HF 1081R01 PANTONE NEGRO C – FRENTE

Listas 7126/3826

Valcote® ER
Divalproato de Sodio
250 mg/500 mg de Ácido Valproico

Comprimidos de liberación controlada

Venta bajo receta
250 mg: Industria Norteamericana - 500 mg: Industria Brasilera

Fórmula Cuali-cuantitativa:
Cada comprimido de liberación controlada de VALCOTE ER 500 mg contiene: Divalproato de sodio 538,10 mg (equivalente a 500 mg de Acido Valproico); Hidroxipropilmetilcelulosa 300,00 mg; Lactosa monohidratada 81,90 mg; Celulosa microcristalina 50,00 mg; Dióxido de silicio 30,00 mg; Sorbato de potasio 0,40 mg; Opadry II-Y-22-17515-Gris 40,00 mg; Opadry YS-1-19025-A-Claro 10,00 mg.
Cada comprimido de liberación controlada de VALCOTE ER 250 mg contiene: Divalproato de sodio 269,10 mg (equivalente a 250 mg de Acido Valproico); Hipromelosa 292,50 mg; Celulosa microcristalina 62,40 mg; Dióxido de silicio 26,00 mg; Opadry YS-1-19025-A-Claro 9,75 mg; Opadry II-30-18037-Blanco 26,00 mg; Sorbato de potasio 0,13 mg; Tinta azul (para impresión de comprimido) 0,737 µl.

Acción Terapéutica: Antiepiléptico y preventivo de la migraña. Antimaníaco.

Indicaciones:
Manía: Los comprimidos de VALCOTE ER están indicados para el tratamiento de los episodios maníacos agudos o mixtos asociados con el trastorno bipolar, con o sin signos psicóticos. Un episodio maníaco es un período caracterizado por humor

alko diseño

HF 1081R01

V04 – 13/ENE/2022 – REVISION R01-2021 – Laetus 150 CAM – Medidas 900x150 mm – Trazabilidad: N/A

HF 1081R01 Reemplaza a HF 1081R00

CONTROL DE CAMBIOS: LCR-16666-2021-DEV/LCR-16667-2021-DEV

Fecha y Firma

Aprobación de Gerencia de Quality Assurance

HF 1081R01 PANTONE NEGRO C – DORSO

Farmacocinética:

Absorción/Biodisponibilidad: La biodisponibilidad absoluta de las tabletas de VALCOTE ER administradas como una dosis única después de las comidas, fue aproximadamente del 90% en relación a la infusión intravenosa. Cuando se administra en iguales dosis totales diarias, la biodisponibilidad de VALCOTE ER es menor que la del Divalproato de sodio (comprimidos con cubierta entérica). En estudios de múltiples dosis en sujetos sanos (N=82) y en pacientes con epilepsia (N=86), cuando se administró en ayuno y sin ayuno VALCOTE ER una vez al día, produjo un promedio de biodisponibilidad del 89% en relación a una dosis diaria total e igual de Divalproato de sodio administrado 2, 3 ó 4 veces al día.

El tiempo medio para alcanzar las concentraciones máximas de VALCOTE ER (C_{max}) después de la administración de VALCOTE ER, variaron de 4 a 17 hs. Después de la administración de varias dosis únicas diarias de VALCOTE ER, la fluctuación entre las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas de Valproato, fue de 10-20% inferior a la de Divalproato de sodio regular, administrado 2, 3 ó 4 veces por día.

Conversión de Divalproato de sodio a VALCOTE ER: Cuando el VALCOTE ER es dado en dosis de 8 a 20% mayores a la dosis diaria total de Divalproato de sodio, ambas formulaciones son bioequivalentes.

En dos estudios cruzados, randomizados, fueron comparadas dosis diarias múltiples de Divalproato de sodio con dosis diarias únicas de un 8 a 20% mayores de VALCOTE ER. En dichos estudios los regímenes de VALCOTE ER y Divalproato de sodio fueron equivalentes en relación al área bajo la curva. Adicionalmente, la C_{max} de Valproato fue menor y la C_{min} fue mayor o igual para VALCOTE ER en relación a los regímenes de Divalproato de sodio (Ver tabla).

Biodisponibilidad de las tabletas de VALCOTE ER relativa al Divalproato de sodio cuando la dosis de VALCOTE ER es 8-20% mayor

Estudio/Población	Regímenes de VALCOTE ER vs Divalproato de sodio	Biodisponibilidad relativa		
		AUC_{24}	C_{max}	C_{min}
Voluntarios sanos N=35	1000 a 1500 mg VALCOTE ER vs 875 a 1250 mg Divalproato de sodio	1,059	0,882	1,173
Pacientes con epilepsia con drogas antiepilépticas concomitantes enzimoinductoras N=64	1000 a 5000 mg VALCOTE ER vs 875 a 4250 mg Divalproato de sodio	1,008	0,899	1,022

Drogas antiepilépticas concomitantes (fueron evaluadas Topiramato, Fenobarbital, Carbamazepina, Fenitoína y Lamotrigina), que inducen el sistema de la citocromo P450, no alteró significativamente la biodisponibilidad de Valproato cuando se realizó la conversión de Divalproato de sodio a VALCOTE ER.

Se ha demostrado que, después de la administración de dosis múltiples, VALCOTE ER administrado una vez al día provoca una fluctuación porcentual (definida como 100x[C_{max}-C_{min}]/[concentración promedio]) 10-20% inferior a la de VALCOTE Comprimidos de cubierta entérica administrado dos veces por día.

VALCOTE Comprimidos de liberación controlada y VALCOTE Comprimidos de cubierta entérica no son bioequivalentes.

Distribución: Unión a proteínas: La unión del Valproato a proteínas plasmáticas depende de la concentración y la fracción libre aumenta aproximadamente entre un 10% con concentraciones de 40 mcg/ml y un 18,5% con concentraciones de 130 mcg/ml. La unión del Valproato a las proteínas disminuye en los ancianos, en pacientes con hepatopatías crónicas, pacientes con deterioro 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 la Fenitoína, Carbamazepina, Warfarina y Tolbutamida) (Véase Precauciones, Interacciones Medicamentosas para mayores detalles sobre las interacciones farmacocinéticas del Valproato con otras drogas).

Distribución en el SNC: Las concentraciones de Valproato en el líquido cefalorraquídeo (LCR) se aproximan a las concentraciones libres en el plasma (alrededor del 10% de la concentración total).

Transferencia placentaria:

Valproato cruza la barrera placentaria en especies animales y en humanos:

- En especies animales, Valproato cruza la placenta en un grado similar a los humanos.
- En los humanos, varias publicaciones evaluaron la concentración de Valproato en el cordón umbilical de los neonatos 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.

Metabolismo: El Valproato es metabolizado casi en su totalidad por el hígado. En pacientes adultos que reciben monoterapia, el 30-50% de una dosis administrada aparece en la orina como conjugado glucurónico. La 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 se elimina por otros mecanismos oxidativos. Menos del 3% de la dosis administrada se excreta intacta en la orina.

