• Si una mujer planea un embarazo o queda embarazada, la terapia con Valproato debe ser detenida.
• En las mujeres que planean quedar embarazadas deben hacerse todos los esfuerzos para cambiar al
tratamiento adecuado alternativo antes de la concepción, si es posible.
Clare and a decrease and an experience part to be described as a subsect of the second and a subsect of the second

atamiento con Divalproato de sodio/Valproato/Acido Valproico y considerar opciones de tratamiento atamientos. So despite acordo del sociona puesto, con del partico del posibile para cuan vivo, con del partico del posibile para cuan vivo, con del partico del posibile para cuan vivo, con del partico del propiedo antes de la superior a partes de que es superior del procurso de produciona del produciono d /alproato/Acido Valproico para los embriones para apoyar su toma de decisiones informada con respecto

r la plannicación familial. Para la/s) indicación/es) de manía y profilavis de la migraña, si una mujer planea quedar embarazada. oreferiblemente un especialista con experiencia en el manejo de la manía o la profilaxis de la migraña deb ser consultado y debe discontinuarse el tratamiento con Divalproato de sodio/Valproato/Acido Valproico y : es necesario cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción y antes de la suspensión de la

rofilaxis de las crisis de migraña están contraindicados para su uso durante el embarazo. Divalproato de codio/Valoroato/Acido Valoroico como tratamiento para la enilensia están contraindicados en el embarazo nos que no hava un tratamiento alternativo adecuado Méase secciones de Contraindicaciones

ante el embarazo, las convulsiones tónico-clónicas maternas y el estado epiléptico con bipoxía, puede unante un misea act, als citat distinctiones unit para la unante mais y en estado e pilippino d'un impose, pueue ontre de la companie de la en circunstancias excepcionales una mujer embarazada debe recibir Divalproato de sodio/Valproato/Acido

Use la dosis efectiva más baja y divida la dosis diaria de Divalproato de sodio/Valproato/Acido Valproico en varias dosis pequeñas para tomar durante todo el día. El uso de una formulación de liberación prolo puede ser preferible a otras formulaciones de tratamiento para evitar el pico alto de concentraciones

Todas las pacientes con Divalproato de sodio/Valproato/Acido Valproico expuestas al embarazo deben rar una monitorización prenatal especializada para detectar la posible aparición de defectos en el tubo Riesgo en el recién nacido:

e ha informado y puede ser fatal. Sin embargo, este síndrome se debe distinguir de la disminución de laquetas, los niveles plasmáticos de fibrinógeno, las pruebas de la coagulación y factores de la coagulación eben ser investigados en los recién nacidos. e han informado casos de hipoglucemia en los recién nacidos cuyas madres han tomado Valproato durante

han comunicado muy raramente casos de síndrome hemorránico en los recién nacidos cuyas madre

Se han informado casos de hipotiroidismo en los recién nacidos cuyas madres han tomado Valproato durant

índrome de abstinencia (tales como en narticular anitación irritabilidad hinerevoltabilidad nervinsismo hiperquinesia, trastornos de la tonicidad, temblor, convulsiones y trastornos de la alimentación) pueden ocurrir en los recién nacidos cuyas madres han tomado Valproato durante el último trimestre de su embar: actancia materna: El Valoroato se excreta en la leche humana con una concentración que varía de 1% a 1

Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con Divalproa! de sodio teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la m Fertilidad: Se ha informado de amenorrea, ovario poliquístico y el aumento de los niveles de testosterona e nombres. Los informes de casos indican que las disfunciones de la fertilidad son reversibles tras la interrupci

nilensia - Crisis narciales compleias (CPC): Los datos siguientes fueron obtenidos usando comprimidos priepara l'orisis partiales compensa (et v). Los vales argioriteres tretorir obtenibos usanono compinimos de Divalproato de sodie. Basado en un estudio controlado con placebo de terapéutica coadyvante para el ratamiento de crisis parciales complejas, fue generalmente bien tolerado y la mayoría de los efectos adve ueron de leves a moderados en severidad. La intolerancia fue la razón principal de interrunción en los

1 enumera los efectos adversos emergentes del tratamiento informados por >5% de los pacientes tratados invaginciar de soute, con trais interienta inspir que en el gipto de placetor, con trais en estaban siendo tratados con otras drogas antiepilépticas, no es le determinar, en la mayoría de los casos, si los siguientes efectos adversos se debieron al Divalproato de

Sistema corporal

		(11-11)	(11-70)
General	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
	Dispepsia	8	4
	Constipación	5	1
Sistema nervioso	Somnolencia	27	11
	Temblor	25	6
	Mareos	25	13
	Diplopía	16	9
	Ambliopía/Visión borrosa	12	9
	Ataxia	8	1
	Nistagmus	8	1
	Labilidad emocional	6	4
	Pensamientos anormales	6	0
	Amnesia	5	1
Sistema respiratorio	Síndrome gripal	12	9
	Infección	12	6
	Bronquitis	5	1
	Bronquitis	5	1

a Tabla 2 muestra los efectos adversos emergentes del tratamiento informados por >5% de los pacientes en La tauta 2 intesta de retous autresas enlegientes de tradamento minimatos por 270 de los patentes en el grupo de Divalpirotato de sodio a altas dosis y con una incidencia mayor que en el grupo de dosis bajas, en un estudio controlado de monoterapia con Divalprotato de sodio para el tratamiento de crisis parciales complejas. Dado que a los pacientes se les estaba discontinuando otra droga antiepiléptica durante la primera fase del estudio, no es posible determinar si los siguientes efectos adversos son atribuibles sólo al Divalprotato de sodio

o a la combinación con otras drogas antiepilépticas.

Pérdida de peso

Episodio	Sistema corporal	Dosis Alta (%) (n=131)	Dosis Baja (% (n=134)
Generales	Astenia	21	10
Sistema digestivo	Náuseas	34	26
	Diarrea	23	19
	Vómitos	23	15
	Dolor abdominal	12	9
	Anorexia	11	4
	Dispepsia	11	10
Sistema hemolinfático	Trombocitopenia	24	1
	Equimosis	5	4
Metabólico/nutricional	Aumento de peso Edema periférico	9 8	4 3
Sistema nervioso	Temblor	57	19
	Somnolencia	30	18
	Mareos	18	13
	Insomnio	15	9

sodio solamente o a la combinación con otras drogas antiepilépticas.

lurante un estudio controlado con placebo de terapia coadyuvante para crisis parciales complejas

Divalproato Sódico (%) Placebo (%) Sentidos especiales La cefalea fue el único efecto adverso manifestado en >5% de los pacientes tratados con dosis altas y con una incidencia avor o loual que en el grupo de dosis balas. os siguientes efectos adversos adicionales fueron informados por más del 1% pero menos del 5% de los

8 pacientes tratados con Divalproato de sodio en los estudios controlados de CPC Generales: Dorsalgia, dolor de pecho, malestar. Sistema cardiovascular: Taquicardia, hipertensión, palpitaciones.

Sistema digestivo: Aumento del apetito, flatulencia, hematemesis, eructos, pancreatitis, absceso periodontal. astornos metabolicos/nutricionales: Aumenito de 160 y 16F. istema musculoesquelético: Mialgia, espasmos, artralgia, calambres en las piernas, miastenia. stema pervioso: Ansiedad, confusión, marcha anormal, parestesia, hipertonía, incoordinación, anomalías del

 Sitema respiratorio. Sindistis, del informentada, neuriforia, epistaxis.
 Piel y fareras: Erupción, prurito, piel seca.
 Sentidos especiales: Alteración del gusto, visión anormal, sordera, otitis media. Sistema urogenital: Incontinencia urinaria, vaginitis, dismenorrea, amenorrea, poliaguiuria,

 Sistema nervioso central: Se han reportado trastornos extrapiramidales. espontáneos y otras fuentes, se describen a continuación por sistema corporal. Encefalopatía en ausencia de iveles elevados de amonio ha sido reportado en datos de nostmarketino

stema gastrointestinal: Los efectos adversos informados más frecuentemente en la iniciación del tratamiento on náuseas, vómitos e indigestión, Dichos efectos son transitorios y raramente requieren discontinuación de apéutica. Se ha informado diarrea, calambres abdominales, constinación y trastornos gingivales (principalmente ento de peso. La administración de Divalproato de sodio con capa entérica puede provocar una reducción obesidad ha sido también reportada en raras ocasiones en el marco de la experiencia postcomercializació

tiema nervioso central: Se observaron efectos sedantes en pacientes que recibian Valproato sotio, aunque con la a guy frecuencia en pacientes que recibian terapéutica combinada. La serdación habitualmente desaparece con la a guy frecuencia en medicación antiepiléptica. Se ha observado temblor (posiblemente relacionado con la dosis), inaciones, ataxia, cefalea, nistagmo, diplonía, asterixis, "manchas delante de los gios", disartria, mareos, nfusión hinoestesia vértino incoordinación deterioro de la memoria trastornos comitivos trastornos imediatamente después de instituir la monoterapia con Valproato, sin evidencia de disfunción hepática o niveles lasmáticos inadecuadamente altos. Aunque se ha informado de recuperación luego de la discontinuación de la

roga, se registador casos tatates en pacientes con encerangada inperanioniente, particularmente en pacie no trastornos subyacentes del ciclo de la urea (Ver Advertencias - Trastornos del ciclo de la urea y Precaucior demás, ha habido reportes de encefalopatía en ausencia de niveles elevados de amonio. Ha habido reportes de postmarketino de atrofia cerebral y cerebelosa reversible e irreversible, asociada temporalmente con el uso e Valoroato. En algunos casos los pacientes se recuperaron con secuelas permanentes (Ver Advertencias The Percauciones | Airplina carbon bis parameter | Herpercauciones lermatológicos: Se ha observado un aumento transitorio en la pérdida del cabello, desórdenes del cabello (tales omo textura anormal del pelo, cambios en el color, crecimiento anormal), erupción cutánea, fotosensibilidad.

como extuda aliminar del peio, vanimos en el color, decalmente aliminar, elepción cualmes, invoseriasimos, prurito generalizado, eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson. Se han reportado casos aislados de necrólisis epidérmica tóxica, incluyendo un caso fatal en un lactante de 6 meses al que se le administraba alproato y otras medicaciones concomitantes. También se ha informado de otro caso fatal de necrólisis pidérmica tóxica, en un paciente de 35 años de edad con SIDA, que recibía muchas medicaciones

han informado reacciones cutáneas serias con la coadministración de Lamotrigina y Valproato (Ver

Han sido reportados alteraciones de las uñas y del lecho unqueal en el marco de la experiencia.

practividad psicomotora, hostilidad, agitación, alteración en la atención, comportamiento anormal, trastornos en el aprendizaje y deterioro del comportamiento.

uelético: Debilidad. Se han recibido informes de disminución de la masa ósea, potencialment alproato. Algunos estudios han indicado que el aporte suplementario de calcio y vitamina D puede ser beneficioso para los pacientes que se encuentran en tratamiento crónico con Valproato.

a alteración del tiempo de sangría, petequias, equimosis, formación de hematomas, epistaxis y hemorrag r Precauciones - Generales e Interacciones Medicamentosas). Se han observado casos de linfocitosis relativa, crocitosis, hipofibrinogenemia, leucopenia, eosinofilia, anemia, incluyendo la forma macrocítica con o sin eficiencia de folatos, supresión de la médula ósea, pancitopenia, anemia aplástica, agranulocitosis y porfiria

que parecen ser dosis-dependientes. A veces los resultados de las pruebas de laboratorio la bilirrubina sérica y alteraciones en otras pruebas de la función hepática. Estos resultados pueden ser reflejo

Endócrinos: Menstruación irregular, amenorrea secundaria, hipertrofia mamaria, galactorrea y tumefacción de la indula partidida, galactorrea e hiperandrogenismo, impentidia meninana, gaesobrier y turinescooli de se un del partidida, galactorrea e hiperandrogenismo (insultismo, vitilismo, aciele, alopecia con patrión masculino y de drógenos aumentados). Pruebas anormales de la función tiroldea incluyendo hipotiroidismo (Ver Precauciones). Han informado casos sialsados de entermedad ovárica poliquisitica. No se ha estabelecido una relacción

Genitourinarios: Enuresis, falla renal, nefritis túbuloinstersticial e infección del tracto urogenital. centidos especiales: Pérdida de la audición, reversible e irreversible; sin embargo, no se pudo establecer una

rastornos respiratorios, torácico y mediastínicos: Derrame pleural. ros: Se ha informado reacción alérgica, anafilaxis, edema de las extremidades, lupus eritematoso, rabdomiólis

Manía: Aunque la seguridad y eficacia del Acido Valoroico en el tratamiento de enisodios maníacos asoci

Generales: Escalofríos, dolor de cuello y rigidez de cuello Sistema cardiovascular: Hipotensión, hipotensión postural, vasodilatación,

a nervioso: Agitación, reacción catatónica, hipoquinesia, hiperreflexia, discinesia tardía, vértigo.

