamentos anticonvulsivantes, incluyendo valproato. Algunos estudios han indicado que el suplemento de calcio y de vitamina D puede ser beneficioso para los pacientes que están en terapia crónica con valproato.

Hematológico

Trombocitopenia e inhibición de la fase secundaria de la agregación plaquetaria se pueden reflejar en tiempos de sangrado alterados, petequias, moretones, formación de hematomas, epistaxis y hemorragia (ver sección 4.4 - *General* y sección 4.5 - *Warfarina*). Linfocitosis relativa, macrocitosis, hipofibrinogenemia, leucopenia, eosinofilia, anemia incluyendo macrocítica con o sin deficiencia de folato, supresión de la médula ósea, pancitopenia, anemia aplásica, agranulocitosis y porfiria intermitente aguda.

Hepático

Elevaciones menores de transaminasas (Ej. SGOT y SGPT) y LDH son frecuentes y parecen ser dosis-relacionadas. Ocasionalmente, los resultados de las pruebas de laboratorio también pueden incluir elevaciones en la bilirrubina sérica y cambios anormales en otros tests de función hepática. Estos resultados pueden reflejar hepatotoxicidad potencialmente seria (ver sección 4.4 - *Hepatotoxicidad*).

Endocrinológico

Menstruaciones irregulares, amenorrea secundaria, agrandamiento de las mamas, galactorrea, e inflamación de la glándula parótida, hiperandrogenismo (hirsutismo, virilización, acné, alopecia androgénica y/o aumento de los andrógenos). Test anormales de función tiroidea, incluyendo hipotiroidismo (ver sección 4.4 - *General*). Han existido raros reportes espontáneos de enfermedad de ovario poliquístico. No se ha establecido una relación de causa y efecto.

Pancreático

Pancreatitis aguda incluyendo casos fatales (ver sección 4.4 - *Pancreatitis*).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL

Metabólico

Hiperamonemia (ver sección 4.4 - *Hiperamonemia*), hiponatremia, y secreción inadecuada de ADH.

Han existido raros reportes de síndrome de Fanconi presentándose primordialmente en niños.

Se han reportado menores concentraciones de carnitina aunque se desconoce su relevancia clínica.

Se ha presentado hiperglicinemia (concentración elevada de la glicina plasmática) y ésta estuvo asociada con un resultado fatal en un paciente con hiperglicinemia no cetónica preexistente.

Resistencia a la insulina y dislipidemia han sido también reportados en el marco de la experiencia post-comercialización.

Genitourinario

Enuresis, insuficiencia renal, nefritis tubulointersticial e infección al tracto urinario.

Reproductivo

La infertilidad masculina incluyendo azoospermia, análisis de semen anormal, disminución del recuento de espermatozoides, morfología anormal de espermatozoides, aspermia y disminución de la motilidad han sido reportadas

Sentidos especiales

Se han reportado pérdida de la audición, ya sea reversible o irreversible; sin embargo, no se ha establecido una relación de causa y efecto. También se ha reportado dolor de oídos.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)

Síndrome mielodisplásico

Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos

Derrame pleural

Otros

Reacción alérgica, anafilaxis, edema de las extremidades, lupus eritematoso, rabdomiolisis, déficit de biotina/déficit de biotinidasa, dolor óseo, aumento de la tos, neumonía, otitis media, bradicardia, vasculitis cutánea, fiebre e hipotermia.

Manía

Aún cuando no se ha evaluado el ácido valproico en cuanto a seguridad y eficacia en el tratamiento de episodios maníacos asociados con trastorno bipolar, los siguientes eventos adversos no listados anteriormente fueron reportados por 1% o más de los pacientes de dos estudios clínicos placebo controlados con comprimidos de divalproato de sodio.

Cuerpo como un Todo: Resfriado, dolor de cuello, rigidez de cuello.

Sistema Cardiovascular: Hipotensión, hipotensión postural, vasodilatación.

Sistema Digestivo: Incontinencia fecal, gastroenteritis, glositis

Sistema Músculo Esquelético: Artrosis.