La relación entre la dosis y la concentración de Valproato total no es lineal; la concentración no aumenta en forma proporcional a la dosis, sino que aumenta en menor grado debido a la saturación de los sitios de unión a las proteínas plasmáticas. La cinética de la droga libre es lineal.

Eliminación: El clearance plasmático medio y el volumen de distribución del Valproato total son de 0,56 litro/h/1,73 m^2 y 11 litros/1,73 m^2, respectivamente. El clearance plasmático medio y el volumen de distribución del Valproato libre son de 4,6 litros/h/1,73 m^2 y 92 litros/1,73 m^2. La vida media terminal promedio del Valproato como monoterapia osciló entre 9 y 16 horas después de la administración oral de 250 mg - 1 g.

Los valores citados se aplican principalmente a pacientes que no reciben drogas que afectan los sistemas enzimáticos del metabolismo hepático. Por ejemplo, los pacientes que reciben agentes antiepilépticos enzimoinductores (Carbamazepina, Fenitoína y Fenobarbital) depurarán el Valproato en forma más rápida.

Debido a estos cambios en el clearance del Valproato, deberá intensificarse el monitoreo de las concentraciones antiepilépticas cada vez que se agreguen o se suspendan fármacos antiepilépticos concomitantes.

Poblaciones especiales:

Neonatos: Nota: Hasta el momento no se ha establecido la seguridad y eficacia del Divalproato de sodio de liberación prolongada en la profilaxis de la migraña en pacientes pediátricos. Por lo tanto, la información detallada a continuación, sólo es aplicable en dichos pacientes para la indicación: epilepsia. Dentro de los primeros dos meses de vida, los niños presentan una capacidad marcadamente disminuida para eliminar el Valproato en comparación con niños mayores y adultos. Esto se debe a un clearance más bajo (quizás por el desarrollo demorado del sistema de la glucuroniltransferasa y otros sistemas enzimáticos comprometidos en la eliminación del Valproato) y al mayor volumen de distribución (en parte por la unión disminuida a las proteínas plasmáticas). Por ejemplo, en un estudio, la vida media en los niños de menos de 10 días de vida osciló entre 10 y 67 horas en comparación con un rango de 7 a 13 horas en niños mayores de 2 meses.

Niños: Nota: Hasta el momento no se ha establecido la seguridad y eficacia del Divalproato de sodio de liberación prolongada en la profilaxis de la migraña en pacientes pediátricos. Por lo tanto, la información detallada a continuación, sólo es aplicable en dichos pacientes para la indicación: epilepsia. Los pacientes pediátricos (entre 3 meses y 10 años) poseen un 50% más de clearance, expresado en el peso (es decir, ml/min/kg), que los adultos. Los niños mayores de 10 años presentan parámetros farmacocinéticos similares a los de los adultos. El perfil farmacocinético de Valproato luego de la administración de Divalproato de sodio de liberación prolongada fue caracterizado en un estudio multicéntrico de múltiples dosis, abierto, sin ayuno, en niños y adolescentes. Las dosis de Divalproato de sodio de liberación prolongada suministrada una vez por día oscilaron entre 250 y 1750 mg.

La administración de Divalproato de sodio de liberación prolongada suministrada una vez por día en pacientes pediátricos (10 a 17 años) produjo perfiles de concentración plasmática/tiempo de Acido Valproico similares a aquellos observados en adultos.

Ancianos: Se ha demostrado que la capacidad de los pacientes de edad avanzada (rango etario: 68 a 89 años) para eliminar Valproato es reducida en comparación con la de los pacientes de mediana edad (entre 22 y 26 años). El clearance intrínseco se reduce en un 39% y la fracción libre aumenta en un 44%. Por consiguiente, deberá reducirse la dosis inicial en los ancianos (Véase Posología - Forma de Administración).

Efectos del sexo: No existen diferencias en el clearance de la fracción libre, corregido por área de superficie corporal, entre hombres y mujeres (4,8±0,17 y 4,7±0,07 litros/h por 1,73 m^2, respectivamente).

Efectos de la raza: No se han evaluado los efectos de la raza sobre la cinética del Valproato.

Efectos de las enfermedades:

Enfermedades hepáticas: (Véase Advertencias, Contraindicaciones). Las enfermedades hepáticas alteran la capacidad de eliminar Valproato. En un estudio, el clearance del Valproato libre disminuyó un 50% en 7 pacientes con cirrosis y un 16% en 4 pacientes con hepatitis aguda, en comparación con 6 pacientes sanos. En dicho estudio, la vida media del Valproato aumentó de 12 a 18 horas. Las enfermedades hepáticas también están asociadas con menores concentraciones de albúmina y mayores fracciones libres (de 2 a 2,6 veces) de Valproato. Por consiguiente, el monitoreo de las concentraciones totales puede dar lugar a interpretaciones falsas, ya que en pacientes con hepatopatías las concentraciones libres pueden ser muy elevadas, mientras que las concentraciones totales pueden parecer normales.

Enfermedades renales: Se ha informado de una ligera reducción (27%) en el clearance del Valproato libre en pacientes con insuficiencia renal (clearance de creatinina <10 ml/min); sin embargo, la hemodiálisis generalmente reduce las concentraciones de Valproato en alrededor de un 20%. Por lo tanto, no sería necesario ajustar la dosis en 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 interpretaciones erróneas.

Niveles plasmáticos y efecto clínico: La relación entre concentración plasmática y respuesta clínica no está bien documentada. Un factor contribuyente es la unión a las proteínas no lineal dependiente de la concentración del Valproato, lo que afecta el clearance de la droga. Por lo tanto, el monitoreo de la concentración sérica de Valproato total no constituye un índice confiable de los compuestos bioactivos del Valproato. Por ejemplo, debido a que la unión del Valproato a las proteínas plasmáticas depende de la concentración, la fracción libre aumenta aproximadamente entre un 10% con concentraciones de 40 mcg/ml y un 18.5% con concentraciones de 130 mcg/ml. En ancianos, en pacientes con hiperlipidemia y en aquellos con enfermedades hepáticas o renales, la fracción libre es más elevada que la esperada.

Manía: En un estudio clínico controlado contra placebo en manía aguda, los pacientes fueron dosificados hasta lograr la respuesta clínica, con concentraciones plasmáticas valle de entre 85 y 125 mcg/ml (Véase Posología - Forma de Administración).

Epilepsia: Comúnmente, se considera que el rango terapéutico en la epilepsia es de 50 a 100 mcg/ml de Valproato total, a pesar de que algunos pacientes pueden ser controlados con concentraciones plasmáticas menores o mayores.