Sentidos especiales: Conjuntivitis, sequedad ocular, dolor ocular.

versas después de la aduntización del niedicialmento. Permite en monitoreo continuo de la relación demento, sgo del medicamento. Se les pide a los profesionales de la salud a reportar cualquier sospecha de reacción versa a través del sistema de presentación de informes nacionales. Información nara los nacientes: Los nacientes v/o sus tutores deberán ser advertidos de que el dolor abdominal

del SNC, especialmente cuando se lo combina con otros depresores del mismo (por ejemplo; alcohol), se

porque contiene información importante para usted.

de haber descartado el embarazo. Consulte con su médico.

Hepáticos: Es frecuente observar mínimas elevaciones de las transaminasas (por ejemplo TGO y TGP) y de la LDH,

Pancreáticos: Pancreatitis aguda incluyendo casos fatales (Ver Advertencias) Metabólicos: Hiperamoniemia (Ver Precauciones), hiponatremia y secreción inadecuada de la hormo antidiurética. Se han registrado casos raros de síndrome de Fançoni, principalmente en niños. Se ha informado perglicinemia (concentración plasmática elevada de glicina), la que fue asociada con la muerte de un paciente

Neonlasias benignas, malignas e inespecíficas (incluvendo quistes y pólipos): Síndrome mielodisplásico.

mados por el 1% ó más de los pacientes tratados con Divalproato de sodio en dos estudios clínicos

han sido evaluadas, los siguientes efectos adversos, no mencionados más arriba, han sido informados por el 1 más de los pacientes tratados con Divalproato de sodio en dos estudios clínicos controlados con placebo

Informes/Reportes de reacciones adversas sospechadas: Es importante el reporte de sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite el monitoreo continuo de la relación beneficio/

las náusesa, los vómitos y/o la anorexia pueden ser sintomas de pancreatitis que requieren evaluación clín inmediata. Los pacientes y/o sus tutores deberán ser informados de los signos y síntomas asociados con la encefalopatía hiperamoniémica (Ver Precauciones - Hiperamoniemia) y deberán a su vez, informar al médico ns nacientes evitar actividades riesnosas, tales como conducir automóviles u onerar

riesgos asociados con el uso del Acido Valproico durante el embarazo (Ver Advertencias). e recuperaron de niveles de Valproato de hasta 2120 mcg/ml. La presencia de contenido de sodio en iciones de Valoroato quede dar lugar a hipernatremia cuando se toman en sobredosis

erales de apovo prestando particular atención al mantenimiento de una adecuada diuresis. La Naloxona pued s efectos depresores de la sobredosis de Valproato sobre el SNC. Debido a que la Naloxona teóricamer bién podría revertir los efectos antiepilépticos del Valproato, deberá emplearse con precaución en pacientes

la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse las 24 horas fa en Argentina con los Centros douteus en facilitat de la composition de Centrol Control de la Centrol Solida (Centrol Control de Centrol Cen

I de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Tel. (011) 4300-2115 Sanatorio de Niños, Rosario, Tel. (0341) 448-0202, Como opción, otros Centros de Toxicología.

FPAKFNF Cánsulas: Frivases conteniendo 25, 50, 100, 500 y 1000 cápsulas (Lista Nº 5681). ME Jarabe: Envases conteniendo 120, 240 y 500 ml (Lista Nº 5682).

charadita (5 ml) contiene el equivalente de 250 mg de Acido Valproico como su sal sódica. Conservación: Almacenar las cápsulas de DEPAKENE a una temperatura entre 15 y 25°C y el jarabe DEPAKENE

Lea toda la Información para el paciente detenidamente antes de empezar a usar este medicamento,

ne alguna duda, consulte con su médico.
medicamento se ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque presenten los mismos

tomas de enfermedad, ya que puede perjudicarles. orme a su médico si experimenta cualquier efecto adverso mencionado o no en esta información para

. Qué es DEPAKENE Acido Valproico Cápsulas y Jarabe y para que se Utiliza: Es un medicamento ticonvulsivante y está indicado como tratamiento único y combinado en pacientes con crisis parciales mplejas que ocurran aisladas o asociadas con otro tipo de crisis. El Acido Valproico está indicado como generalizadas sin otros signos clínicos detectables. Se emplea el término de ausencia compleia cuando también

2. Qué Necesita Saber antes de Recibir Tratamiento con DEPAKENE Acido Valproico Cápsulas y Jarabe: No debe recibir DEPAKENE Acido Valproico cápsulas v iarabe si:

ha padecido previamente cualquier enfermedad del hígado. Si alguno de sus parientes próximos tiene antecedentes de enfermedad del hígado (hepatitis) grave.

unexamiente a acumenta de bet revier. La posate que necesita transcenteza dossi se mientamiento di uni pieden necesitar tomar medicamentos distintos. Su médico o farmacéutico le aconsejará. Informe a su médico o enfermera si está utilizando alguno de los medicamentos siguientes: agentes carbapenems (antibióticos usados para el tratamiento de infecciones bacterianas). La combinación de Acido Valproico y antibióticos del grupo de los carbapenems debe evitarse porque disminuye el efecto del Valproato Sódico. historia de algún familiar fallecido por alteración de la función del hígado durante el tratamiento Otras interacciones: La administración conjunta de DEPAKENE con Topiramato se ha asociado con encefalonal Si padece porfiria del hígado (un trastomo metabólico muy raro).

Si tiene un problema genético que produce un trastorno mitocondrial (p. ei., síndrome de Alpers-Huttenlocher). Toma de DEPAKENE con alimentos y bebidas: No ingerir bebidas alcohólicas DEPAKENE no debe usarse en mujeres en edad fértil a menos que otros tratamientos sean ineficaces Embarazo, Lactancia v Fertilidad: DEPAKENE se prescribe y dispensa con medidas para la prevención del embarazo eficaces y luego

Si cree que puede tener alguno de estos problemas o si tiene alguna duda, consulte a su médico antes de tomar pero todas las dosis tienen un riesgo.

u médico debe revisar sus pruebas de función benática antes de que usted inicie el tratamiento

somnolencia, debilidad, pérdida de apetito, dolor en la parte superior del estómago, náuseas, ictericia (coloració parilla de la niel u nios), hinchazón de las niernas o empeoramiento de la enilensia o sensación de malest minama de la pier d'ops), mindiación de las piendas o emperonimento de la epinepaia o seriasaturi de maissa. eneralizado. En este caso, deberá consultar a su médico inmediatamente. En un número muy pequeño de acientes DEPAKENE puede afectar al higado o al páncreas. La alteración de la función hepática junto con la ración del páncreas aumenta el riesgo de desenlace mortal. e cualquier trastorno metabólico, particularmente trastornos hereditarios de déficit de enzimas, com

peace-cualquier usacium metavoru, particulari riente il assumos i percuanatos de velutari, de entra interiore tractiones del cicio de la urea, y que hay mayor riesgo de que se incremente el nivel de amonilo en sangre si sufre un deterioro de las funciones del rifino n hipportolementa (disminución de los niveles de proteinar-pange). En este cao, es posible que su médico desee controlar los niveles de Valproato en sangre o bien Si nadece alteraciones de la sanore (coaquilación sanouínea o trombocitonenia). Se recomienda la realizació

en producirse también problemas de coaquilación en recién nacidos de madres que han recibido DEPAKENE Si es mujer en edad fértil. La decisión de tomar DEPAKENE en mujeres en edad fértil, sólo debe tomarse con te el embarazo por falla parcial o total de alguna de las sustancias necesarias para la coagulación de la e. En este último caso, el problema puede ser fatal, por lo que en el recién nacido se deben efectuar ficiente información, después de una exhaustiva entrevista de la paciente con su médico tratando todos lo uncettre informacunt, uesplees ue una exatualisată entretrisat de la paciente con str ineutură datanut oucus, spectos relevantes del embarazo y una evaluación de los mismos y siempre que los beneficios superen l'riesgo de malformaciones en el feto. In número reducido de personas que estuvieron en tratamiento con antiepilépticos como Acido Valproico analíticas y pruebas de coaquilación específicas.

n tenido pensamientos de autolesión o suicidio. Si en cualquier momento tiene estos pensamientos, contacte han notificado casos de hipotiroidismo en neonatos de madres que han tomado Valproato durante iatamente con su médico. el embarazo. Puede aparecer un síndrome de retirada (como agitación, irritabilidad, hiperexcitabilidad, nerviosismo, alquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta médica, homeopáticos, plantas medicinales y ot

nipercinesia, trastornos de la tonicidad, temblor, convulsiones y trastornos de la alimentación) en neonatos cuyas madres han tomado Valproato durante el último trimestre del embarazo. ctos relacionados con la salud ya que puede ser necesario interrumpir el tratamiento o ajustar la dosis ano de miss. s medicamentos pueden alterar el efecto de DEPAKENE o viceversa. Entre estos medicamentos se incluyen olépticos (medicamentos utilizados para tratar trastornos psicológicos). Primera prescrinción: Si esta es la primera vez que le han recetado Valproato, su médico le habrá explicado

amentos utilizados para tratar la depresión. los riesgos para el feto si usted se queda embarazada. Una vez que se encuentre en edad fértil, necesitará asegurarse del uso de un método anticonceptivo eficaz durante todo su tratamiento. Consulte a su médico o a s zodiazeninas (medicamentos utilizados nara dormir o nara tratar la ansieda us meucamentos unizados para en datalmento de la epinepsia, incluyendo Periodatorial, Pennolina, Primido mortigina (el riesgo de aparición de erupción cutánea grave puede incrementarse cuando se administran njuntamente Lamotrigina y Acido Valprolco), Carbamazepina. Jovudina (medicamento utilizado para tratar infecciones por VIH y sida). nica de planificación familiar si necesita consejo sobre anticoncepción. Mensaies importantes: Asegúrese de que está utilizando un método anticonceptivo eficaz. Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que podría estar embarazada.