Sistema Nervioso: Agitación, reacción catatónica, hipokinesia, reflejos aumentados, diskinesia tardía, vértigo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL**

Piel y Apéndices: Furunculosis, rash maculopapular, seborrea.

Sentidos Especiales: Conjuntivitis, ojos secos, dolor de ojos.

Sistema Urogenital: Disuria.

Migraña

Aunque no se ha evaluado el ácido valproico en cuanto a seguridad y eficacia en el tratamiento de profilaxis de cefalea tipo migraña, los siguientes eventos adversos no listados anteriormente se reportaron en 1% o más de los pacientes de dos estudios clínicos placebo controlados con divalproato de sodio comprimidos.

Cuerpo como un Todo: Edema facial.

Sistema Digestivo: Boca seca, estomatitis.

Sistema Urogenital: Cistitis, metrorragia y hemorragia vaginal

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 Sobredosificación

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 FARMACOLOGICAS**5.1 Propiedades Farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Drogas anticonvulsivantes y estabilizadores del ánimo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL**

Código ATC: N03AG01

El ácido valproico es un ácido carboxílico. Otros nombres químicos para este compuesto son 2- ácido propilpentanoico 2- ácido propilvalérico y ácido n-dipropilacético. El ácido valproico (pK_a 4,8) es un líquido incoloro con un olor característico. Es levemente soluble en agua (1,3 mg/mL) y muy soluble en solventes orgánicos. Su fórmula empírica es $C_8H_{16}O_2$ y tiene un peso molecular de 144.

Mecanismo de acción y propiedades farmacodin

El ácido valproico se disocia a ión valproato en el tracto gastrointestinal. Los mecanismos mediante los cuales el valproato ejerce sus efectos antiepilépticos no se han establecido. Se ha sugerido que su actividad en la epilepsia está relacionada con aumento de las concentraciones cerebrales del ácido gama-aminobutírico (GABA).

Descripción de estudios clínicos***Epilepsia******Crisis Parciales Complejas (CPC)***

Los estudios descritos en la siguiente sección se realizaron utilizando comprimidos de Divalproato de Sodio.

La eficacia de divalproato de sodio 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.

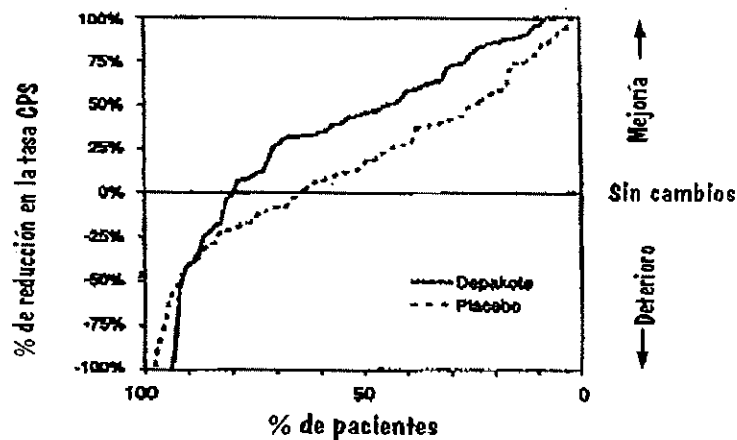
En un estudio multiclinico, controlado con placebo, que utilizó un diseño aditivo (terapia adyuvante), 144 pacientes que continuaron experimentando ocho o más crisis parciales complejas (CPC) por ocho semanas durante un período de ocho semanas de monoterapia con dosis de ya sea carbamazepina o fenitoína suficientes para asegurar concentraciones plasmáticas dentro del "rango terapéutico" fueron randomizados para recibir, además de su droga antiepiléptica original (AED), ya sea divalproato de sodio o placebo. Los pacientes randomizados fueron seguidos por un total de 16 semanas. La tabla 4 presenta los hallazgos.