Datos Preclínicos de Seguridad:

Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad:

Carcinogénesis: Los estudios de carcinogenicidad de 2 años fueron realizados en ratones y ratas que recibieron dosis 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 corporal). Se observaron fibrosarcomas subcutáneos en las ratas macho y carcinomas hepatocelulares y adenomas broncoalveolares en los ratones macho a incidencias levemente mayores que en los controles concurrentes del estudio, pero comparables a los datos con los controles históricos.

Mutagénesis: El Valproato no fue mutagénico en un ensayo bacteriano *in vitro* (ensayo de Ames), no produjo efectos letales dominantes en los ratones, no aumentó la frecuencia de aberraciones cromosómicas en un estudio citogénico *in vivo* en ratas. El Valproato no fue mutagénico en las bacterias (ensayo de Ames) o células L5178Y del linfoma de ratón en el locus de la timidina cinasa (ensayo de linfoma de ratón) y no indujo la actividad de reparación del ADN en el cultivo primario de los hepatocitos de la rata. No indujo aberraciones cromosómicas en la médula ósea de la rata ni efectos letales dominantes en los ratones después de la administración oral.

En la literatura, después de la exposición intraperitoneal al Valproato, se ha reportado aumento de la incidencia de daño del ADN y los cromosomas (rotura de hebra de ADN, aberraciones cromosómicas o micronúcleos) en los roedores. Sin embargo, se desconoce la relevancia de los resultados obtenidos con la vía de administración intraperitoneal.

Se han observado incidencias mayores estadísticamente significativas del intercambio entre cromátidas hermanas (SCE) en pacientes expuestos al Valproato en comparación con personas sanas no expuestas al Valproato. Sin embargo, estos datos podrían haber sido impactados por factores de confusión. Dos estudios publicados que examinaban la frecuencia de SCE en pacientes epilépticos tratados con Valproato, en comparación con pacientes epilépticos no tratados proporcionó resultados contradictorios. Se desconoce la significancia biológica de un aumento de la frecuencia SCE.

Deterioro de la fertilidad y Toxicidad para el desarrollo: Los estudios de toxicidad crónica en perros y ratas jóvenes y adultos demostraron reducción de la espermatogénesis y atrofia testicular a dosis orales de 400 mg/kg/día o mayores en las ratas (aproximadamente equivalentes o mayores a la dosis diaria máxima para los humanos en mg/m^2) y 150 mg/kg/día o mayor en perros (aproximadamente 1,4 veces la dosis diaria máxima para los humanos o mayor en mg/m^2). Los estudios de fertilidad en el Segmento I en ratas han demostrado que dosis orales de hasta 350 mg/kg/día (aproximadamente igual a la dosis diaria máxima para los humanos en mg/m^2) durante 60 días no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad. Se han demostrado efectos teratogénicos (malformaciones de múltiples sistemas orgánicos) en los ratones, las ratas y los conejos. En la literatura publicada, se han 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 Valproato. En el ratón, los cambios en la conducta se han observado también en la 2da. y 3ra. generación, aunque con menos pronunciación en la 3ra. generación, después de exposición aguda en el útero de la primera generación. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los humanos.

Posología - Forma de Administración: Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Acido Valproico debe iniciarse y supervisarse preferiblemente por un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia, la manía o la profilaxis de la migraña. Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Acido Valproico no debe usarse en niños, mujeres y mujeres en edad fértil a menos que otros tratamientos sean ineficaces o no tolerados.

Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Acido Valproico se prescribe y dispensa de acuerdo con las medidas para la prevención del embarazo mencionadas en la sección de Contraindicaciones y Advertencias.

Después de que el médico tratante determine la idoneidad del paciente, el Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Acido Valproico se debe prescribir preferiblemente como monoterapia y a la dosis efectiva más baja, si es posible como una formulación de liberación prolongada. La dosis diaria debe ser dividida en al menos dos dosis únicas.

VALCOTE ER es un producto de liberación prolongada para administración oral una vez al día. Los comprimidos de VALCOTE ER deben ingerirse enteros, sin masticar.

Manía: Los comprimidos de VALCOTE ER se administran por vía oral. La dosis inicial recomendada es de 25 mg/kg/día administrada una vez al día. Esta dosis deberá aumentarse tan rápidamente como sea posible hasta alcanzar la menor dosis terapéutica que produzca el efecto clínico deseado o el rango de concentraciones plasmáticas deseadas. En un estudio clínico controlado contra placebo en manía aguda o tipo mixto, los pacientes se dosificaron hasta llegar a una respuesta clínica, con concentraciones plasmáticas valle de entre 85 y 125 mcg/ml. La dosis máxima recomendada es de 60 mg/kg/día. No hay evidencias disponibles de estudios controlados que orienten al médico en el manejo a más largo plazo de un paciente que mejore durante el tratamiento con VALCOTE ER de un episodio maníaco agudo. Si bien existe consenso de que el tratamiento farmacológico más allá de una respuesta aguda resulta deseable, tanto para el mantenimiento de la dosis inicial como para la prevención de nuevos episodios maníacos, no hay datos que avalen los beneficios de VALCOTE ER en tales tratamientos durante períodos más largos (es decir, más allá de 3 semanas).

Epilepsia: El Divalproato de sodio está indicado como monoterapia y como terapia adyuvante en las crisis parciales complejas (CPC) y en crisis de ausencia simple y compleja en adultos y pacientes pediátricos de 10 años o más.

Como la dosificación de Divalproato de sodio se titula en forma ascendente, las concentraciones de Fenobarbital, Carbamazepina y/o Fenitoína pueden verse afectadas (Ver Precauciones - Interacciones Medicamentosas).

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

Monoterapia (terapia inicial): El Divalproato de sodio no ha sido estudiado como terapia inicial. El tratamiento debe iniciarse con dosis de 10 a 15 mg/kg/día, con incrementos de 5 a 10 mg/kg/semana hasta alcanzar una respuesta clínica óptima; generalmente dicha respuesta se alcanza con dosis diarias inferiores a 60 mg/kg/día. Si no se logra una respuesta óptima, deberán medirse los niveles plasmáticos para determinar si están o no dentro de los niveles aceptados en general (50 a 100 mcg/ml). No pueden hacerse recomendaciones con respecto a la seguridad de Valproato en dosis superiores a 60 mg/kg/día. La probabilidad de trombocitopenia aumenta significativamente con concentraciones plasmáticas totales mínimas de Valproato superiores a 110 mcg/ml en mujeres y 135 mcg/ml en hombres. El beneficio de un mejor control de las crisis con mayores dosis debe ser evaluado en contraposición a la posibilidad de una mayor incidencia de reacciones adversas.

