

Depakine® Crono 300 mg comprimidos recubiertos. Depakine® Crono 500 mg comprimidos recubiertos **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Cada comprimido de Depakine® Crono 300 mg comprimidos recubiertos contiene: Ácido valproico (D.C.I.), sal sódica 333 mg. Ácido valproico (D.C.I.) 145 mg. **FORMA FARMACÉUTICA** Son comprimidos recubiertos oblongos de color blanco. **DATOS CLÍNICOS Indicaciones terapéuticas** Epilepsias generalizadas o parciales: Generalizadas primarias: convulsivas, no convulsivas o ausencias y mioclonías. Parciales: con sintomatología elemental (comprendidas las formas Bravais-Jacksonianas) o sintomatología compleja (formas psicosensoresiales, psicómicas...). Parciales secundariamente generalizadas. Formas mixtas y epilepsias generalizadas secundarias (West) y Lennox-Gastaut). Tratamiento de episodios maníacos asociados a trastorno bipolar. **Posología y forma de administración** Se debe ajustar la dosis diaria según la edad y el peso corporal; si bien también se debe tener en cuenta la amplia variabilidad individual de la sensibilidad a valproato. La administración es por vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros, sin masticar, ni triturar, con ayuda de un poco de agua en 1 o 2 tomas, preferentemente en el curso de las comidas. Debido a que no se ha establecido una correlación satisfactoria entre la dosis diaria, la concentración sérica y el efecto terapéutico, la dosis óptima debe determinarse básicamente con arreglo a la respuesta clínica. Cuando no se consigue un control suficiente de las crisis o se sospecha la presencia de efectos adversos, además de la monitorización clínica puede considerarse la determinación de las concentraciones plasmáticas de ácido valproico. El rango de eficacia comunicado fluctúa habitualmente entre 50 - 125 µg/ml (300 - 752 µmol/l). **En epilepsia** La posología media/día a administrar de valproato es: Lactantes y niños (28 días a 11 años): 30 mg/kg. Adolescentes (≥ 12 años) y adultos (≥ 18 años): 20-30 mg/kg. Ancianos (≥ 65 años): 15-20 mg/kg. Dosis superiores a las indicadas son necesarias muy rara vez. En ese caso, se deben repartir en 3 tomas diarias y reforzar la vigilancia clínica del paciente. Las dosis de mantenimiento proporcionalmente más altas en niños y adolescentes se deben a que en estos pacientes, los valores de aclaramiento del valproato son más altos. En pacientes con insuficiencia renal debe tenerse en cuenta la elevación del ácido valproico libre en plasma y reducir la dosis adecuadamente. En las mujeres que deseen un embarazo, se recomienda repartir la dosis diaria en 3 tomas. Con Depakine® CRONO es posible la administración en una toma única en el caso de epilepsias bien controladas con una dosis diaria de 20 a 30 mg/kg. Para la instauración del tratamiento con Depakine® CRONO: Si se trata de un paciente no sometido a ningún otro tratamiento antiepiléptico, la obtención de la dosis total diaria deberá efectuarse en etapas sucesivas, incrementando la dosis inicial cada 2 ó 3 días hasta alcanzar la posología óptima en el plazo de una semana. Si se trata de un paciente en tratamiento con otros antiepilépticos, introducir progresivamente Depakine® CRONO durante 2 a 8 semanas, disminuyendo al mismo tiempo en 1/3 o 1/4 parte la dosis del antiepiléptico en uso, sobre todo cuando se trata de fenobarbital o fenitoína. Cuando se trata de sustituir un tratamiento establecido con la forma entérica de Depakine® por la forma de liberación prolongada de Depakine® CRONO, se aconseja mantener la misma dosis diaria. **En el tratamiento de episodios maníacos asociados a trastorno bipolar** La dosis y las concentraciones plasmáticas terapéuticas son las mismas que en el tratamiento de la epilepsia. **Contraindicaciones** Hipersensibilidad a valproato sódico o a alguno de los excipientes. Hepatitis aguda. Hepatitis crónica. Antecedentes personales o familiares de hepatitis grave, especialmente la relacionada con fármacos. Porfiria hepática. Hepatopatía previa o actual y/o disfunción actual grave de hígado