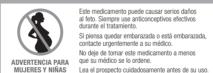
oquina (medicamento utilizado para tratar o prevenir la malaria). Continuación del tratamiento sin intención de quedarse embarazada: Si continúa el tratamiento con Valproato na). (medicamentos utilizados para prevenir la formación de coágulos de sangre). ro no planea tener un bebé asenúrese de que está utilizando un método anticoncentivo eficaz. Consulte co na (medicamento utilizado para tratar las úlceras de estómago).

nente la actividad de DEPAKENE. Es posible que necesite diferentes dosis de medicamento o bien puede

parazo; Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Valproato puede perjudicar al feto cuando una mujer lo toma durante el embaraz

nodinina (medicamento utilizado en el tratamiento de la hipertensión, angina de pecho y trastornos de los - Asenúrese de que está utilizando un método anticoncentivo eficaz nforme a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que podría estar embarazada mida, Felbamato (medicamentos utilizados para el tratamiento de la epilepsia). Recordatorio Visual sobre el empaque externo: Con el fin de informar y recordar a los pacientes evitar la exposic Quetiapina (medicamento utilizado en el tratamiento de la esquizofrenia). a actividad de éstos y otros medicamentos puede quedar afectada por DEPAKENE, o bien pueden afectar Divalproato de sodio/Valproato Sódico/Acido Valproico durante el embarazo, el Titular de la Autorización de



al feto. Siempre use anticonceptivos efectivos durante el tratamiento. Si piensa quedar embarazada o está embarazad No deie de tomar este medicamento a menos

ambién queden producirse hipoplucemia en recién nacidos de madres que han tomado DEPAKENE durante

 Valproato conlleva un riesoo cuando se toma durante el embarazo. Con la dosis más alta, el riesoo es mayor. on Valproato y ahora decide tener un bebé, no debe interrumpir el tratamiento con Valproato o su medicamento usar defectos graves de nacimiento y nuede afectar a la forma en la que el niño se desarrolla y crece entivo hasta que lo hable con su médico. Debe hablar con su médico antes de quedarse embarazad

Jeue Causal Dereuso graves de hadmiento y puede arecan a nomina orna que nombre de come se de espira dorsal se defectos de nacimiento que se han notificado incluyen espirab bifida (donde los huesos de la espira dorsal o se desarrollan adecuadamente); malformaciones del cráneo y de la cara, del corazón, del riñón, del aparato nédico puede decidir que cambie la dosis de Valproato o que cambie a otro medicamento antes de intentar urinario, de los órganos sexuales y defectos de las extremidades. Valoroato durante el embarazo tiene un riesgo mayor que otras muieres de tener un niño con defectos or tonia vapidato utamine e reintelación uciler la niesgo intejo que otras impleso de tente in nino do indedinacimiento que requiera tratamiento médico. Como Valproato ha sido utilizado durante muchos años, se sabe que de las mujeres que toman Valproato, alrededor de 10 bebés de cada 100 tendrán defectos de nacimiento. En comparación con los 2-3 bebés de cada 100 acidios de mujeres que no tienen epilepsia. Se estima que hasta el 30-40% de los niños en edad preescolar cuyas madres tomaron Valproato durante queda embarazada será estrechamente monitorizada, tanto para el maneio de su enfermedad subvacente mo para comprobar cómo se está desarrollando el feto.

insulte a su médico sobre la toma de ácido fólico cuando está intentando tener un bebé. El ácido fólico isminuir el riesgo general de espina bífida y de aborto temprano que existen en todos los embarazos

con lentitud, ser intelectualmente menos capacitados que otros niños y tener dificultades del lenguaje Mensajes importantes: - No deje de utilizar su método anticonceptivo antes de hablar con su médico y trabajar juntos en un plan para n niños expuestos a Valoroato, se diagnostican con mayor frecuencia trastornos de espectro autista y existe segurarse que su epilepsia/trastorno bipolar está controlado y se reducen los riesdos para su bebé algunas evidencias de que estos niños podrían desarrollar síntomas de Trastorno por Déficit de Atención me a su médico inmediatamente si sabe que está embarazada o piensa que podría estar embarazada. Embarazo inesperado mientras está en tratamiento: Los bebés nacidos de madres que han estado en tratamiento

s mujer con nosibilidad de quedarse embarazada, su médico sólo le debe recetar Valoroato si no funciona n Valproato tienen riesgos importantes de padecer defectos de nacimiento y problemas de desarrollo que ngún otro tratamiento.

Ites de recetarle este medicamento, su médico le habrá explicado que le puede ocurrir a su bebé si usted eden ser gravemente debilitantes. Si está tomando Valorgato y niensa que está embarazada o que nodría estar e queda embarazada mientras toma Valproato. Si decide más tarde que quiere tener un bebé, no debe dejar de omar su medicamento hasta que lo hable con su médico y acuerden un plan para cambiar a otro medicamento

> ida y de aborto temprano que existen en todos los embarazos. Sin embargo no es probable que se reduzca el soo de defectos del nacimiento asociados al uso de Valproato. Mensaies importantes: orme a su médico inmediatamente si sabe que está embarazada o piensa que podría estar embarazada.

in embargo, no es probable que se reduzca el riesgo de defectos del nacimiento asociados al uso de Valoroa

Vo deie de tomar Valproato a menos que su médico se lo diga Asegúrese de leer el documento informativo para la paciente y/o sus cuidadores que le puede facilitar su médico de haber consultado con él o con su farmacéutico cualquier duda.

Lactancia: Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

El Valproato Sódico pasa a la leche materna. Sin embargo, las cantidades de Valproato sódico que pasan a leche materna son pequeñas y por lo tanto, el tratamiento con DEPAKENE durante el período de lactancia no supone neralmente, rieson para el lactante y no suele ser necesario deiar la lactancia materna. No obstante, deberá onsultar con su médico la conveniencia de mantener o no la lactancia materna, I perfil de seguridad de DEPAKENE, especialmente los trastornos de la sangre. Conducción y uso de máquinas: DEPAKENE quede producir síntomas tales como sompolencia, mareo

áquinas, ni practique otras actividades que requieran especial atención, hasta que su médico valore su respuesta e producto es libre de aluten.

3. Cómo se Administra DEPAKENE Acido Valproico Cápsulas y Jarabe: Las cápsulas de DEPAKENE se pleias (CPC) en adultos y niños mayores de 10 años y en crisis de ausencia simples y compleias en adultos

despecto de la dosificación deberá respetar la dosis que le indicó su médico tratante y la misma varía según

4 Posibles Ffectos Adversos: Al igual que todos los medicamentos. DEPAKENE quede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Estos raramentes son graves y en la mayoría de los ca son reversibles. Usted puede requerir tratamiento médico si aparece alguno de estos efectos adversos: Los efectos adversos muy frecuentes que pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes son:

os efectos adversos frecuentes que pueden afectar hasta uno de cada 10 pacientes sol

rastornos de la sargie. Puterina y reducción de miniero de plaquetas (trombocropenia): Exploraciones complementarias: Aumento de peso. Fastornos del sistema nervioso: Realización de movimientos involuntarios (trastornos extrapiramidales), estupor, somnolencia, convulsiones, fallo de memoria, dolor de cabeza, movimientos rápidos e involuntarios de los oios istanmo). En casos aislados o asociados a un aumento de las crisis convulsivas durante el tratamiento, se ha en la parte superior del estómago, náuseas, ictericia (coloración amarilla de la piel u ojos), hinchazón de las

abdomen y diarrea, aparecen frequentemente en algunos pacientes al comienzo del tratamiento y desaparecen istornos de la piel: Hipersensibilidad, pérdida de cabello (transitorio y relacionado con la dosis).

irasumus rejanoumares. Essum repauxa. Trastornos del garatio reproductor: Menstruación dolorosa (dismenorrea). Trastornos psiquiátricos: Estado de confusión, alucinaciones, agresividad", agitación", trastornos de la atención" "Observados sobre todo en nifinos).si

Trastornos vasculares: Hemorragia.

factos adversos noco frecuentes que nueden afectar hasta uno de cada 100 nacientes son glóbulos blancos en sangre (leucopenia). Istornos del sistema nervioso: Coma, encefalopatía, letargo, trastorno caracterizado por temblor, dificultad la marcha, el movimiento y la coordinación (parkinsonismo reversible), incoordinación de movimientos

ratorios: Acumulación de líquido entre las capas de tejido que recubren los pulmones y la rastornos renales y urinarios: Insuficiencia renal

istornos etialais y unitarios: insunciencia tental, sistornos gastrointestinales: Pancreatitis que puede llegar a ser fatal, sistornos de la piel y tejido subcutáneo: Inflamación de pies, manos, garganta, labios y vías respiratorias ngioedema) y erupción, crecimiento y textura anormal del pelo y cambios en el color del pelo. 6. Contenido del Envase e Información Adicional: sentaciones: AKENE Cápsulas: Envases conteniendo 25, 50, 100, 500 y 1000 cápsulas (Lista Nº 5681). rnos musculoesqueléticos; Se han notificado alteraciones en los huesos, incluvendo osteopeni osteonorosis (descalcificación de los huesos) y fracturas. Consulte a su médico o farmacéutico si usted está

stelupiotosis (uescatalinatuolion) de lus intelessis y in autulas. Contistude a so menutud vi harimaculutu of transmetulutu of stransmetulutu of transmetulutu of transmetulutu of transmetuluturo si trassmetuluturo and materiali properturo de seteroprosis o toma esteroides intelescuada de la hormona antidiurietica (retención del liquidos sminución de ciertos nivelens de electrolitos en la sagreje, hiperandrogenismo (aumento de pelo, virilización, proprieta de ciertos relaciones de electrolitos en la sagreje, hiperandrogenismo (aumento de pelo, virilización, proprieta de ciertos relaciones de electrolitos en la sagreje, hiperandrogenismo (aumento de pelo, virilización, proprieta de ciertos relaciones de electrolitos en la sagreje, hiperandrogenismo (aumento de pelo, virilización, proprieta de ciertos relaciones de ciertos rela ornos vasculares. Baiada de la temperatura cornoral, inflamación de los vasos sanguíneos (vasculitis)

tornos generales: Hinchazón de tobillos, pies y piernas por acumulación de líquidos (edema periférico no

Trastornos del anarato reproductor: Falta de menstruación (amenorrea). los efectos adversos raros que pueden afectar hasta uno de cada 1,000 pacientes son: Trastornos de la sangre: Insuficiencia de la médula desa incluyendo aplasia pura de células rojas (parada o disminución de la producción de células sanguineas rojas. Esto causa una anemia grave, entre cuyos sintomas

déficit de biotina/biotinidasa, disminución del número de glóbulos rojos con un tamaño mayor de lo norma ciones complementarias: Disminución de los factores de coagulación. el intelecto o razonamiento (demencia reversible), trastorno del conocimiento. ciertos compuestos a través de la orina (síndrome de Fanconi) dando lugar a deshidratación por orinar

intragor recuencia. Istornos de la piel y del tejido subcutáneo: Lesiones en la piel con manchas rojas, ampollas e incluso stornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Lupus eritematoso sistémico, rabdomiólisis (dolor

Neoplasias: Sindrome mielodisplásico (enfermedad en la que la médula ósea no funciona con normalidad).
 Trastornos del aparato reproductor: Infertilidad masculina, ovarios poliquísticos.

rastornos psiquiátricos: Comportamiento anormal*, hiperactividad psicomotora*, trastornos del aprendizaje* Directora Técnica: Mónica E. Yoshida, Farmacéutica. bservados sobre todo en niños). tros efectos adversos de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) son:

omportamiento extraño asociado o no a una mayor frecuencia o gravedad de los ataques convulsivos, pérdida e energía, particularmente si está tomando Fenobarbital o Topiramato (medicamentos utilizados para el

mitos repetidos, fatiga extrema, dolor de abdomen, somnolencia, debilidad, pérdida de apetito, dolor intenso

os electros atureisos de recuentar no conocida (no puede estimanse a plant ne los datos disponibles) son. rastornos congénitos, familiares y genéticos. Trastornos del espectro autista. xploraciones complementarias: Pueden aparecer falsos positivos en la prueba de eliminación de cetonas en mento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del licamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a travé orina en pacientes diabéticos. istema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link ya que es posible que usted necesite atención médica urgente: ra información adicional y reporte de eyento adverso con el producto comunicarse al Departamento Médico

DEPAKENE también quede provocar cambios en la sangre, que se manifiestan con fiebre, dificultad en la respiración Sistema nervioso central: Se observaron efectos sedantes en pacientes que recibían Valorgato solo, aunque

Problemas de coaquilación de la sangre: Aparición espontánea de moretones o sangrado.

eos, confusión, hipoestesia, vértigo, incoordinación, deterioro de la memoria, trastornos cognitivos, trastorno amidales incluvendo narkinsonismo y encefalonatía en ausencia de niveles elevados de amor

tversas después de la autorización del medicamento. Permite el monitoreo continuo de la relación benefic os del medicamento. Se les pide a los profesionales de la salud a reportar cualquier sospecha de reacción ersa a través del sistema de presentación de informes nacionales. 5 Cómo Conservar DEPAKENE Acido Valoroico Cánsulas y Jarabe: Almacenar las cánsulas de DEPAKENI

ficación o exposición accidental, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los siguientes

a cucharadita (5 ml) contiene el equivalente de 250 mg de Acido Valproico como su sal sódica.