Cambio a monoterapia: Los pacientes deberán iniciar el tratamiento con dosis de 10-15 mg/kg/día. La dosis deberá ser aumentada de 5 a 10 mg/kg/semana para alcanzar una respuesta clínica óptima. Habitualmente ésta se alcanza con dosis diarias inferiores a 60 mg/kg/día. Si dicha respuesta no se alcanza, deberán medirse los niveles plasmáticos para determinar si están dentro del rango terapéutico usualmente aceptado (50-100 mcg/ml). No pueden hacerse recomendaciones con respecto a la seguridad del Valproato para su uso en dosis mayores a 60 mg/kg/día. La dosificación de las drogas antiepilépticas concomitantes (AED) puede reducirse habitualmente en aproximadamente un 25% cada dos semanas. Esta reducción puede iniciarse al comienzo del tratamiento con Divalproato sódico o demorarse por una a dos semanas si se sospecha la ocurrencia de crisis como consecuencia de la misma. La velocidad y duración de la suspensión de la droga antiepiléptica concomitante puede ser altamente variable y los pacientes serán rigurosamente monitoreados durante este período debido al posible aumento de frecuencia de las crisis.

Tratamiento adyuvante: El Divalproato de sodio puede agregarse al régimen en dosis de 10 a 15 mg/kg/día. La dosificación puede aumentarse de 5 a 10 mg/kg/semana hasta alcanzar una respuesta clínica óptima. Habitualmente dicha respuesta se logra con dosis diarias inferiores a 60 mg/kg/día. Si el resultado no se alcanzara, deberán medirse los niveles plasmáticos para determinar si están o no dentro del rango usualmente aceptado (50 a 100 mcg/ml). No puede hacerse ninguna recomendación acerca de la seguridad del Valproato en dosis mayores a 60 mg/kg/día.

En un estudio de tratamiento adyuvante para CPC, en el cual los pacientes recibían Carbamazepina o Fenitoína agregados al Divalproato de sodio, no fue necesario realizar ajustes de la dosis de Carbamazepina o Fenitoína. Sin embargo, dado que el Divalproato de sodio puede interactuar con éstos u otras drogas antiepilépticas administradas concomitantemente, así como con otras drogas (Ver Interacciones Medicamentosas), se recomienda determinar periódicamente las concentraciones plasmáticas de las drogas antiepilépticas concomitantes durante la primera fase del tratamiento (Ver Interacciones Medicamentosas).

Crisis de ausencia simples y complejas para adultos y niños de 10 años o más: La dosis inicial recomendada es de 15 mg/kg/día, aumentando a intervalos de una semana entre 5 y 10 mg/kg/día hasta que puedan controlarse las crisis o los efectos adversos impidan posteriores aumentos. La dosis máxima recomendada es de 60 mg/kg/día.

No se ha establecido una correlación válida entre la dosis diaria, las concentraciones séricas y el efecto terapéutico. Sin embargo, las concentraciones séricas de Valproato para la mayoría de los pacientes con crisis de ausencia oscilarán entre 50 y 100 mcg/ml. Algunos pacientes pueden ser controlados con concentraciones séricas menores o mayores (Ver Farmacología Clínica).

Como la dosificación de Divalproato de sodio es titulada en forma ascendente, las concentraciones sanguíneas de Fenobarbital y/o Fenitoína pueden verse afectadas (Ver Precauciones).

Las medicaciones antiepilépticas no deberán suspenderse en forma abrupta en pacientes que reciben la droga para prevenir crisis más graves, debido a la posibilidad de precipitar un estado epiléptico con hipoxia y riesgo de muerte consiguientes (Ver Advertencias).

En niñas, mujeres adolescentes, mujeres embarazadas y con potencial de procrear, Valcote deberá ser iniciado y supervisado por un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia o manía. El tratamiento sólo debe iniciarse si otros tratamientos no son efectivos o no son tolerados y el beneficio y el riesgo debe ser reconsiderado cuidadosamente en las revisiones regulares de tratamiento. Valcote debe ser prescripto preferentemente como monoterapia y en la dosis efectiva más baja, si es posible como una formulación de liberación prolongada para evitar picos de concentraciones plasmáticas altas. La dosis diaria debe dividirse en al menos dos dosis únicas.

En pacientes que hayan recibido previamente Acido Valproico (Depakene), el tratamiento con Divalproato de sodio (Valcote) deberá iniciarse con la misma dosis diaria y régimen de dosificación. Una vez estabilizado el paciente con Valcote, podrá elegirse un esquema de administración de dos o tres tomas al día en pacientes seleccionados.

Conversión a Divalproato de sodio de liberación prolongada: En pacientes adultos y niños de 10 años o más con epilepsia, que recibían previamente Divalproato de sodio, el Divalproato de sodio de liberación prolongada deberá ser administrado una vez por día utilizando 8 a 20% más que la dosis diaria total de Divalproato de sodio (Ver tabla de conversión de dosis).

Para los pacientes a quienes la dosis diaria total de Divalproato de sodio no pueda ser directamente convertida al Divalproato de sodio de liberación prolongada, se deberá considerar la opinión del médico para aumentar la dosis diaria total de Divalproato de sodio del paciente a la dosis mayor próxima antes de convertir a la dosis diaria total. No hay datos suficientes para permitir una recomendación de un factor de conversión para pacientes con dosis de Divalproato de sodio mayor a 3125 mg/día.

Tabla de conversión de dosis

Divalproato de sodio Dosis diaria total (mg)	Divalproato de sodio de liberación prolongada (mg)
500* - 625	750
750* - 875	1000
1000* - 1125	1250
1250 - 1375	1500
1500 - 1625	1750
1750	2000
1875 - 2000	2250
2125 - 2250	2500
2375	2750
2500 - 2750	3000
2875	3250
3000 - 3125	3500

*Estas dosis totales diarias de Divalproato de sodio no pueden ser convertidas directamente a una dosis diaria total en 8 a 20% mayor de Divalproato de sodio de liberación prolongada debido a que las concentraciones de dosis de DSLP requeridas no están disponibles. Se deberá dejar a consideración del médico el aumento de la dosis diaria de Divalproato de sodio a la siguiente dosis más alta antes de convertir a la dosis diaria total apropiada de Divalproato de sodio de liberación prolongada.

Las concentraciones plasmáticas C_{min} de Divalproato de sodio de liberación prolongada son equivalentes al Divalproato de sodio pero pueden variar con los pacientes luego de la conversión. Si no se lograra una respuesta clínica satisfactoria se deberán medir niveles plasmáticos para determinar si estos se encuentran o no dentro del riesgo terapéutico usualmente aceptado (50 a 100 mcg/ml).

Profilaxis de la migraña: La dosis inicial recomendada es de 500 mg una vez por día durante 1 semana, aumentándola luego a 1 g una vez al día. Si bien sólo se han evaluado dosis de 1 g de VALCOTE ER una vez al día en pacientes con migraña, el rango posológico efectivo de VALCOTE Comprimidos de cubierta entérica en dichos pacientes es de 500 mg a 1 g por día. Al igual que con otros productos a base de Valproato, las dosis de VALCOTE ER deberán ser individualizadas y podrán requerirse ajustes posológicos. Los comprimidos de VALCOTE ER no son bioequivalentes a los comprimidos de VALCOTE Cubierta entérica (Véase Farmacología Clínica, Farmacocinética). En caso de que un paciente requiriera ajustes de dosis inferiores a las concentraciones disponibles de VALCOTE ER deberá considerarse la administración de Valcote comprimidos de 125 y 250 mg (liberación no controlada).