o páncreas. Trastornos del metabolismo de aminoácidos ramificados y del ciclo de la urea. **Advertencias y precauciones especiales de empleo. Disfunción hepática** **Condiciones de aparición** En casos poco frecuentes se ha comunicado insuficiencia hepática grave, en ocasiones con desenlace mortal. La experiencia con la epilepsia indica que los pacientes con riesgo máximo, especialmente en casos de politerapia anticonvulsivante, son lactantes y niños menores de 3 años de edad con trastornos convulsivos graves, sobre todo aquellos con lesión cerebral, retraso mental y/o patología metabólica o degenerativa congénita. A partir de los 3 años de edad, la incidencia de aparición se reduce significativamente y declina progresivamente con la edad. En la mayoría de los casos, este tipo de insuficiencia hepática aparece en el curso de los 6 primeros meses de tratamiento, con una frecuencia máxima entre la segunda y duodécima semana. **Síntomas** Los síntomas clínicos son esenciales para establecer el diagnóstico precoz. En particular deben ser tomados en consideración los procesos siguientes, que pueden preceder a la ictericia, sobre todo en pacientes de riesgo (ver anteriormente: "Condiciones de aparición"): Síntomas inespecíficos, habitualmente de inicio súbito, como astenia, anorexia, letargia y somnolencia que, en ocasiones, se asocian a vómitos repetidos y dolor abdominal. En pacientes con epilepsia, recidiva de convulsiones. Los pacientes (o sus familiares en caso de niños) deben ser informados de la necesidad de notificar inmediatamente a un médico cualquiera de estos signos que experimenten. Deben realizarse de inmediato exámenes, incluyendo la exploración clínica y la evaluación biológica de la función hepática. **Detección** La función hepática debe ser evaluada antes de empezar el tratamiento, monitorizándose luego, periódicamente, durante los 6 primeros meses del mismo. Entre los exámenes habituales los más significativos son las pruebas que reflejan la síntesis de las proteínas, especialmente la de protrombina. La confirmación de una tasa de protrombina anormalmente baja, sobre todo asociada a otras anomalías biológicas (reducción significativa del fibrinógeno y de los factores de coagulación; incremento del nivel de bilirrubina y elevación de las transaminasas exige la suspensión del tratamiento con Depakine® CRONO. A título de precaución y en caso de que sean administrados concomitantemente, los salicilatos deben ser suspendidos, dado que utilizan la misma vía metabólica. **Pancreatitis** En muy raras ocasiones se han comunicado pancreatitis graves cuyo desenlace puede ser mortal. Este es un riesgo que afecta especialmente a los niños pequeños; y por consiguiente, disminuye a medida que aumenta la edad. Serían también factores de riesgo las crisis graves, el deterioro neurológico y el tratamiento anticonvulsivo. Los pacientes que experimenten dolor abdominal agudo deben ser sometidos rápidamente a una exploración clínica. En caso de pancreatitis debe suspenderse la administración de valproato. La insuficiencia hepática con pancreatitis aumenta el riesgo de desenlace mortal. Las pruebas de función hepática deben realizarse antes del tratamiento y periódicamente durante los 6 primeros meses, especialmente en pacientes de riesgo. Al igual que con la mayoría de fármacos antiepilépticos, puede detectarse un aumento leve de los enzimas hepáticos, sobre todo al comienzo del tratamiento; se trata de un fenómeno transitorio y aislado que no se acompaña de ningún signo clínico. En estos pacientes se recomienda la realización de determinaciones biológicas más extensas (incluido tasa de protrombina); cuando proceda puede considerarse un ajuste de la dosis y las pruebas deben repetirse siempre que sea necesario. Cuando se prescriba Depakine® CRONO se recomienda administrarlo en monoterapia en niños menores de 3 años; sin embargo, debe sopesarse el beneficio potencial de Depakine® CRONO frente al riesgo de insuficiencia hepática o pancreatitis en estos pacientes antes de iniciar el