7. Qué Debo Hacer en Caso de Sobredosis o Ingesta Accidental: Ante la eventualidad de una

spital de Pediatria Ricardo Guiderrez, Ciudad Autonoma de Buenos Aires, 1et. (UTT) 4962-6666. spital A. Posadas, Província de Buenos Aires, Tel. (011) 4654-6648/4658-7777 spital de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Tel. (011) 4300-2115 spital de Niños Sor María Ludovica, La Plata, Tel. (0221) 451-5555

Industrial: Avda. Valentín Vergara 7989 (B1891EUE) Ingeniero Allan, Partido de Florencio Varela,

ndustrial: Avda. Valentín Vergara 7989 (B1891EUE) Ingeniero Allan, Partido de Florencio Varela,

as.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

anatorio de Niños, Bosario, Tel. (0341) 448-0202. Como opción, otros Centros de Toxicología.

Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Ante cualquier duda consulte a su médico y/o farmacéutico.

Cápsulas: Elaboradas en: Catalent Argentina S.A.I.C., Avenida Márquez 654/91, Partido de Tres de Febrero, Buenos Aires.

rabe: Elaborado y acondicionado en: Abbott Laboratories Argentina S.A.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 35.746

Venta bajo receta - Industria Argentina Este medicamento debe ser administrado baio prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva

Composicion:

DEPAKENE cápsulas: Lista Nº 5681: Cada cápsula contiene: Ácido Valproico 250 mg; Aceite de maíz 205,00 mg; Glicerína 72,00 mg; Metilparabeno 0,583 mg; Amarillo ocaso FD&C Nº 6 0,429 mg; Dióxido de titanio 3,282 mg; Gelatina 157,00 mg; Propilparabeno 0,146 mg; Etilvainillina 0,365 mg. DETARKENE jarabe: Lista W 5682: Cada 100 ml contiene: Acido Valprolio 5 g, Metiliparabeno 0,100 g; Propiliparabeno 0,020 g; Azücar 60,000 g; Vamillian 0,010 g; Colorate noje 1026 c y 40 0,008 g; Sabor artificial a cerezas 0,030 g; Gilicerina 15,000 g; Sorbitol 15,000 g; Agual destilada c.s.p.

Acción Terapéutica: Anticonvulsivante.

Listas 5681/5682

Indicaciones: El Ácido Válproico está indicado como tratamiento único y combinado en pacientes con crisis parciales complejas que ocurran alsadas o asociadas con dro tipo de crisis. El Ácido Válproico está indicado como tratamiento único o combinado en el tratamiento de las crisis de ausencias simples y complejas y como dyuvante en pacientes con crisis múltiples que incluyen crisis de ausencia. La ausencia simple se defin como una muy breve obqubilación del sensorio o pérdida del conocimiento acompañada por ciertas descarda como una muy preve dominulación del sensoriro o perioda del conformiento acomparada por centas descar-polipéticas generalizadas sin otros signos clínicos detectables. Se emplea el término de ausencia compleja cuando también se encuentran presentes otros signos. Ver Advertencias para consideraciones referentes a casos fatales de disfunción hepática.

Farmacología Clínica:

Mecanismo de Acción y Farmacodinamia: El Ácido Valproico se disocia en ión Valproato en el tracto intestinal.

El mecanismo por el cual el Ácido Valproico ejerce sus efectos antiepilépticos no ha sido establecido. Se ha sugerido que su actividad está relacionada a niveles cerebrales aumentados de Ácido gama aminobutírio

convulsiones y que las diferencias en las relaciones de las concentraciones plasmáticas máximas a mínim

cánsulas conteniendo Ácido Valoroico (Denakene) administran sistémicamente cantidades equivalentes de capsulas conteniento Acido Valpico (Deplacelly administrati assemicaniere cantidades equivalentes de I Valpiroato. Si bien el índice de absorción del ión Valpiroato puede variar según la formulación administrada quida, sólida o Sprinkle), las condiciones de uso (por ejemplo, en ayunas o posprandial) y el método administración (por ejemplo, sea que el contenido de la cápsula se espolvoree sobre la comida o se ingier ntacta), estas diferencias serán de escasa importancia clínica baio las condiciones de estado de equilibri Icanzadas con el uso crónico para el tratamiento de la epilepsia. Sin embargo, al iniciar el tratamient e absorción del comprimido (aumento en la Tmax de 4 a 8 horas) que sobre el de las cápsulas Sprinkle aumento en la T_{max} de 3.3 a 4.8 horas). Mientras que el índice de absorción desde el tracto gastrointest ictuación en las concentraciones plasmáticas de Valproato varían según el régimen posológico y la formulación, es noco probable que se vea afectada la eficacia del Valoroato como anticonvulsivante cuano



HF 1089R02

V01 - 24/FEB/2022 - REVISION R02-2022 - Laetus 156 CAM - Medidas 900x150 mm - Trazabilidad: N/A

HF 1089R02 Reemplaza a HF 1089R01

Fecha de última revisión: Noviembre 202

Aprobado por disposición: DI-2021-8700

CONTROL DE CAMBIOS: LCR-17535-2022-DEV/LCR-17536-2022-DEV

Fecha y Firma

Aprobación de Gerencia de Quality Assurance

entre las formulaciones de Valoroato no son importantes desde el punto de vista clínico. La coadministración epilépticos (Ver Posología - Forma de Administración). Sin embargo, cualquier variación en la posología agregado o interrupción de medicaciones concomitantes normalmente deberán ser acompañados por un etrecho monitoreo del estado clínico y de las concentraciones plasmáticas de Valoroato Distribución: Unión a las proteínas: La unión del Valproato a las proteínas plasmáticas depende de la

concentración y la fracción libre aumenta desde alrededor del 10% a 40 mcg/ml hasta el 18.5% a 130 mcg/m a unión del Valorgato a las proteínas se ve reducida en los ancianos en nacientes con henatonatías crónica inion del valproato a las proteinas se ve reducida on los alicianos, a periorida entres con insuficiencia renal y en presencia de otras drogas (por ejemplo Aspirina Por el contrario, el Valproato puede desplazar a ciertas drogas que se unen a las proteínas (por ejemplo Fenitoina, Carbamazepina, Warfarina y Tolbutamida) (Ver Interacciones Medicamentosas).

Distribución en el SNC: Las concentraciones de Valproato en el líquido cefalorraquídeo se aproximan a las concentraciones libres en el plasma (alrededor del 10% de la concentración total). Transferencia placentaria: Valoroato cruza la barrera placentaria en especies animales y en humanos: onatos al momento del parto. La concentración sérica de Valproato en el cordón umbilical, que representa

la de los fetos, fue similar o levemente superior a la de las madres. bolismo: El Valproato es metabolizado casi en su totalidad por el hígado. En los pacientes adultos que en monoterapia, el 30-50% de una dosis administrada aparece en la orina como conjugado glucurónic a otra vía metabólica principal es la beta-oxidación en las mitocondrias, lo que generalmente representa más del 40% de la dosis. Normalmente, menos del 15-20% de la dosis es eliminada por otros mecanismos oxidativos. Menos del 3% de una dosis administrada se excreta intacta en la orina. La relación entre la dosis no que aumenta en menor grado debido a la saturación de los sitios de unión a las proteínas plasmáticas

Eliminación: El clearance plasmático medio y volumen de distribución del Valproato total son de 0.56 l/h/ 1.73 m² y de 11 litros/1.73 m², respectivamente. El clearance plasmático medio y el volumen de distribución del Valproato libre son de 4.6 l/h/1.73 m² y de 92 l/1.73 m². La vida media terminal promedio del Valproato o monoterania osciló entre 9 y 16 horas después de la administración oral de 250 mg a 1. os estimados citados se anlican principalmente a pacientes que no reciben drogas que afectan los sistemas ambios en el clearance del Valproato, se deberá intensificar el monitoreo de las concentraciones antiepiléptica

cuando se agregan o retiran fármacos antiepilépticos concomitantes. oblaciones especiales: eonatos: Dentro de los primeros dos meses de vida, los niños presentan una capacidad marcadamente disminuida para eliminar el Valproato en comparación con los niños mayores y los adultos. Esto se debe a nenor clearance (quizás nor el desarrollo demorado del sistema de la glucuroniltransferasa y otros sister nenos de 10 días de vida osciló entre 10 y 67 horas en comparación con un rango de 7 a 13 horas en niños

Viños: Los pacientes pediátricos (por ejemplo, entre 3 meses y 10 años) poseen un 50% más de clearance presado por peso (es decir, ml/min/kg), que los adultos. Los niños mayores de 10 años presentan parámetros farmacocinéticos similares a los de los adultos. Ancianos: La capacidad de los pacientes añosos (rango etario: 68 a 89 años) para eliminar al Valproato

El clearance intrinseco está reducido en un 39%; la fracción libre de Valproato está aumentada en un 449 or consiguiente, se deberá reducir la dosificación inicial en los ancianos (Ver Posología - Forma de

entre hombres y mujeres (4.8+0.7 y 4.7+0.07 l/h nor 1.73 m², respectivamente)