Divalproato de sodio debe ser iniciado y supervisado por un especialista con experiencia en el tratamiento de la Migraña. El tratamiento sólo debe iniciarse si otros tratamientos no son efectivos o no son tolerados y el beneficio y el riesgo debe ser reconsiderado cuidadosamente en las revisiones regulares de tratamiento.

Recomendaciones posológicas generales:

Posología en pacientes geriátricos: Debido a una disminución en el clearance de la fracción libre de Valproato y a una posible mayor susceptibilidad a la somnolencia, las dosis iniciales en pacientes geriátricos deberán reducirse. Las dosis iniciales inferiores a 250 mg en ancianos sólo podrán alcanzarse con el uso de otras presentaciones de Divalproato de sodio.

La dosificación deberá ir aumentándose en forma más paulatina, con monitoreo periódico de la ingesta de alimentos y de agua, deshidratación, somnolencia y otros episodios adversos. Deberá considerarse la reducción de la dosis o la suspensión de Valproato en pacientes con ingesta deficiente de líquidos o alimentos y en pacientes con excesiva somnolencia. La dosis terapéutica definitiva deberá alcanzarse en base a la respuesta clínica y tolerancia del paciente (Véase Advertencias).

Episodios adversos relacionados a la dosis: La incidencia de episodios adversos (particularmente elevación de las enzimas hepáticas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. La probabilidad de trombocitopenia aumenta significativamente con concentraciones totales de Valproato ≥110 mcg/ml en mujeres o ≥135 mcg/ml en hombres (Véase Precauciones). Deberá evaluarse el beneficio de un mayor efecto terapéutico con dosis más altas frente a la posibilidad de una mayor incidencia de las reacciones adversas.

Irritación gastrointestinal: Los pacientes que sufren de irritación GI podrán beneficiarse con la administración de la medicación con las comidas o con una dosis inicial más baja de VALCOTE Comprimidos de cubierta entérica.

Cumplimiento: El paciente deberá tomar VALCOTE ER todos los días según la indicación del médico. Si se olvidara de tomar un comprimido, deberá hacerlo tan pronto como le sea posible, salvo que sea casi la hora de la próxima dosis. Si se salteara una dosis, no deberá duplicar la siguiente.

Contraindicaciones:

EL DIVALPROATO DE SODIO NO DEBERÁ ADMINISTRARSE EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA O DISFUNCIÓN HEPÁTICA SIGNIFICATIVA.

El Divalproato de sodio está contraindicado en pacientes con conocidos trastornos del ciclo de la urea (Ver Advertencias).

Tratamiento de la epilepsia:

- Durante el embarazo a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado (Ver secciones 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.

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

- Durante el embarazo (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.

El Divalproato de sodio está contraindicado en pacientes con porfiria.

El Divalproato de sodio está contraindicado en pacientes que tienen enfermedades mitocondriales causadas por mutaciones en el ADN de la polimerasa gamma (POLG; por ejemplo, Síndrome de Alpers-Huttenlocher) y en niños menores de dos años de edad en los que se sospecha que tienen un trastorno relacionado con la POLG (Ver Advertencias - Hepatotoxicidad).

El Divalproato de sodio está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la droga.

Advertencias:

Hepatotoxicidad: Se han producido casos fatales de insuficiencia hepática en pacientes que recibían Acido Valproico. Por lo general, se registraron durante los primeros seis meses de tratamiento. La hepatotoxicidad severa o fatal puede estar precedida de síntomas inespecíficos, tales como malestar general, debilidad, letargia, edema facial, anorexia y vómitos.

Los pacientes deberán ser estrictamente controlados para detectar la presencia de dichos síntomas. Deberán realizarse análisis de la función hepática antes de iniciar la terapia y a intervalos regulares durante la misma, especialmente durante los primeros 6 meses de tratamiento. Sin embargo, los médicos no deberán confiar solamente en la bioquímica sérica, ya que los resultados de dichas pruebas pueden no ser anormales en todos los casos. También deberán considerarse los resultados de los exámenes físicos periódicos y la historia clínica de los pacientes.

Deberá tenerse mucha precaución cuando se administre VALCOTE en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática.

Los pacientes que reciben anticonvulsivantes múltiples, los niños, pacientes con trastornos metabólicos congénitos, con severos trastornos convulsivos acompañados de retraso mental y con enfermedad cerebral orgánica pueden constituir un grupo de particular riesgo. La experiencia indica que los niños menores de 2 años están expuestos a un riesgo considerablemente mayor de hepatotoxicidad fatal, especialmente si pertenecen a alguno de los grupos de particular riesgo antes mencionados.

La experiencia en epilepsia ha demostrado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal en pacientes mayores de 2 años decrece considerablemente a medida que aumenta la edad. No se recomienda el empleo de VALCOTE ER en niños (Véase Precauciones - Empleo en Pediatría).

La administración deberá suspenderse inmediatamente ante la sospecha o evidencia de disfunción hepática significativa.

En algunos casos la disfunción hepática ha progresado a pesar de haberse interrumpido la administración de la droga.

El Divalproato de sodio está contraindicado en pacientes que tienen enfermedades mitocondriales causadas por mutaciones en el ADN de la polimerasa gamma (POLG; por ejemplo, Síndrome de Alpers-Huttenlocher) y en niños menores de dos años de edad en los que se sospecha que tienen un trastorno relacionado con la POLG (Ver Contraindicaciones).

Han sido reportado casos de Insuficiencia hepática aguda y muertes relacionadas con trastornos hepáticos inducidas por Valproato en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados por mutaciones en el gen mitocondrial de la ADN polimerasa gamma (POLG) (por ejemplo, Síndrome de Alpers-Huttenlocher) en una tasa mayor que aquellos sin estos síndromes.

Deben sospecharse trastornos relacionados a la POLG en pacientes con historia familiar o síntomas sugestivos de trastornos relacionados a la POLG, incluyendo pero no limitándose a encefalopatía inexplicable, epilepsia refractaria (focal, mioclónica), presentación de status epilepticus, retrasos en el desarrollo, retraso psicomotor, neuropatía axonal sensitivomotora, ataxia miopática cerebelosa, oftalmoplejía o migraña complicada con aura occipital. Las pruebas de mutación de la POLG deben ser realizadas de acuerdo con la práctica clínica habitual para la evaluación diagnóstica de dichos trastornos.

En pacientes de más de dos años de edad en los que se tiene sospechas de tener una enfermedad mitocondrial hereditaria, el Divalproato de sodio debe ser usado únicamente luego de que otros anticonvulsivantes fallaron. Este grupo de mayor edad debe ser monitoreado de forma cercana durante el tratamiento con Divalproato de sodio por el desarrollo de daño hepático agudo con evaluaciones clínicas regulares y pruebas de monitoreo de la función hepática.