tratamiento. Debe evitarse el uso concomitante de salicilatos en niños menores de 3 años a causa del riesgo de toxicidad hepática. Se recomienda la realización de pruebas hematológicas (hemograma completo, incluyendo recuento de plaquetas, tiempo de sangría y pruebas de coagulación) antes del inicio del tratamiento o antes de una intervención quirúrgica y en casos de hematomas o hemorragias espontáneas. En pacientes con insuficiencia renal puede ser necesario reducir la dosificación. Dado que la monitorización de las concentraciones plasmáticas puede ser equívoca, la dosis debe ajustarse con arreglo a la supervisión clínica. Aunque durante la administración de Depakine® CRONO sólo en casos excepcionales se han detectado trastornos inmunitarios, debe sopesarse el beneficio potencial de Depakine® CRONO frente al riesgo potencial en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Se han descrito casos excepcionales de pancreatitis; en consecuencia, los pacientes que experimenten dolor abdominal agudo deben ser sometidos rápidamente a una exploración clínica y determinación de amilasa. En caso de pancreatitis debe suspenderse la administración de valproato. Cuando se sospeche una deficiencia enzimática del ciclo de la urea deben realizarse exámenes metabólicos antes del tratamiento por el riesgo de hiperamonemia con el uso de valproato. Los pacientes deberán ser advertidos de la posibilidad de ganar peso al inicio del tratamiento, por tanto, deberán adoptarse medidas apropiadas para minimizar este riesgo. Durante el tratamiento los pacientes no deberán ingerir alcohol. **Mujeres en edad fértil (ver Embarazo y lactancia)** La decisión de usar Depakine® CRONO en mujeres en edad fértil sólo debería tomarse con información suficiente, después de una exhaustiva entrevista de la paciente junto con su médico y una evaluación de todos los aspectos relevantes, siempre que los beneficios superen el riesgo de anomalías congénitas en el feto. Esta decisión debe tomarse antes de que DEPAKINE CRONO se prescriba por primera vez, así como antes de que una mujer en tratamiento con valproato esté planeando un embarazo. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción Neurológicas, inhibidores de la MAO, antidepresivos y benzodiazepinas** Depakine® CRONO puede potenciar el efecto de otros psicótrópicos, como neurolepticos, inhibidores de la MAO, antidepresivos y benzodiazepinas; por tanto, se recomienda vigilancia clínica y ajustar la dosificación siempre que proceda. **Fenobarbital** Depakine® CRONO incrementa las concentraciones plasmáticas de fenobarbital (a través de la inhibición del catabolismo hepático), con posible aparición de sedación grave, sobre todo en niños. En consecuencia, se recomienda ejercer una vigilancia clínica durante los 15 primeros días del tratamiento de combinación, reducir inmediatamente la dosis de fenobarbital si apareciera sedación, y determinar las concentraciones plasmáticas de fenobarbital siempre que proceda. **Primidona** Depakine® CRONO aumenta las concentraciones plasmáticas de primidona con intensificación de sus efectos adversos (como sedación); estos síntomas desaparecen en el tratamiento a largo plazo. Se recomienda vigilancia clínica, sobre todo al comienzo del tratamiento de combinación, reducir inmediatamente la dosis de primidona si apareciera sedación, y determinar las concentraciones plasmáticas de primidona siempre que proceda. **Fenitoína** Depakine® CRONO reduce la concentración plasmática total de fenitoína. Por otra parte, incrementa la forma libre de fenitoína con posibles síntomas de sobredosificación (ácido valproico desplaza a la fenitoína de sus lugares de unión a las proteínas plasmáticas y reduce su catabolismo hepático). Por tanto, se recomienda vigilancia clínica y, cuando se determinen las concentraciones plasmáticas de fenitoína, conviene evaluar la forma libre. **Carbamazepina** Se ha descrito que la administración conjunta de valproato y carbamazepina causa toxicidad clínica, el ácido valproico puede incrementar los niveles de carbamazepina