Alproato También está asociada con menores concentraciones de albúmina y mayores fracciones libre

reduce las concentraciones de Valproato en alrededor del 20%. Por lo tanto, no será necesario ajustar la dosis n pacientes con insuficiencia renal. En estos pacientes, la unión a las proteínas se ve considerablemente reducida, por lo que el monitoreo de las concentraciones totales puede llevar a conclusiones erróneas Niveles plasmáticos y Efecto clínico: La relación entre concentración plasmática y respuesta clínica no está bien documentada. Un factor contribuyente es la unión no lineal y concentración-dependiente del Valoroato

de Valproato no constituye un índice confiable de los tipos bioactivos de Valproato. Por ejemplo, debido a o

la unión del Valoroato a las proteínas plasmáticas depende de la concentración, la fracción libre aumenta desde rlipidémicos v en aquellos con enfermedad hepática v renal, las fracciones libres son más elevadas de

supervisarse preferiblemente por un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia, la manía o la ovamprotor de soud visal protocore de la companya del companya del companya de la companya de la companya de la companya del companya d

o se debe prescribir preferiblemente como monoterania y a la dosis efectiva más baia, si es posible co formulación de liberación prolongada. La dosis diaria debe ser dividida en al menos dos dosis únicas General: Las cápsulas de DEPAKENE se administran por vía oral y deben ingerirse enteras, sin masticar par tación de la boca y la garganta. El Ácido Valorgico ha sido indicado como monoterania y como tera uopuralite en las convolisiones parciales compiejas (cre) en aduntos y limbs inayotes de 10 anos y en crisis de ausencia simples y complejas en adultos y adolescentes. Como la dosificación del Ácido Valproico es titulada en forma creciente, las concentraciones de Fenobarbital, Carbamazepina y/o Fenitoína pueden verse afectadas

Monoterapia (Terapia inicial): El Ácido Valproico no ha sido estudiado sistemáticamente como terapia inicia edirse los niveles plasmáticos para determinar si éstos están dentro del rango terapéutico usualmente acepta a 100 mcg/ml). No se pueden realizar recomendaciones referentes a la seguridad del uso de Valproato a d por encinità de vol impragrata. La probabilidad de trontoccippenta admenta significativamente a concentrad totales mínimas de Valproatic por encina de 110 mcg/ml en mujeres y 135 mcg/ml en hombres. El benefi un mejor control de las crisis con mayores dosis deberá ser evaluado contra la posibilidad de una mayor

Cambio a monoterapia: Los pacientes deberán iniciar el tratamiento con dosis de 10-15 mo/ko/día. La dosis perá ser aumentada de 5 a 10 mg/kg/semana para alcanzar la respuesta clínica óptima. Habitualmente esta puesta se alcanza con dosis diarias por debajo de 60 mg/kg/día. Si la respuesta no fuese alcanzada deberán los niveles plasmáticos para determinar si están dentro del rango terapéutico usualmente aceptad nienzo del tratamiento con Ácido Valproico, o postergarse por 1 ó 2 semanas si existiera algún temor a parición de convulsiones con esta reducción. La velocidad y duración de la suspensión de las drogas

Sexo: No existen diferencias en el clearance de la fracción libre, ajustado según el área de superficie corporal,

aza: Los efectos de la raza sobre la cinética del Valproato no han sido estudiados. Henatonatía (Ver Contraindicaciones y Advertencias): La enfermedad henática altera la canacidad para eliminar

Crisis de ausencia simples y complejas: La dosis inicial recomendada es de 15 mg/kg/día aumentan valpidato. laminer esta associada con inferiores concentraciones de accumina y majores inacciones inter-umento de 2 a 2.6 veces) de Valpiroato. Por consiguiente, el monitoreo de las concentraciones totales pu-er engañoso ya que las concentraciones libres pueden ser muy elevadas en pacientes con hepatopatía, nientras que las concentraciones totales pueden parecer normales. Nefropatías: Se ha informado de una ligera reducción (27%) en el clearance de Valproato libre en pacientes con insuficiencia renal (clearance de creatinina <10 ml/min); sin embargo, la hemodiálisis generalmente

e Valproato total, a pesar de que algunos pacientes pueden ser controlados con concentraciones plasmáticas Posología y Forma de Administración: Divalproato de sodio/Valproato/Ácido Valproico debe iniciars

Divalproato de sodio/Valproato/Ácido Valproico no debe usarse en niños, mujeres y mujeres en edad fértil Después de que el médico tratante determine la idoneidad del paciente. El Divalproato de sodio/Valproato/Ácid

(Ver Interacciones Medicamentosas).

Crisis parciales complejas (CPC): Para adultos y niños de 10 o más años.

50-100 mcg/ml). No se pueden realizar recomendaciones respecto a la seguridad del uso de Valoroato a dos

oncomitantes puede ser muy variable y los pacientes deberán ser monitoreados durante e Tratamiento advuvante: El Divalproato de sodio puede ser agregado al régimen del paciente a una dosis de

ng/kg/día. La dosificación puede ser aumentada de 5 a 10 mg/kg/semana hasta alcanzar un ca óptima. Habitualmente esta respuesta es alcanzada a dosis diarias por debajo de 60 mg/kg/día; si uesta no fuese alcanzada deberán medirse los niveles plasmáticos para determinar si están dentro de erapéutico aceptado (50-100 mcg/ml). No se pueden realizar recomendaciones con respecto a la segurida de Divaloroato con dosis por encima de los 60 mg/kg/día. Si la dosis diaria total excede los 250 mg debei e en dosis divididas. En un estudio de tratamiento advuvante nara CPC en que los nacientes reci suarse en ousis onivolas. En un estudio de tratalmento adyuvante para CPC en que us gizalentes recibili anzepina o Fenitória agregadas al Divalpoato de sodio, no fue necesario realizar ajustes de las dosis bamazepina o Fenitória. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas u otras drogas lépticas en forma concomitante, así como con otras drogas (Ver Interacciones Medicamentosas), se

la fuerte posibilidad de precipitar un estado de mal epiléptico con la consiguiente hipoxia y riesgo de muerte

comienda realizar determinaciones periódicas de las concentraciones plasmáticas de las drogas antiepiléptica concomitantes en el comienzo del tratamiento (Ver Interacciones Medicamentosas). intervalos de una semana de 5 a 10 mg/kg/día hasta que las crisis sean controladas o los efectos colateral escarten posteriores aumentos. La dosificación máxima recomendada es 60 mg/kg/día. Si la dosis diaria tota /alproato para la mayoría de los pacientes epilépticos oscilará entre 50 y 100 mcg/ml. Algunos pacientes pued er controlados con concentraciones séricas menores o mayores que las mencionadas (Ver Farmacología Clínic

Dosis diaria total Cantidad de cápsulas de 250

Guía para la dosis inicial de Ácido Valproico (15 mg/kg/día

En niñas, muieres adolescentes, muieres embarazadas y con potencial de procrear. Valcote deberá ser iniciado i otros tratamientos no son efectivos o no son tolerados y el beneficio y el riesgo debe ser reconsidera idadosamente en las revisiones regulares de tratamiento. Valcote debe ser prescripto preferentemente com noterapia y en la dosis efectiva más baja, si es posible como una formulación de liberación prolongada par vitar picos de concentraciones plasmáticas altas. La dosis diaria debe dividirse en al menos dos dosis únicas

sología en pacientes geriátricos: Debido a una disminución en el clearance de la fracción libre de Valproato a posible mayor susceptibilidad a la somnolencia en los ancianos, deberá reducirse la dosis inicial en estos cientes. La dosificación deberá ir aumentándose más naulatinamente, con monitoreo neriódico de la ingesta e hídrica, deshidratación, somnolencia y otros enisodios adversos. Deherá considerarse la reduci ional e findrica, destinulatación, sominularida y dires episodios adversos, bedera consideratse la reducción dosis o la suspensión de Valproato en pacientes con ingesta deficiente de líquidos o alimentos y en ntes con excesiva somnolencia. La dosis terapéutica definitiva deberá alcanzarse en base a la respuesta ínica y tolerancia del paciente (Ver Advertencias).

lios adversos dosis-dependiente: La incidencia de episodios adversos (particularmente elevación de la nas hepáticas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. La probabilidad de trombocitopen nta significativamente con concentraciones totales de Valproato ≥110 mcg/ml en muieres o ≥135 mcg imbres (Ver Precauciones). Se deberá evaluar el beneficio del mayor efecto terapéutico con dosis más altas itación gastrointestinal: Los pacientes que sufren de irritación GI podrán benefi

Contraindicaciones: DEPAKENE no será administrado a pacientes con enfermedad o disfunción hepátic icativa. DEPAKENE está contraindicado en pacientes con conocidos trastornos del ciclo de la urea (Ver

nenores de dos años de edad en los que se sospecha que tienen un trastorno relacionado con la POLG

o Valproico está contraindicado en paciente con porfiria. atamiento de la epilepsia: e el embarazo a menos que no baya un tratamiento alternativo adecuado (Ver secciones Advertencias

e la medicación con las comidas o aumentando la dosis lentamente a partir de un nivel inicial baio.

es y Embarazo, Fertilidad y Lactancia). In edad fértil, a menos que se cumplan las medidas para la prevención del embarazo mencionadas en las secciones de Advertencias y Precauciones y Embarazo. Fertilidad y Lactancia.

ntamiento de la manía y profilaxis de los ataques de migraña:

Durante el embiarazo (Ver secciones de Advertencias y Precauciones y Embarazo, Fertilidad y Lactancia).

En mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las medidas para la prevención del embarazo mencionadas en las secciones de Advertencias y Precauciones y Embarazo, Fertilidad y Lactancia.

Valproico. Por lo regular, se registraron durante los primeros seis meses de tratamiento. La henatotoxicidad severa il puede ser precedida por sintomas inespecíficos, tales como malestar general, debilidad, letargo, edema , anorexia y vómitos. En pacientes epilépticos también se podrá perder el control de las crisis. Los pacientes erán ser estrechamente vigilados para detectar la aparición de estos síntomas. Deberán realizarse prueba e la función hepática antes de la terapéutica y a intervalos frecuentes durante la misma, especialmente en los ieros seis meses de tratamiento. Sin embargo, los médicos no deberán confiar solamente en la bioquím ca, ya que estas pruebas pueden no ser anormales en todos los casos, sino que también deberán considerar esultados de cuidadosos exámenes físicos e historia clínica. Deberá observarse precaución cuando se nistre DEPAKENE a pacientes con antecedentes de hepatopatía. Los pacientes que reciben politerapia convulsivante, los niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, aquellos con severos trastorno nyulsivos acompañados de retardo mental y aquellos con enfermedad cerebral orgánica pueden constituir u ico. Los beneficios terapéuticos deberán ser evaluados frente a los riesgos. La experiencia ha demostrado que

casos la disfunción henática ha progresado a nesar de haberse interrumpido la administración de la droga nenores de dos años de edad en los que se sospecha que tienen un trastorno relacionado con la POLG (Ve

an sido renortados casos de Insuficiencia henática aquida y muertes relacionadas con trastornos henáticos de la ADN polimerasa gamma (POLG) (por ejemplo, Síndrome de Alpers-Huttenlocher) en una asa mayor que aquellos sin estos síndromes. rse trastornos relacionados a la POLG en pacientes con historia familiar o síntomas sugestivos

actaria (focal, mioclónica), presentación de status epilenticus, retrasos en el desarrollo, retraso psicomoto itia axonal sensitivomotora, ataxia iniupatica cerebetosa, ortamoprepia o migrana comproductiva. Il. Las pruebas de mutación de la POLG deben ser realizadas de acuerdo con la práctica clínica habitual a evaluación diagnóstica de dichos trastornos. cientes de más de dos años de edad en los que se tiene sospechas de tener una enfermedad mitocondrial ditaria, el Acido Valoroico debe ser usado únicamente luego de que otros anticonvulsivantes fallaron te gruno de mayor edad debe ser monitoreado de forma cercana durante el tratamiento con Acido Valoroico