Pancreatitis: Se han informado casos de pancreatitis potencialmente mortales en niños y adultos tratados con Valproato. Algunos de los casos se describieron como pancreatitis hemorrágicas cuyos síntomas iniciales progresaron rápidamente hasta la muerte. Algunos casos se presentaron poco después de iniciado el tratamiento y otros después de varios años de terapia. En base a los casos registrados, el índice excede al esperado en la población general y hubo casos de pancreatitis con recidiva después de reiniciado el tratamiento con Valproato. En estudios clínicos llevados a cabo en 2416 pacientes se observaron dos casos de pancreatitis sin etiología alternativa, lo que representa una experiencia de 1044 pacientes/año. Los pacientes y/o tutores deberán tener en cuenta que el dolor abdominal, las náuseas, los vómitos y/o la anorexia pueden ser síntomas de pancreatitis que requieren evaluación clínica inmediata. Si se diagnostica pancreatitis, deberá suspenderse la terapéutica con Valproato e iniciar un tratamiento alternativo para la afección clínica subyacente, según indicación clínica.

Somnolencia en ancianos: En los pacientes de edad avanzada, la dosificación deberá incrementarse más paulatinamente, con monitoreo periódico de la ingesta de líquidos y nutrientes, deshidratación, somnolencia y de otros episodios adversos. Deberá considerarse la reducción de la dosis o la suspensión de Valproato en pacientes con ingesta hídrica o alimentaria deficiente y en pacientes con somnolencia excesiva (Véase Posología - Forma de Administración).

Trombocitopenia: La frecuencia de episodios adversos, particularmente enzimas hepáticas elevadas y Trombocitopenia (Véase Precauciones) puede estar relacionada a la dosis. Por lo tanto, deberá evaluarse el beneficio de un mayor efecto terapéutico con dosis más elevadas frente a la posibilidad de una mayor incidencia de los efectos adversos.

Trastornos del ciclo de la urea: Se han informado casos de encefalopatía hiperamoniémica, algunas veces fatales, luego de la iniciación del tratamiento con Divalproato en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, un grupo de anomalías genéticas infrecuentes, particularmente la deficiencia de la ornitina transcarbamilasa. Antes de la iniciación del tratamiento con Valproato deberá considerarse la evaluación de trastornos del ciclo de la urea en: (1) Pacientes con una historia inexplicada de encefalopatía o coma, encefalopatía asociada con una carga proteica, encefalopatía relacionada con el embarazo o el post-parto, retraso mental inexplicado o antecedentes de niveles plasmáticos elevados de amonio o glutamina; (2) Pacientes con vómitos y letargia cíclicos, irritabilidad episódica extrema, ataxia, nitrógeno ureico bajo o supresión proteica; (3) Pacientes con antecedentes familiares de trastornos del ciclo de la urea o antecedentes familiares de muertes infantiles inexplicadas (particularmente varones); (4) Pacientes con otros signos o síntomas de trastornos del ciclo de la urea. Los pacientes que desarrollen síntomas de encefalopatía hiperamoniémica inexplicada mientras reciben tratamiento con Valproato deberán recibir tratamiento inmediato (incluyendo discontinuación de la terapia con Valproato) y ser evaluados para descartar trastornos subyacentes del ciclo de la urea (Ver Contraindicaciones y Precauciones).

Conducta e ideas suicidas: Se ha reportado un incremento del riesgo de conducta o pensamientos de suicidio en pacientes tratados con antiepilépticos para cualquiera de las indicaciones. Este mayor riesgo de conducta o pensamientos suicidas con los antiepilépticos se observó ya en la primera semana después de iniciado el tratamiento y continuó durante el período de tratamiento evaluado. El riesgo relativo de conducta o pensamientos suicidas fue más elevado en los estudios clínicos en epilepsia que en los estudios clínicos en trastornos psiquiátricos u otros trastornos, pero las diferencias en el riesgo absoluto fueron similares en las indicaciones para epilepsia y psiquiátricas. Los pacientes tratados con antiepilépticos para alguna de las indicaciones deben ser monitoreados por posible aparición o agravamiento de la depresión, conducta o pensamientos suicidas y/o cambios inusuales en el estado de ánimo o comportamiento.

El médico que esté considerando recetar Divalproato de sodio u otro antiepiléptico deberá evaluar el riesgo de conducta o pensamientos suicidas frente al riesgo de la enfermedad sin tratar. La epilepsia y muchos otros trastornos para los cuales se recetan antiepilépticos se encuentran de por sí asociados con morbilidad y mayor riesgo de conducta y pensamientos suicidas. En caso de aparición de conductas y pensamientos suicidas durante el tratamiento, el médico deberá considerar si la aparición de estos síntomas en un determinado paciente puede estar relacionada con la enfermedad que está siendo tratada. Se deberá informar a los pacientes, cuidadores y familiares que los antiepilépticos aumentan el riesgo de conducta y pensamientos suicidas y advertirles de la necesidad de estar alertas ante la aparición o agravamiento de los signos y síntomas de depresión, cambios inusuales en el estado de ánimo o comportamiento, o la aparición de conducta o pensamientos suicidas o daño hacia ellos mismos. Los comportamientos que generen preocupación deben ser informados inmediatamente al médico.

Interacciones con antibióticos carbapenémicos: Los antibióticos carbapenémicos (Ertapenem, Imipenem, Meropenem) pueden reducir las concentraciones séricas del Acido Valproico a niveles subterapéuticos y en consecuencia producir pérdida del control de las convulsiones. Se recomienda controlar frecuentemente las concentraciones séricas de Acido Valproico después del inicio del tratamiento con Carbapenem. Deberá considerarse un tratamiento antibacteriano o anticonvulsivante alternativo si las concentraciones séricas de Acido Valproico descienden significativamente o se deteriora el control de las convulsiones (Ver Interacciones Medicamentosas).

Niñas/Mujeres adolescentes/Mujeres en edad fértil/Embarazo: Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Acido Valproico tienen un alto potencial teratogénico y los niños expuestos en el útero a Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Acido Valproico tienen un alto riesgo de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo (Véase sección Embarazo, Fertilidad y Lactancia). Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Acido Valproico está contraindicado en las siguientes situaciones:

Tratamiento de la epilepsia:

- Durante el embarazo, a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado (Véase 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 a continuación y en las secciones de Contraindicaciones y Embarazo, Fertilidad y Lactancia.