Tabla 4 Estudio Terapia Adyuvante Incidencia Media de CPC durante 8 semanas			
Terapia Aditiva	Número de Pacientes	Incidencia Basal	Incidencia Experimental
Divalproato de Sodio	75	16.0	8.9*
Placebo	69	14.5	11.5
* Reducción desde el estado basal significativa y estadísticamente mayor para divalproato de sodio 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL**

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 divalproato de sodio que para placebo. Por ejemplo, 45% de los pacientes tratados con divalproato de sodio tuvo una reducción $\geq 50\%$ en la tasa de crisis parciales complejas comparadas con 23% de los pacientes tratados con placebo.

Figura 1

El segundo estudio evaluó la capacidad de divalproato de sodio 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 divalproato de sodio. 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 divalproato de sodio, 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 5 presenta los hallazgos para todos los pacientes randomizados que tuvieron al menos una evaluación post-randomización.

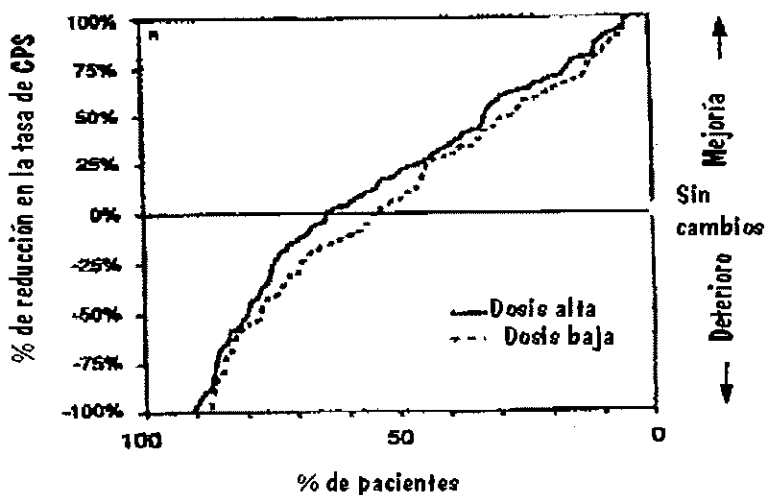
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL

Tabla 5 Estudio de Monoterapia Incidencia Media de CPC durante 8 semanas			
Tratamiento	Número de Pacientes	Incidencia Basal	Incidencia en la Fase Randomizada
Divalproato de Sodio en Dosis Alta	131	13.2	10.7*
Divalproato de Sodio 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 divalproato de sodio en dosis alta que para divalproato de sodio en dosis baja. Por ejemplo, cuando se cambia desde monoterapia con carbamazepina, fenitoína, fenobarbital o primidona a monoterapia con divalproato de sodio 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 divalproato de sodio en dosis baja.

Figura 2



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL

5.2 Propiedades farmacocinéticas**Absorción/Biodisponibilidad**

Dosis orales equivalentes de productos de divalproato de sodio (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 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 de sodio 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).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL****Distribución en el Sistema Nervioso Central**

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

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).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL

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. 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.

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL****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 FARMACÉUTICOS**6.1 Lista de Excipientes, conforme a la última fórmula aprobada en el registro****Depakene 250 mg, cápsulas blandas:**

Aceite de maíz, propilparabeno, metilparabeno, glicerina, dióxido de titanio, gelatina, colorante amarillo FD&C N°6..

Depakene 50mg/mL, jarabe:

Metilparabeno, propilparabeno, hidróxido de sodio, sacarosa, vainillina, solución de sorbitol, colorante rojo FD&C N° 40, sabor artificial a cereza, glicerina, agua purificada, c.s.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DEPAKENE JARABE 250 mg/5 mL

6.2 Incompatibilidades

N/A

6.3 Vida útil

Depakene 250 mg, cápsulas blandas: 36 meses

Depakene 50mg/mL, jarabe: 36 meses

6.4 Preacuciones especiales de almacenamiento

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

SOLID1000608591
SOLID1000611223
SOLID1000613430