Pancreatitis: Se han informado casos de pancreatitis potencialmente mortales en niños y adultos tratados población general y hubo casos en los cuales la pancreatitis recidivó después de reiniciado el tratamie n Valoroato. En estudios clínicos llevados a cabo en 2416 pacientes se observaron dos casos de pancreatitis a terapéutica con Valproato e iniciar tratamiento alternativo de la afección clínica subyacente, según indicación

nnolancia an ancianos. En los naciontes de edad avanzada, la desificación deberá incrementarse más otros episodios adversos. Se deberá considerar la reducción de la dosis o la suspensión de Valproato en pacientes n deficiente ingesta hídrica o alimentaria y en pacientes con excesiva sompolencia (Ver Posología - Forma

mbocitopenia [Ver Precauciones]) puede ser dosis-dependiente. Por lo tanto, se deberá evaluar el benefic e un mayor efecto terapéutico con dosis más elevadas frente a la posibilidad de una mayor incidencia de efectos

uego de la iniciación del tratamiento con Divalproato en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, un grup anomalías genéticas infrecuentes, particularmente la deficiencia de la ornitina transcarbamilasa. Antes de la jación del tratamiento con Valoroato deberá considerarse la evaluación de trastornos del ciclo de la urea er pisódica extrema, ataxia, nitrógeno ureico bajo o supresión proteica; (3) Pacientes con antecedentes familiare es): (4) Pacientes con otros signos o síntomas de trastornos del ciclo de la urea. Los pacientes qu ara descartar trastornos subvacentes del ciclo de la urea (Ver Precauciones y Contraindicaciones Conducta e ideas suicidas: Se ha reportado un incremento del riesgo de conducta o pensamientos de suicidio uicidas fue más elevado en los estudios clínicos en epilepsia que en los estudios clínicos en trastornos iquiátricos u otros trastornos, pero las diferencias en el riesgo absoluto fueron similares en las indicaciones de sodio u otro antiepiléptico deberá evaluar el riesgo de conducta o pensamientos suicidas frente al riesgo la enfermedad sin tratar. La epilepsia y muchos otros trastornos para los cuales se recetan antiepilé encuentran de por sí asociados con morbilidad y mayor riesgo de conducta y pensamientos suicidas. En c aparición de conductas y pensamientos suicidas durante el tratamiento, el médico deberá considera a parrición de estos síntomas en un determinado paciente puede estar relacionada con la enfermedad que el riesgo de conducta y pensamientos suicidas y advertirles de la necesidad de estar alertas ante la aparición vamiento de los signos y síntomas de depresión, cambios inusuales en el estado de ánimo o comportami

generen pregunación deben ser informados inmediatamente al médico

nnes con antibióticos carbapenémicos: Los antibióticos carbapenémicos (Ertapenem, Imipener em) pueden reducir las concentraciones séricas del Acido Valproico a niveles subterapéuticos y en encia producir pérdida del control de las convulsiones. Se recomienda controlar frecuentement cienden significativamente o se deteriora el control de las convulsiones (Ver Interacciones

> mentar la depuración de Valproato, lo que puede resultar en una disminución de la concentración de y potencialmente aumentar la frecuencia de convulsiones. Los prescriptores deben monitorear las iciones de Valproato en suero y la respuesta clínica cuando agregan o discontinúan productos que itienen estrógenos, idealmente durante los intervalos on-off del ciclo anticonceptivo hormonal. eres adolescentes/Mujeres en edad fértil/Embarazo: Divalproato de sodio/Valproato/Acido Valpro co tienen un alto riesgo de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo (Véase sección

izo, Fertilidad y Lactancia). pato de sodio/Valproato/Acido Valproico está contraindicado en las siguientes situaciones: atamiento de la enilensia:

urante el entrarazo, a menos que no haya un tratamiento atentiano auecuado (vease seculories de divertencias y Precauciones y Embarazo, Fertilidad y Lactancia).

In mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las medidas para la prevención del embarazo mencionadas continuación y en las secciones de Contraindicaciones y Embarazo, Fertilidad y Lactancia.

nujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las medidas para la prevención del embarazo mencionadas uación y en las secciones de Contraindicaciones y Embarazo, Fertilidad y Lactancia.

I notencial de embarazo se evalúa para todas las pacientes. iente ha entendido y reconocido los riesnos de malformaciones congénitas y trastornos del

nte comprende la necesidad de someterse a pruebas de embarazo antes del inicio del tratamiento te el tratamiento, según sea necesario. ente recibe asesoramiento sobre anticoncención y es capaz de cumplir con el uso de anticoncentivos

preferiblemente por un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia, manía o profilaxis discusión oportuna y cambio a opciones de tratamiento alternativas antes de la concepción y antes

paciente comprende los peligros y las precauciones necesarias asociadas con el uso de Divalproato de sodio/ ato/Acido Valproico y la necesidad de consultar urgentemente a su médico en caso de el embarazo.

lico tratante, debe asegurarse de que los padres/quidadores de piñas comprendan la pecesidad de contactar al especialista una vez que la niña que está usando Divalproato de sodio/Valproato/Acido Valproico experimenta la menarca. El médico tratante, debe asegurarse de que los padres/cuidadores de niñas que han ntado la menarca, les proporcionen información completa sobre los riesgos de malformacion

uestos au invalproato de souto/valproato/Acido valpricico en el utero. cientes que experimentaron la menarca, el especialista en la prescripción debe volver a evaluar la cidad del tratamiento con Divalproato de sodio/Valproato/Acido Valproico anualmente y considerar opciones tamiento alternativas. Si el Divalproato de sodio/Valproato/Acido Valproico es el único tratamiento adecuado, necesario usar un método de anticoncepción eficaz y discutir todas las demás medidas descritas en las

Anticoncención: Las mujeres en edad fértil a las que se les receta Divalproato de sodio/Valproato/Acido Valproico

el embarazo, a menos que no hava un tratamiento alternativo adecuado (Véase secciones de

tamiento de la manía v profilaxis de los ataques de migraña: embarazo (Véase secciones de Advertencias y Precauciones y Embarazo. Fertilidad y Lactancia)

El médico tratante debe asegurarse que:
- Las circunstancias individuales deben evaluarse en cada caso, involucrando al paciente en la discusión garantizar su compromiso, discutir opciones terapéuticas y garantizar su comprensión de los riesgos y las

desarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos a Divalproato de sodio/ bato/Acido Valproico en el útero.

ente recibe asesoramiento sodre anticoniception y es capaz de cumpirir con el uso de anticoniceptivos s (para más detalles, consulte la subsección de Anticonicepción), sin interrupción durante toda la 1 del tratamiento con Divalproato de sodio/Valproato/Acido Valproico. onte comprende la necesidad de una revisión periódica (al menos anual) del tratamiento por parte del

///ACIDI varipione y la incedenda de commune de la commune ue existen razones para indicar que no hay riesgo de embarazo.

ongénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los fetos/embriones

Se debe descartar el embarazo antes del inicio del tratamiento con Divalproato de sodio/Valproato/Acido

Divalproato de sodio/Valproato/Acido Valproico. Estos pacientes deben recibir información completa sobre la

nrevención del embarazo y deben ser referidos para recibir conseios anticoncentivos si no están usando el usuario, como un dispositivo intrauterino o implante) o se deben usar dos formas complementarias de anticoncepción que incluyan un método de barrera. Las circunstancias individuales deben ser evaluadas en cada niento de las medidas elegidas. Aún si tiene amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre

Revisiones anuales del tratamiento, preferiblemente por un especialista: El médico tratante debe revisar, al menos mente, si el Divalornato de sodio Valornato/Acido Valornico es el tratamiento más adecuado para el pacient amente, si el primipato de sour valpodar/valpoda briones expuestos al Divalproato de sodio/Valproato/Acido Valproico en el útero. ificación del embarazo. Para la indicación de enilensia, si una mujer nlanea quedar embarazada

> ara cambiar a una alternativa adecuada de tratamiento previo a la concepción y antes de que se suspenda la ncención (Véase la sección de Embarazo, Fertilidad y Lactancia). Si el cambio no es nosible, la mujer de recibir asesoramiento adicional sobre los riesgos con Divalproato de sodio/Valproato/Acido Valproico para el fe para apoyar su decisión informada sobre planificación familiar. Para las indicaciones de manía y profilaxis de la migraña, si una mujer planea quedar embarazada, un especialista

experiencia en el manejo de la manía y la profilaxis de la migraña debe ser consultado y el tratamiento co protato de sodio/Valproato/Acido Valproico debe suspenderse y si es necesario cambiar a un tratamiento nativo antes de la concepción y antes de que se descontinúe la anticoncepción. En caso de embarazo: En caso de embarazo, el paciente debe contactar inmediatamente a un especialista/ médico para volver a evaluar el tratamiento y considerar opciones alternativas.

e aconseje a los pacientes que no suspendan el medicamento con Divalproato de sodio/Valproato/Acido alproico y contactar inmediatamente a un especialista en caso de embarazo planificado o sospechado Materiales éducativos: Para ayudar a los profesionales de la salud y a los pacientes a evitar la exposición livalproato de sodio/Valproato/Acido Valproico durante el embarazo, el titular de la autorización de cialización ha proporcionado materiales educativos como una quía médica para reforzar las advertenc rindar orientación sobre el uso de Divaloroato de sodio/Valoroato/Acido Valoroico en muieres en edad fért y los detalles del programa de prevención de embarazo. Se debe proporcionar la debida información ; nujeres con potencial de procrear que estén usando Divalproato de sodio/Valproato/Acido Valproico. Recordation Visual sobre el empaque externo. Con el fin de informar y recordar a los pacientes evitar la exposición a Divalproato de sodio/Valproato/Acido Valproico durante el embarazo, el Titular de la Autorización de Comercialización ha agregado un pictograma y una advertencia en el empaque exterior. Hiperamoniemia: La hiperamoniemia se ha reportado en asociación con la terapia con Divalproato y puede



No deje de tomar este medicamento a menos ADVERTENCIA PARA que sú médico se lo ordene.

MUJERES Y NIÑAS Lea el prospecto cuidadosamente antes de su uso.

Riesgo en el neonato: Las mujeres embarazadas que reciben Valproato pueden desarrollar anormalidades de ómitos. La hipotermia también puede ser una manifestación de la hiperamoniemia (Ver Precaucion potermia). En la mayoría de los casos, los signos y síntomas desaparecen con la discontinuación de cualquiera ue pueden resultar en complicaciones hemorrágicas en el neonato, incluvendo muerte (Ver Precaucione e ambas drogas. Este evento adverso no es debido a una interacción farmacocinética. No se sabe si la nonoterapia con Topiramato está asociada con hiperamoniemia. Los pacientes con trastornos congénitos de la muerte de un recién nacido y de un lactante después de la administración de Valproato durante ineramoniemia, con o sin encefalonatía. Aunque no ha sido estudiado, una interacción del Toniramato y del Acido

sos de hipotiroidismo han sido reportados en neonatos cuyas madres habían tomado Valproato durante i informado de hinoolucemia en neonatos cuyas madres tomaron Valoroato durante el embaraz

nacidos cuvas madres han tomado Valproato durante el último trimestre del embarazo. dicaciones antiepilépticas no deberán suspenderse en forma abrupta en pacientes que reciben la drog evenir crisis mayores debido a la fuerte posibilidad de precipitar el status epilepticus con presencia de y riesgo de muerte. En los casos en los que la severidad y la frecuencia del trastorno convulsivo fuer que el retiro de la medicación no ofreciera ningún riesgo serio para la paciente, se podrá considerar la unción del fármaco antes y durante el embarazo. Sin embargo, aún hasta un ataque convulsivo leve n

se deberá realizar estudios para detectar defectos del tubo neural u otras anomalías en mujeres en edad fértil ompromiso neurológico, incluyendo retrasos en el desarrollo y deterioro nsicomotor (Ver Reacciones Adversas,