hasta un nivel tóxico a pesar de que el nivel de carbamazepina se mantenga dentro del rango terapéutico. Se recomienda vigilancia clínica sobre todo al comienzo del tratamiento de combinación y ajustar la dosificación cuando proceda. **Lamotrigina** El riesgo de rash puede incrementarse cuando se administra conjuntamente lamotrigina con ácido valproico. El valproato puede reducir el metabolismo de lamotrigina e incrementar su semivida media; es preciso ajustar las dosis (reducir la dosis de lamotrigina) cuando proceda. **Zidovudina** El valproato puede incrementar la concentración plasmática de zidovudina dando lugar a un aumento de la toxicidad de este fármaco. **Nimodipino** En uso concomitante el nivel de nimodipino puede incrementarse significativamente por inhibición metabólica. **Etosuximida** El valproato sódico incrementa la concentración de etosuximida en plasma, con el consiguiente riesgo de efectos adversos. Si se combinan ambos medicamentos se recomienda un control de los niveles plasmáticos de etosuximida. **Felbamato** El ácido valproico puede incrementar la concentración plasmática de felbamato en aproximadamente un 50%. También se ven afectados el metabolismo y la unión a proteínas plasmáticas de otras sustancias como la codeína. **Efectos de otros fármacos sobre valproato** Los antiepilépticos con efecto inductor de enzimas (incluidos **fenitoína, fenobarbital y carbamazepina**) reducen las concentraciones séricas de valproato y, por lo tanto, reducen su efecto. El uso concomitante con otros medicamentos inductores puede incrementar el riesgo de toxicidad hepática e hiperamonemia. En caso de tratamiento de combinación las dosis deben ajustarse en función de la respuesta clínica y de los niveles plasmáticos obtenidos. La combinación de **felbamato** y valproato aumenta las concentraciones séricas de valproato. Por ello deben monitorizarse los niveles de valproato. La **mefloquina** incrementa el metabolismo del ácido valproico y posee un efecto convulsivo; por tanto, la administración concomitante puede producir convulsiones epilépticas. El uso concomitante de valproato sódico y anticoagulantes (warfarina) o ácido acetilsalicílico puede incrementar la tendencia a hemorragia. El ácido acetil salicílico reduce además la unión a proteínas plasmáticas del ácido valproico pudiendo aumentar las concentraciones séricas libres de valproato. Por lo tanto es recomendable una vigilancia regular de la coagulación sanguínea. El valproato sódico y el ácido acetilsalicílico no deben administrarse conjuntamente en casos de fiebre y dolor, principalmente en bebés y niños. El uso concomitante con **cimetidina, fluoxetina o eritromicina** puede incrementar las concentraciones séricas de valproato (como consecuencia de la reducción del metabolismo hepático). Es posible que medicamentos potencialmente hepatotóxicos, incluyendo el alcohol, puedan exacerbar la toxicidad hepática. Las concentraciones plasmáticas de ácido valproico y libre deben controlarse de forma regular si se combinan ambos tratamientos. Se ha observado una reducción de la concentración de ácido valproico en sangre, en ocasiones asociada a convulsiones, en tratamientos de combinación con carbapenems (**ertapenem, meropenem, imipenem**...). Cuando sea indispensable administrar estos antibióticos se recomienda una monitorización estricta de la concentración de ácido valproico en sangre. En diabéticos con sospecha de cetoadicosis debe tenerse en cuenta la posibilidad de obtener resultados falso-positivos en el test de excreción de cuerpos cetónicos ya que el valproato sódico es metabolizado parcialmente a cuerpos cetónicos. Habitualmente, el valproato carece de efecto inductor enzimático; en consecuencia, no reduce la eficacia de **agentes estrogénicos** en mujeres que toman anticonceptivos hormonales. **Embarazo y lactancia** Durante el embarazo las convulsiones tónico clónicas y el estado epiléptico con hipoxia de la madre pueden dar lugar a un particular riesgo de muerte para la madre y el feto. No obstante, se