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

- Durante el embarazo (Véase 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 a continuación y en las secciones de Contraindicaciones 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, a garantizar su compromiso, discutir opciones terapéuticas y garantizar su comprensión de los riesgos y las medidas necesarias para minimizar los riesgos.
- El potencial de embarazo se evalúa para todas las pacientes femeninas.
- La paciente ha entendido y reconocido los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos a Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Acido Valproico en el útero.
- La paciente comprende la necesidad de someterse a pruebas de embarazo antes del inicio del tratamiento y durante el tratamiento, según sea necesario.
- La paciente recibe asesoramiento sobre anticoncepción y que el paciente es capaz de cumplir con la necesidad de utilizar anticonceptivos efectivos (para más detalles, consulte la subsección de Anticoncepción), sin interrupción durante toda la duración del tratamiento con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Acido Valproico.
- La paciente comprende la necesidad de una revisión periódica (al menos anual) del tratamiento por parte del médico, preferiblemente por un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia, o manía o profilaxis de migraña.
- La paciente comprende la necesidad de consultar a su médico tan pronto como planifique el embarazo para garantizar la discusión oportuna y cambio a opciones de tratamiento alternativas antes de la concepción y antes de discontinuar la anticoncepción.
- El paciente comprende los peligros y las precauciones necesarias asociadas con el uso de Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Acido Valproico y la necesidad de consultar urgentemente a su médico en caso de embarazo.
- El paciente ha recibido la guía del paciente.

Estas afecciones también afectan a mujeres que no son sexualmente activas a menos que el médico tratante considere que existen razones de peso para indicar que no hay riesgo de embarazo.

Niñas femeninas:

- El médico tratante debe asegurarse de que los padres/cuidadores de niñas comprendan la necesidad de contacte al especialista una vez que la niña use Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Acido Valproico experimenta la menarca.

El médico tratante debe asegurarse de que los padres/cuidadores de niñas que han experimentado la menarca les proporcionen información completa sobre los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos al Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Acido Valproico en el útero.

En pacientes que experimentaron la menarca, el especialista en la prescripción debe volver a evaluar la necesidad del tratamiento con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Acido Valproico anualmente y considerar opciones de tratamiento alternativas. Si el Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Acido Valproico es el único tratamiento adecuado, es necesario usar un método de anticoncepción eficaz y discutir todas las demás medidas descritas en las secciones Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias y Embarazo, Fertilidad y Lactancia. El especialista debe hacer todos los esfuerzos posibles para cambiar a las niñas a una alternativa tratamiento antes de que alcancen el potencial de tener hijos.

El embarazo debe excluirse antes del inicio del tratamiento con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/ Acido Valproico.

Anticoncepción: Las mujeres en edad fértil a las que se les receta Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Acido Valproico deben usar un método anticonceptivo eficaz, sin interrupción durante toda la duración del tratamiento con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Acido Valproico. Estos pacientes deben recibir información completa sobre la prevención del embarazo y deben ser referidos para recibir consejos anticonceptivos si no están usando anticonceptivos efectivos. Al menos un método anticonceptivo efectivo (preferiblemente un método independiente del 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 caso, al elegir el método anticonceptivo que involucra al paciente en la discusión, para garantizar su compromiso y cumplimiento de las medidas elegidas. Incluso si tiene amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre anticoncepción efectiva.

Revisiones anuales de tratamiento preferiblemente por un especialista: El médico tratante debe revisar al menos anualmente si el Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Acido Valproico es el tratamiento más adecuado para el paciente.

El médico tratante debe asegurarse de que el paciente haya entendido y reconocido los riesgos de la enfermedad congénita, malformaciones y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos al Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Acido Valproico en el útero.

Planificación del embarazo: Para la indicación de epilepsia, si una mujer planea quedar embarazada, un especialista con experiencia en tratamiento de la epilepsia, debe reevaluar el tratamiento con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Acido Valproico y considerar opciones de tratamiento alternativo. Se debe hacer todo lo posible para cambiar a una alternativa adecuada de tratamiento previo a la concepción y antes de que se suspenda la anticoncepción (Véase la sección de Embarazo, Fertilidad y Lactancia). Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir asesoramiento adicional sobre los riesgos con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Acido Valproico para el feto 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 con experiencia en el manejo de la manía y la profilaxis de la migraña debe ser consultado y el tratamiento con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Acido Valproico debe suspenderse y si es necesario cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción y antes de que se descontinúe la anticoncepción.

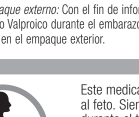
En caso de embarazo: En caso de embarazo, el paciente debe contactar inmediatamente a un especialista/médico para volver a evaluar el tratamiento y considerar opciones alternativas.

El farmacéutico debe asegurarse que:

- Se aconseje a los pacientes que no suspendan el medicamento con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Acido Valproico y contactar inmediatamente a un especialista en caso de embarazo planificado o sospechado.

Materiales educativos: Para ayudar a los profesionales de la salud y a los pacientes a evitar la exposición a Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Acido Valproico durante el embarazo, el titular de la autorización de comercialización ha proporcionado materiales educativos como una guía médica para reforzar las advertencias y brindar orientación sobre el uso de Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Acido Valproico en mujeres en edad fértil y los detalles del programa de prevención de embarazo. Se debe proporcionar una guía del paciente a todas las mujeres con potencial de procrear usando Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Acido Valproico.

Recordatorio Visual sobre el empaque externo: Con el fin de informar y recordar a los pacientes evitar la exposición a Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Acido Valproico durante el embarazo, el Titular de la Autorización de Comercialización ha agregado un pictograma y una advertencia en el empaque exterior.



ADVERTENCIA PARA MUJERES Y NIÑAS

Este medicamento puede causar serios daños al feto. Siempre use anticonceptivos efectivos durante el tratamiento.

Si piensa quedar embarazada o está embarazada, contacte urgentemente a su médico.

No deje de tomar este medicamento a menos que su médico se lo ordene.

Lea el prospecto cuidadosamente antes de su uso.

Precauciones:

Disfunción hepática: (Véase Contraindicaciones y Advertencias).

Pancreatitis: (Véase Advertencias).

Generales: Dado que se han comunicado casos de trombocitopenia (Véase Advertencias), inhibición de la fase secundaria 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 y a intervalos regulares durante el mismo. En los pacientes tratados con VALCOTE, se recomienda controlar el recuento plaquetario y los parámetros de coagulación antes de ser sometidos a procedimientos quirúrgicos. En un estudio clínico con VALCOTE empleado como monoterapia en pacientes epilépticos, 34/126 pacientes (27%) que recibían un promedio de aproximadamente 50 mg/kg/día presentaron por lo menos un valor plaquetario ≤75x10^9/litro. Se les retiró la medicación a aproximadamente la mitad de dichos pacientes, con normalización posterior de los recuentos plaquetarios. En el resto de los pacientes, los recuentos plaquetarios se normalizaron con la continuación de la terapia. En este estudio, la probabilidad de trombocitopenia pareció aumentar significativamente con concentraciones totales de Valproato ≥110 mcg/ml (mujeres) o ≥135 mcg/ml (hombres). La presencia de hemorragias, hematomas o trastornos de la hemostasia/coagulación constituye una indicación para reducir la dosis o suspender el tratamiento. Dado que VALCOTE puede interactuar con agentes que actúan como inductores enzimáticos, administrados en forma concomitante, se recomienda la determinación periódica de los niveles plasmáticos de Valproato y de dichas drogas concomitantes durante el curso inicial de la terapia, según indicación clínica (Véase Precauciones - Interacciones Medicamentosas).