Ingertambienta. La interparationienta de un eleptrado un accidación un un tetajha con diverpidad y puer presentarse aún con tests de función hepática normales. En pacientes que desarrollen letargia y vómitos inexplicados o cambios en el estado mental, deberá considerarse la encefalopatía hiperamoniémica por l deberán medirse los niveles de amonio. Asimismo, deberá considerarse la hiperamoniemia en pacientes hipotermia (Ver Precauciones - Hipotermia). Si el amonio estuviera aumentados se deberá discontinuar el tratamiento con Valproato. Deberán iniciarse intervenciones apropiadas para el tratamiento de la hiperam

er Contraindicaciones y Advertencias - Trastornos del ciclo de la urea y Precauciones - Hiperamo

lineramoniemia y Encefalonatía asociadas con el uso concomitante de Topiramato: La administració

en pacientes quienes habían tolerado ambas drogas por separado. Los síntomas clínicos de encefal

noniémica a menudo incluven alteraciones del nivel de conciencia v/o función cognitiva con letargia

Hinotermia: Se ha comunicado hinotermia, definida como el descenso no intencional de la temperatura corpora

nor debaio de 35°C, asociada con el tratamiento con Valoroato junto con y en ausencia de hiperamoniemia. Es

en pacientes que desarrollen hipotermia, que puede manifestarse en una variedad de anormalidades clínicas tales

l sistema cardiovascular y respiratorio. El tratamiento y la evaluación clínica deben incluir análisis de los niveles

Atrofia cerebral: Han habido reportes de postmarketino de atrofia cerebral y cerebelosa reversible e irreversible

reacción adversa también puede producirse en pacientes que réciben tratamiento concomitante de Topirama con Valproato luego de iniciado el tratamiento con Topiramato o al aumentar la dosis diaria de Topiramato (V

Si persiste la elevación, deberá considerarse la discontinuación del tratamiento con Valproato.

tales pacientes deberán someterse a una investigación para trastornos subvacentes del ciclo de la urea

unática: Ver Contraindicaciones y Advertencias Pancreatitis: Ver Advertencias.

Fanceauls. Ver Advertencias.

Generales: Dado que se han comunicado casos de trombocitopenia (Ver Advertencias), inhibición de la segunda fase de la agregación plaquetaria y anormalidades en los parámetros de coagulación (por ejemplo, fibrinógeno bajo), se recomienda realizar pruebas de coagulación y recuentos plaquetarios antes de iniciar el tratamiento a intervalos regulares durante el mismo. En los pacientes tratados con DEPAKENE, se recomienda cont l recuento de plaquetas y los parámetros de coagulación antes de ser sometidos a pro un estudio clínico con Divalproato de sodio empleado como monoterapia en pacientes epilépticos, 34/ cientes (27%) que recibían un promedio de aproximadamente 50 mg/kg/día, presentaron por lo menos Iltiornánica indicaría esta nosibilidad n valor plaquetario ≤75x10⁹/litro. Se les retiró la medicación a aproximadamente la mitad de estos pacientes on normalización posterior de los recuentos plaquetarios. En el resto de los pacientes, los recuentos plaquetar normalizaron con la continuación de la teranéutica. En este estudio, la probabilidad de trombocitor nentar significativamente con concentraciones totales de Valproato 2110 mg/ml (mujeres) o 2135 mg/m unieria significativamente cui cincentraciones todales de vapitodat 2 i o ingrini (indigres) o 2 i os ingrini ombres). La presencia de hemorragias, hematomas o trastornos de la hemostasia/coagulación constituye una idicación para reducir la dosis o suspender el tratamiento. Dado que el Valproato puede interactuar con agentes ue actúan como inductores enzimáticos, administrados en forma concomitante, se recomienda la determinac eriódica de los niveles plasmáticos del Valproato y de dichas drogas concomitantes durante el curso inicia etonuria. Se ha informado de alteraciones en las pruebas de la función tiroidea asociadas con la adm de Valproato. Se desconoce su significado clínico. Existen estudios *in vitro* que sugieren que el Valproato estimula la replicación de los virus HIV y CMV baio ciertas condiciones experimentales. Se desconocen sus consecuencias cador de los vitas ma y ouve para certas controlles esperimentales, est desconderá sus defectos, sel las hubiera. Además, estos hallazgos *in vitro* son de dudosa importancia para aquellos pacient tratamiento antirretroviral de máxima supresión. Sin embargo, estos datos deberán tenerse en cu l interpretar los resultados del control rutinario de la carga viral en pacientes con HIV que reciben Valproato e el seguimiento clínico de pacientes con CMV. cientes con deficiencia subyacente de carnitina palmitotransferasa (CPT) Tipo II deben ser advertidos del mavor

> adultos demostraron reducción de la espermatogénesis y atrofia testicular a dosis orales de 400 mg/kg/día mayores en las ratas (aproximadamente equivalentes o mayores a la dosis diaria máxima para los humanos mo/m2) v 150 mo/ko/día o mayor en perros (aproximadamente 1 4 veces la dosis diaria máxima para los ingnier) y root ingrigulae orinagy en perios quaproxintabamente 1,4 eeus ia dosis daina inaxima para tu annos o mayor en mg/m²). Los estudios de fertilidad en el Segmento I en ratas han demostrado que dos es de hasta 350 mg/kg/día (aproximadamente igual a la dosis diaria máxima para los humanos en mg/r durante 60 días no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad. Se han demostrado efectos teratogénicos (malformacione de múltiples sistemas orgánicos) en los ratones, las ratas y los conejos. En la literatura publicada, se ha reportado alteraciones de la conducta en la primera generación de las crías de ratones y ratas después de exposición en el útero a dosis/exposiciones clínicamente relevantes de Valoroato. En el ratón, los cambios en eneración, después de exposición aguda en el útero de la primera generación. e desconoce la relevancia de estos hallazgos para los humanos. mbarazo categoría D: Ver Precauciones y Advertencias - Uso en el Embarazo. actancia: El Valproato se excreta en la leche materna. Se han informado concentraciones del 1 al 10% de acientes pediátricos: La experiencia ha indicado que los niños de menos de dos años están expuestos a un cedentemente (Ver Advertencias). Cuando se utilice en estos nacientes. DEPAKENE deberá emplearse

factores que afectan el metabolismo hepático y la unión proteica.

nermanentes (Ver Reacciones Adversas). Las funciones motoras y connitivas de nacientes con Valoroato deben n el útero al Valproato (Ver Precauciones y Advertencias - Uso en el Embarazo).

adultos y niños (mediana de tiempo hasta la detección 21 días: rango 1 a 40). Aunque escasos, muchos de estos sos necesitaron hospitalización y al menos un deceso ha sido reportado. Los signos y sintomas de este infadenopatía, hepatitis, pruebas anormales de la función hepática, anomalías hematológicas (por ejemplo, sinofilia, trombocitopenia, neutropenia), prurito, nefritis, oliguria, síndrome hepatorrenal, artralgia y astenia ido a que el trastorno es variable en su expresión, pueden presentarse otros signos y síntomas de otros ogas que pudiera producir este síndrome, la experiencia entre drogas asociadas con hipersensibilidad

cinogénesis, Mutagénesis, Daño a la Fertilidad: cinogénesis: Los estudios de carcinogenicidad de 2 años fueron realizados en ratones y ratas que recibieron is de Valproato oral de aproximadamente 80 y 160 mg/kg/día (que son las dosis máximas toleradas en estas especies, pero menores que la dosis máxima recomendada para los humanos con base en el área de superficie oral). Se observaron fibrosarcomas subcutáneos en las ratas macho y carcinomas henatocelulare

Mutagénesis: El Valproato no fue mutagénico en un ensavo bacteriano in vitro (ensavo de Ames), no produio en el cultivo primario de los hepatocitos de la rata. No induio aberraciones cromosómicas en la médula ósea

la literatura, después de la exposición intraperitoneal al Valproato, se ha reportado aumento de la incidencia daño del ADN y los cromosomas (rotura de hebra de ADN, aberraciones cromosómicas o micronúcleos) en los dores. Sin embargo, se desconoce la relevancia de los resultados obtenidos con la vía de administración ha observado una incidencia mayor estadísticamente significativa del intercambio entre cromátidas bermanas

sminuir la dosis del Valoroato cuando se inicie la administración de Felbamato. ilépticos no tratados proporcionó resultados contradictorios. Se desconoce la significancia biológica de un ntibióticos carbapenémicos: Se ha informado de una reducción clínicamente significativa de la concentración oro de la fertilidad y Toxicidad para el desarrollo: Los estudios de toxicidad crónica en perros y ratas jóvenes Meronenem) que puede producir pérdida del control de las convulsiones. No se ha dilucidado el mecanismo de

ternativo si las concentraciones séricas de Acido Valproico descienden significativamente o se deteriora el control de las convulsiones (Ver Advertencias). Rifampicina: Un estudio que comprendió la administración de una dosis única de Valproato (7 mg/kg) 36 horas después de 5 noches de administración de Rifampicina (600 mg/día) reveló un aumento del 40% en el clearanc oral del Valoroato. Podrá ser necesario un ajuste en la dosis del Valoroato cuando se coadministre con Rifampicio

Orogas con las que no se han observado interacciones o con probable interacción clínicamente no significativa administrados no reveló ningún efecto sobre el grado de absorción del Valproato. concentraciones séricas en la leche materna. Se desconoce su efecto sobre el lactante. Se deberá consideral Clorpromazina: Un estudio que comprendió la administración de 100 a 300 mg/día de Clo zofrénicos que va recibían Valproato (200 mg dos veces al día) reveló un aumento del 15% en los niveles plasmáticos mínimos del Valoroato. no considerablemente mayor de hepatotoxicidad fatal, especialmente si reúnen las condiciones mencionada: equizofrénicos que ya recibían Valproato (200 mg dos veces al día) no se registraron variaciones significativas en los niveles plasmáticos mínimos de Valproato. dos años decrece considerablemente a medida que aumenta la edad. Los niños pequeños, especialment aquellos que reciben drogas que actúen como inductores enzimáticos, necesitarán dosis de mantenimiento m Efectos del Valproato sobre otras drogas: El Valproato demostró ser un inhibidor débil de algunas isozimas las nara alcanzar las concentraciones deseadas de Acido Valornico libre y total. La variabilidad de la etación de las concentraciones de Acido Valproico en los niños deberá incluir la consideración de s medicaciones de prescripción corriente. Esta lista no estará nunca completa ya que continuamente se esta formando de nuevas interacciones

cientes geriátricos: Un estudio en pacientes geriátricos con demencia reveló somnolencia relacionada

con la droga y suspensión del tratamiento debido a somnolencia (Ver Advertencias - Somnolencia en ancianos) Cánsulas blandas de 250 mg: Este producto medicinal contiene Propilhidroxibenzoato y Metilhidroxibenzoato

Colestiramina: La Colestiramina puede conducir a una disminución en el nivel en plasma de Valproato cuando

Drogas con las que se ha observado una interacción potencialmente significativa en presencia del Valproato