considera que, en general, el riesgo de defectos en el recién nacido se multiplica por un factor entre 2 y 3 cuando la madre ha sido tratada con un antiepiléptico. Los datos disponibles sugieren una mayor incidencia de malformaciones mayores o menores incluyendo defectos del tubo neural (con una incidencia del 1 a 2% para valproato), hipospadias, dismorfia facial, malformaciones de las extremidades, malformaciones cardiovasculares y anomalías múltiples incluyendo varios órganos o sistemas, en niños nacidos de madres epilépticas tratadas con valproato, cuando se compara la incidencia con otros fármacos antiepilépticos. Los datos han sugerido una asociación entre la exposición intrauterina a Depakine® CRONO y el riesgo de retraso mental, particularmente en el CI verbal en niños nacidos de madres epilépticas y en tratamiento con valproato. El retraso mental se asocia frecuentemente a malformaciones y/o dismorfia facial. Sin embargo es difícil establecer la relación causal debido a posibles factores de confusión como un bajo CI materno, factores genéticos, sociales, ambientales y pobre control de las convulsiones maternas durante el embarazo. Por lo tanto, las mujeres en edad fértil deben ser informadas con detenimiento de los riesgos y beneficios de valproato durante el embarazo. Antes de prescribir el fármaco por primera vez, o ante una mujer en tratamiento con Depakine® CRONO que está planeando un embarazo, es necesario el consejo de un especialista y que el médico informe a la paciente sobre los diferentes riesgos de su uso en el embarazo. En el momento en que una mujer planeifique un embarazo, se debe replantear el tratamiento con Depakine® CRONO, cualquiera que haya sido su indicación. Los datos sugieren que la politerapia antiepiléptica que incluye Depakine® CRONO induce un riesgo teratogénico mayor que la monoterapia con ácido valproico sólo, por lo que si se considera esencial el tratamiento con valproato sódico durante el embarazo, y siempre que sea posible, deberá considerarse el paso a monoterapia a la dosis diaria mínima eficaz, evitando la combinación con otros medicamentos anticonvulsivantes. Como probablemente las malformaciones, especialmente los defectos del tubo neural, se producen por las concentraciones plasmáticas pico, las mujeres que deseen quedar embarazadas deben tomar la dosis diaria eficaz mínima prescrita en varias tomas fraccionadas durante el día o considerar la utilización de formulaciones de liberación prolongada, particularmente entre los días 20 y 40 del embarazo. La incidencia de defectos del tubo neural aumenta con las dosis elevadas, particularmente por encima de 1.000 mg/día. Las concentraciones plasmáticas deben controlarse regularmente, ya que durante el embarazo se producen cambios pronunciados de las concentraciones plasmáticas aunque no se cambie la dosis. Si se considera adecuado, cuando una mujer esté planeando un embarazo se puede iniciar la administración de suplementos de folato a dosis de 5 mg/día de ácido fólico, puesto que de esta forma se minimiza el riesgo de defectos en el tubo neural. Sin embargo, conviene instaurar una monitorización prenatal especializada en las mujeres embarazadas en tratamiento con valproato, a fin de detectar tempranamente la aparición de daño fetal como anomalías del tubo neural u otra malformación (p.ej. ultrasonidos, determinación de alfafetoproteína). Se han notificado casos de síndrome hemorrágico en neonatos cuyas madres habían tomado valproato sódico durante el embarazo. Este síndrome está relacionado con una hipofibrinogenemia; también se han comunicado casos de afibrinogenemia con desenlace mortal. Cabe la posibilidad de que estas hipofibrinogenemias se asocien a una reducción de los factores de coagulación. No obstante, este síndrome debe distinguirse de la reducción de los factores de coagulación dependientes de vitamina K ocasionada por fenobarbital u otros inductores enzimáticos. En consecuencia, en los neonatos deben determinarse el recuento de plaquetas, la concentración plasmática de fibrinógeno, las