Jarabe 50 mg/ml; Este producto medicinal contiene 3 gramos de Sacarosa cada 5 ml. Esto debe ser tenido uenta en pacientes con diabetes mellitus. Pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la medicinal contiene solución de Sorbitol: Pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la fruc no deben tomar este producto. Este producto medicinal contiene Amaranto. Esto puede causar reacciones alérgica: Interacciones Medicamentosas:

expresión de las enzimas henáticas, particularmente aquellas que elevan los niveles de las glucuronil-transferas del Diazenam no varió con la administración de Valornato cientes bajo politerania con drogas anticonvulsivantes. En cambio, los inhibidores de las isozimas del citocror O nor ejemplo los antidenresivos ejercen noco efecto sobre el clearance del Valnroato debido a que

a uxuación i fletiada por los iniciosonias de citociónio Pado es una via inleadonica secunidaria de retain poca importancia en comparación con la glucuronización y la beta-oxidación. Debido a estas varíaciones elarance del Valproato, siempre que se agreguen o se suspendan agentes enzimienductores, se deberá ntensificar el monitoreo de las concentraciones de Valproato y drogas concomitantes. La siguiente lista proporciona información respecto del potencial de influencia de varias medicaciones comúnmente recetada obre la farmacocinética del Valorgato. Esta lista no está completa y no podría estarlo nunca ya que edia de eliminación de Lamotrigina aumentó de 26 a 70 horas cuando se coadministró Valorgato (165% o to). Deberá reducirse la dosis de Lamotrigina cuando se coadministre con Valproato. Se han reportado ones cutáneas serias (tales como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica) cuando Drogas con las que se ha observado una interacción potencialmente significa

irina: Un estudio que comprendió la coadministración de Aspirina en dosis antipiréticas (11 a 16 mg/kg) dosificación con la administración concomitante con Valproato. cardott de la diministración del Valproato de Valproato del Fenobarbital. La coadministración de Valproato mg dos veces por día durante 14 días) y Fenobarbital a sujetos sanos (n=6) produjo un aumento del 50% vida media y una disminución del 30% en el clearance plasmático del Fenobarbital (dosis única de 60 m ninuvó del 25% de los metabolitos totales excretados con Valproato sólo a 8.3% en presencia de Aspirina. Se deberá observar precaución al coadministrar Valproato y Aspirina acción de la dosis de Fenobarbital excretada inalterada aumentó un 50% en presencia del Valproato. Exis encia de severa depresión del SNC, con o sin elevaciones significativas en los niveles séricos del barbiturato on epilepsia (n=10) reveló un aumento del 35% (de 86 a 115 mcg/ml) en la concentración máxima media del alproato en comparación con el Valproato solo. El incremento de la dosis de Felbamato a 2,4 g/día aumentó

entración máxima media del Valoroato a 133 mcg/ml (aumento adicional del 16%). Podrá ser necesario nitoína: El Valorgato desplaza a la Fenitoína de sus sitios de unión a la albúmina plasmática e inhib etabolismo henático. La coadministración de Valoroato (400 mo tres veces nor día) y Fenitoina (250 mo)

> l a Primidona se metaboliza en un barbitúrico y por lo tanto también puede estar involucrado en una cción similar con Valproato como el Fenobarbital.

fol: Puede ocurrir una interacción clínicamente significativa entre Valproato y Propofol que conduzca a un ento en los niveles sanguíneos de Propofol. Por lo tanto, la dosis de Propofol debería ser reducida cuando co-administra con Valoroato.

a: El tratamiento concomitante de Acido Valproico con Nimodipina puede incrementar a de Nimodipina hasta en un 50%, por lo que se recomienda rever la concentración nodipina cuando se administre en conjunto con Acido Valproico. amida: Cuando en experimentos in vitro se agregó Tolbutamida a muestras de plasma tomadas de pacientes con Valproato, la fracción libre de la Tolbutamida aumento de 20 a 50%. Se desconoce

elevancia clínica de este desplazamiento.

ninistración concomitante de Topiramato con Acido Valproico también ha sido asociada con hipotermia tes que han tolerado estos dos agentes por separado. Se recomiendan determinaciones de los nivel aco en sangre en pacientes que informaron aparición de hipotermia (Ver Precauciones - Hipotermia

Amitriotilina/Nortriptilina: La administración de una dosis oral única de 50 mo de Amitriotilina a 15 voluntarios a coadministración de Valproato. La administración concomitante de Valproato y Amitriptilina raramente temente con Valproato. En presencia de Valproato deberá considerarse una reducción de la dosis

mientras que los de Carbamazenina-10.11-epóxido (CBZ-F) aumentaron en un 45% con la coadministración de Valornato y CB7 a nacientes enilénticos Clonazepam: El empleo concomitante de Acido Valproico y Clonazepam puede inducir estados de ausencia acientes con antecedentes de este tipo de crisis.

Diazepam: El Valproato desplaza al Diazepam de sus sitios de unión a la albúmina plasmática e inhibe su metabolismo. La coadministración de Valproato (1500 mg/día) aumentó la fracción libre de Diazepam (10 mg) en un 90% en sujetos 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 elliminación issuximida: El Valproato inhibie el metabolismo de la Etosuximida. La administración de una dosis única 500 mg de Etosuximida con Valproato (800 a 1600 mg/día) a voluntarios sanos (n=6) se vio acompañada

evonorgestrel (250 mcg) a 6 mujeres tratadas con Valproato (200 mg dos veces por día) durante 2 meses n incremento del 25% en la vida media de eliminación de la Ftosuximida y una disminución del 15% en s nce total en comparación con la Etosuximida como monoterapia. Los pacientes tratados con Valproato imida, especialmente junto con otros anticonvulsivantes, deberán ser controlados para detectar alte motrigina: En un estudio de estado de equilibrio dinámico en el que participaron 10 voluntarios sanos, la vida

Lamotrigina concomitantemente con Valproato. Ver el prospecto de Lamotrigina para detalles de

a del Valornato. Se recomienda estrecho monitoreo en nacientes que reciban tratamiento concomitante co

25%. Se han registrado crisis convulsivas en pacientes epilépticos con la combinación de Valproato y Fenitoína iveles de les matabolites de Acido Valoroiro queden aumentar en caso del uso concomitante con Fenitoina d

opiramato y Acetazolamida: La administración concomitante de Valproato y Topiramato o Acetazolamida se ha o con encetalopatia y/o hiperamoniemia. ientes tratados con estos dos medicamentos deben ser vigilados cuidadosamente para detectar signos

Warfarina: En un estudio in vitro, el Valproato aumentó la fracción libre de la Warfarina hasta un 32.6%. ien se desconoce la relevancia teranéutica de este hallazon, se recomienda controlar los parámetros de pagulación cuando se administre DEPAKENE a pacientes que reciben anticoagulante

Zidovudina: En 6 pacientes HIV-seropositivos, el clearance de la Zidovudina (100 mg cada 8 horas) disminuvo Quetiapina: La coadministración de Valproato y Quetiapina puede aumentar el riesgo de Drogas con las que no se han observado interacciones o con probable interacción clínicamente no significativa hamazenina/Carhamazenina-10.11-Enóxido: Los niveles séricos de Carhamazenina (CBZ) disminuveron un

Clozapina: En pacientes psicóticos (n=11) no se observaron interacciones cuando se administró Valproato Litio: La coadministración de Valproato (500 mg dos veces por día) y Carbonato de Litio (300 mg tres veces Lorazenam: La administración concomitante de Valoroato (500 mg 2 veces al día) y Lorazenam (1 mg dos veces al día) en hombres sanos (n=9) disminuyó el clearance plasmático de l prazenam en un 17%

Olanzapina: El Acido Valproico puede disminuir las concentraciones plasmáticas de Olanzapina. Rufinamida: El Acido Valproico puede llevar a un aumento de la concentración plasmática de Rufinam aumento depende de la concentración de Acido Valproico. Se debe tener precaución, especialmente e Anticonceptivos esteroides orales: La administración de una dosis única de Etinilestradiol (50 mcg)/

Embarazo y Lactancia: El Divalproato de sodio/Valproato/Acido Valproico están contraindicados como miento para la manía y profilaxis de la migraña durante el embarazo. El Divalproato de sodio/Valproato o Valproico están contraindicados como tratamiento para la epilepsia durante el embarazo a menos qu están contraindicados para su uso en mujeres con potencial para la procreación a menos que se cumplan las nedidas para la prevención del embarazo mencionadas en las secciones de Contraindicaciones y Precauciones

> Valoroato demostró que cruza la barrera placentaria tanto en especies animales como en humanos. la politerapia antiepiléptica, incluyendo Valproato, se asocia con un mayor riesgo de malformaciones ongénitas que la monoterania con Valorgato congeninas que la monuerapia con vajprotato. Malformaciones congénitas: Los datos derivados de un meta-análisis (incluyendo registros y estudios de cohortes) ha demostrado que 10.73% de los hijos de mujeres epilépticas, que fueron expuestos a monoterapia con Valproato durante el embarazo, sufren de malformaciones congénitas (IC del 95%: 8.16-13.29). Se trata

cremento en el riesgo de malformaciones mayores, que para la población en general, para quiene ue un interientio en le nesgy de riaminatories inayories, que para la poulation en general, para quientes e riesgo es alrededor del 2-3%. El riesgo es dosis dependiente, pero el umbral de dosis por debajo de la cual no existe un riesgo, no puede establecerse basándose en los datos disponibles. Los datos disponibles muestran una mayor incidencia de malformaciones menores y mayores. Los tipos más comunes de malformaciones incluyen defectos del tubo neural, dismorfia facial, labio leporino y paladar dido, craneoestenosis, cardíacas, defectos renales y urogenitales, defectos de las extremidades (incluyeno lasia bilateral del radio) y múltiples anomalías que involucran varios sistemas del cuero

> Trastornos del desarrollo: Los datos han demostrado que la exposición al Valproato en el útero puede tene s adversos en el desarrollo mental y físico de los niños. El riesgo es dosis dependiente, pero el umb osis por debajo de la cual no existe un riesgo no puede establecerse considerando los datos disponib ríodo gestacional exacto de riesgo para estos efectos es incierto y no puede excluirse el riesgo durar

do el periodo del embarazo. s estudios realizados en niños en edad preescolar expuestos al Valproato en el útero muestran que hasta 0-40% experimentan retrasos en su desarrollo temprano, como hablar y caminar después, habilidades ectuales más bajas, pobres habilidades lingüísticas (hablar y entender) y problemas de memoria, indicando entente discontro de metrodescribito.

liente Intelectual (IQ) medido en niños en edad escolar (de 6 años) con antecedentes de exposición proato en el útero fue en promedio de 7-10 puntos menor que los niños expuestos a otros antiepilépticos Aunque no se puede excluir el rol de los factores de confusión, hay evidencia, en los niños expuestos al Valproato, que el riesgo de deterioro intelectual puede ser independiente del IQ materno.

feno: El Valproato no afectó ninguno de los parámetros farmacocinéticos del Acetaminofeno cuando

e administraron concomitantemente a tres nacientes enilénticos

ten datos limitados sobre los resultados a largo plazo. Los datos disponibles muestran que los piños datos disponibles sugieren que los niños expuestos al Valproato en el útero pueden presentar mayor riesgo de desarrollar trastorno de déficit de atención/hiperactividad (TDAH) en comparación con la población genera

te el embarazo, las convulsiones tónico-clónicas maternas y estado epiléptico con hipoxia puede llevar in particular riesgo de muerte para la madre y el feto En las mujeres que planean quedar embarazadas o que están embarazadas, la terania con Valorgato debe

en edad fértil, adolescentes y niñas.

V01 - 24/FEB/2022 - REVISION R02-2022 - Laetus 156 CAM - Medidas 900x150 mm - Trazabilidad: N/A

Aprobación de Gerencia de Quality Assurance

HF 1089R02 Reemplaza a HF 1089R01 HF 1089R02

CONTROL DE CAMBIOS: LCR-17535-2022-DEV/LCR-17536-2022-DEV

Fecha y Firma