pruebas de coagulación y los factores de coagulación. En el curso del embarazo no debe suspenderse el tratamiento antiepiléptico con valproato sin autorización del médico, ya que la retirada brusca del tratamiento o una reducción no supervisada de la dosis podría desencadenar convulsiones con graves consecuencias, tanto para la madre como para el feto. También se han observado síntomas de retirada en neonatos cuando la madre ha sido tratada con ácido valproico. La excreción de valproato en la leche materna es escasa, alcanzándose concentraciones entre el 1 y el 10% de las concentraciones séricas maternas. En base a la literatura y la experiencia clínica se puede pensar en lactancia materna, teniendo en cuenta el perfil de seguridad de DEPAKINE CRONO, especialmente los trastornos hematológicos. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** La influencia de Depakine® CRONO sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Se debe advertir al paciente la posibilidad de que el ácido valproico cause la aparición de somnolencia, especialmente en casos de politerapia anticonvulsiva o asociación con benzodiazepinas. **Reacciones adversas** Las reacciones adversas más frecuentemente descritas son las molestias gastrointestinales (dolor, náuseas y diarrea) que suelen ocurrir al comienzo del tratamiento aunque normalmente desaparecen a los pocos días de discontinuar el tratamiento. Puede tener lugar un incremento de peso, por lo que el aumento del peso deberá estar estrechamente controlado, ya que puede ser un factor de riesgo en el síndrome del ovario poliquístico. Se han observado casos graves (e incluso fatales) de daño hepático, particularmente en niños tratados con dosis altas o en combinación con otros antiepilépticos. Las reacciones adversas se presentan agrupadas según su frecuencia (muy frecuentes: >1/10; frecuentes: >1/100 a <1/10; poco frecuentes: >1/1.000 a <1/100; raras: >1/10.000 a <1/1.000; muy raras: <1/100.000) y según la clasificación de órganos y sistemas, por orden decreciente de gravedad: **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**: Frecuentes: trombocitopenia. Raras: anemia, leucopenia o pancitopenia. **Muy raras**: se ha descrito reducción del fibrinógeno o incremento del tiempo de sangría, habitualmente sin signos clínicos asociados y particularmente con dosis elevadas (valproato sódico posee un efecto inhibitor sobre la segunda fase de la agregación plaquetaria). **Trastornos del sistema inmunológico**: reacciones alérgicas. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**: Frecuentes: incremento de peso. **Muy raras**: hiponatremia. **Trastornos del sistema nervioso**: Poco frecuentes: ataxia. **Muy raras**: Demencia reversible asociada a atrofia cerebral reversible, parkinsonismo reversible aislado, encefalopatía¹, temblor postural fino y somnolencia (transitorios y/o relacionados con la dosis), hiperamonemia aislada y moderada², hiperactividad o irritabilidad (sobre todo en niños al inicio del tratamiento).¹ Confusión; en el curso del tratamiento con valproato sódico se han descrito unos pocos casos de estupor o letargia, que han conducido en ocasiones a coma transitorio (encefalopatía); se trataba de casos aislados o asociados a un aumento de la aparición de crisis convulsivas durante el tratamiento, atenuándose tras la suspensión del tratamiento o la reducción de la dosis. Estos casos han sido descritos con frecuencia máxima con un tratamiento de combinación (en particular con fenobarbital) o tras un incremento súbito de las dosis de valproato. ² Casos de hiperamonemia aislada y moderada, que no se acompaña de alteraciones en las pruebas de función hepática, y que no debe ser motivo para suspender el tratamiento. Asimismo, se ha comunicado hiperamonemia asociada a síntomas neurológicos. En estos casos, debe considerarse la realización de exploraciones adicionales. **Trastornos del oído y laberinto**: Raras: pérdida de audición, tanto reversibles como irreversibles; sin embargo, no ha podido determinarse la relación causa/efecto. **Trastornos vasculares**: vasculitis. **Trastornos gastrointestinales**: Muy frecuentes: dolor, náuseas, diarrea. **Muy raras**: pancreatitis que puede llegar a ser fatal. **Trastornos hepatobiliares**: Frecuentes: cambios en tests hepáticos. Poco frecuentes: disfunción hepática. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**: Muy raras: necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme. Pueden aparecer reacciones cutáneas de tipo erupción exantematosas. Frecuentes: alopecia (transitoria y/o relacionados con la dosis). **Trastornos renales y urinarios**: Muy raras: enuresis, síndrome de Fanconi (reversible asociado al tratamiento con valproato. Sin embargo, el mecanismo de acción sigue siendo desconocido). **Trastornos del aparato reproductor y de la mama**: amenorrea y menstruaciones irregulares. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**: Muy raras: edema periférico de poca gravedad. **Sobredosis** Entre los signos clínicos de intoxicación destacan confusión, sedación o incluso coma, miastenia e hipo o arreflexia. En algunos casos también se ha observado hipotensión, miosis, alteraciones cardiovasculares y respiratorias, acidosis metabólica, hipocalcemia e hipernatremia. En adultos y niños, los altos niveles plasmáticos provocan reacciones neurológicas anormales y cambios de comportamiento. No obstante, los síntomas pueden ser variables y se han descrito convulsiones en presencia de niveles plasmáticos muy elevados. Se han comunicado casos de hipertensión intracraneal asociada a edema cerebral. No se conoce un antídoto específico. El tratamiento en régimen hospitalario de la sobredosis debe ser sintomático y se debe monitorizar la función cardiorespiratoria. En caso de intoxicación oral se realizará lavado gástrico, que es útil hasta 10 a 12 horas tras la ingestión, y se administrará carbón activado, mejor antes de los 30 minutos después de la ingestión. En este caso, es necesaria una vigilancia médica intensiva. En algunos casos aislados se ha utilizado con éxito la naloxona. Puede ser útil la diuresis forzada o la hemodialisis. La diálisis peritoneal es poco eficaz. No hay una experiencia suficiente sobre la eficacia de la perfusión de carbón activado hematológico o sobre el reemplazo completo de plasma o transfusión sanguínea. Por esta razón, particularmente en niños, se recomienda el tratamiento hospitalario intensivo, sin técnicas especiales de desintoxicación, pero con control de la concentración plasmática. Se han descrito fallecimientos tras una sobredosis masiva; no obstante, lo habitual es un desenlace favorable. **DATOS FARMACÉUTICOS Lista de excipientes** Núcleo: copolímero de ésteres acrílicos y metacrílicos (cloruro de amonio cuaternario (tipo II) polvo), etilcelulosa, sílice coloidal hidratada. Recubrimiento: hipromelosa, macrogol 6000, talco, dióxido de titanio (E-171), poliacrilato 30% de dispersión. **Periodo de validez** 36 meses. **Precauciones especiales de conservación** No se extraerá el contenido de su estuche hermetico hasta el momento de su administración. Se mantendrá al abrigo de la humedad y a temperatura ambiente (25 °C). Ello es debido a que valproato sódico es una sustancia muy higroscópica, por lo que los comprimidos, en contacto con la humedad ambiental, pueden reabsorbiendo adquiriendo una consistencia pastosa, lo cual no supone una pérdida de actividad terapéutica. **Naturaleza y contenido del recipiente** Blisters de PVC-PVDC/aluminio. **Título de la autorización de comercialización**. SANOFI-AVENTIS S.A. Josep Pla, 2, 08019 Barcelona. **Presentaciones y precio**. Depakine® Crono 300 mg comprimidos recubiertos, 100 comprimidos P.V.P. 11,65€. P.V.P.IVA 12,11€. Depakine® Crono 500 mg comprimidos recubiertos, 100 comprimidos P.V.P. 19,30€. P.V.P.IVA 20,08€. **Comercializador**: SANOFI-AVENTIS S.A. Josep Pla, 2, 08019 Barcelona. Con receta médica. Tratamiento de larga duración. Aportación reducida. **CONSULTE LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR ESTE MEDICAMENTO**. Fecha de revisión: Octubre de 2007.