El Valproato es eliminado parcialmente en la orina como un cetometabolito, lo que puede llevar a una falsa interpretación de cetonuria.

Se han registrado alteraciones en las pruebas de la función tiroidea asociadas con la administración 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 bajo ciertas condiciones experimentales. Se desconocen sus consecuencias clínicas, si es que existen. Además, estos hallazgos *in vitro* son de dudosa importancia para los pacientes que reciben tratamiento antirretroviral de máxima supresión. Sin embargo, estos datos deberán tenerse en cuenta al interpretar los resultados del control rutinario de la carga viral en pacientes con HIV que reciben Valproato, o durante el seguimiento clínico de pacientes con CMV.

Pacientes con deficiencia subyacente de carnitina palmitotransferasa (CPT) Tipo II deben ser advertidos del mayor riesgo de rabdomiólisis cuando toman Valproato.

Reacción de hipersensibilidad multiorgánica: Se han informado reacciones aisladas de hipersensibilidad multiorgánica con una estrecha relación temporal después de la iniciación de la terapéutica con Valproato en adultos y niños (mediana de tiempo hasta la detección 21 días; rango 1 a 40). Aunque escasos, muchos de estos casos necesitaron hospitalización y al menos, un deceso ha sido reportado.

Los signos y síntomas de este trastorno fueron diversos; sin embargo, generalmente, aunque no exclusivamente, los pacientes presentaron fiebre y erupción asociadas con compromiso de otros sistemas orgánicos.

Otras manifestaciones asociadas pueden incluir linfadenopatía, hepatitis, pruebas anormales de la función hepática, anomalías hematológicas (por ejemplo, eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia), prurito, nefritis, oliguria, síndrome hepatorrenal, artralgia y astenia.

Debido a que el trastorno es variable en su expresión, pueden presentarse otros signos y síntomas de otros sistemas no mencionados anteriormente.

Si se sospechara esta reacción, se deberá discontinuar el Valproato e iniciar un tratamiento alternativo.

Aunque no es muy clara la existencia de una sensibilidad cruzada con otras drogas que pudiera producir este síndrome, la experiencia entre drogas asociadas con hipersensibilidad multiorgánica indicaría esta posibilidad.

Hiperamoniemia: La hiperamoniemia se ha reportado en asociación con la terapia con Divalproato y puede 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 lo que deberán medirse los niveles de amonio.

Asimismo, deberá considerarse la hiperamoniemia en pacientes con hipotermia (Ver Precauciones - Hipotermia).

Si el amonio estuviera aumentado se deberá discontinuar el tratamiento con Valproato. Deberán iniciarse intervenciones apropiadas para el tratamiento de la hiperamoniemia y tales pacientes deberán someterse a una investigación para trastornos subyacentes del ciclo de la urea (Ver Contraindicaciones y Advertencias - Trastornos del ciclo de la urea y Precauciones - Hiperamoniemia y Encefalopatía asociadas con el uso concomitante de Topiramato).

Las elevaciones asintomáticas del amonio son más frecuentes y cuando se presentan, requieren un estrecho monitoreo de los niveles plasmáticos de amonio. Si persiste la elevación, deberá considerarse la discontinuación del tratamiento con Valproato.

Hiperamoniemia y Encefalopatía asociadas con el uso concomitante de Topiramato: La administración concomitante de Topiramato y Acido Valproico se ha visto asociada con hiperamoniemia con o sin encefalopatía en pacientes que habían tolerado cada una de las drogas por separado. Los síntomas clínicos de la encefalopatía hiperamoniémica a menudo incluyen alteraciones agudas en los niveles de conciencia y/o función cognitiva con letargia o vómitos. La hipotermia también puede ser una manifestación de la hiperamoniemia (Ver Precauciones - Hipotermia). En la mayoría de los casos, los síntomas desaparecen luego de la interrupción de cualquiera de las drogas. Este evento adverso no se debe a una interacción farmacocinética. No se sabe si la monoterapia con Topiramato está asociada con hiperamoniemia. Los pacientes con errores congénitos del metabolismo o actividad mitocondrial hepática reducida pueden presentar mayor riesgo de hiperamoniemia con o sin encefalopatía. Aunque no se ha estudiado, una interacción entre Topiramato y Acido Valproico puede exacerbar defectos existentes o desenmascarar deficiencias en personas susceptibles (Ver Contraindicaciones y Advertencias - Trastornos del ciclo de la urea y Precauciones - Hiperamoniemia).

Hipotermia: Se ha comunicado hipotermia, definida como el descenso no intencional de la temperatura corporal por debajo de 35°C, asociada con el tratamiento con Valproato junto con y en ausencia de hiperamoniemia. Esta reacción adversa también puede producirse en pacientes que reciben tratamiento concomitante de Topiramato con Valproato luego de iniciado el tratamiento con Topiramato o al aumentar la dosis diaria de Topiramato (Ver Interacciones Medicamentosas - Topiramato). Deberá considerarse la suspensión del tratamiento con Valproato en pacientes que desarrollen hipotermia, que puede manifestarse en una variedad de anormalidades clínicas tales como letargia, confusión, coma y alteraciones significativas en otros sistemas orgánicos importantes tales como el sistema cardiovascular y respiratorio. El tratamiento y la evaluación clínica deben incluir análisis de los niveles de amoníaco en sangre.

Atrofia cerebral: Han habido reportes de postmarketing de atrofia cerebral y cerebelosa reversible e irreversible, asociada temporalmente con el uso de Valproato. En algunos casos los pacientes se recuperaron con secuelas permanentes (Ver Reacciones Adversas). Las funciones motoras y cognitivas de pacientes con Valproato debe ser monitoreadas rutinariamente y la droga debe ser discontinuada ante la presencia de sospecha o signos aparentes de atrofia cerebral. Reportes de atrofia cerebral con varias formas de problemas neurológicos incluyendo retrasos en el desarrollo y deterioro psicomotor han sido reportado en niños que fueron expuestos en el útero al Valproato (Ver Precauciones y Advertencias - Uso en el Embarazo).

Carcinogénesis, Mutagénesis, Daño a la fertilidad:

Carcinogénesis: Se desconoce el significado de los hallazgos en animales para los seres humanos.

Mutagénesis: El Valproato no demostró ser mutagénico en un ensayo bacteriano *in vitro* (Test de Ames). Se informó de un aumento en la frecuencia de intercambio de cromátidas hermanas en niños epilépticos tratados con Valproato, pero no se observó dicha asociación en otro estudio realizado en adultos. Existe evidencia de que dicho aumento podría estar asociado a la epilepsia, pero se desconoce su significado biológico.

Fertilidad: Se desconoce el efecto del Valproato sobre el desarrollo testicular, la producción espermática o sobre la fertilidad en seres humanos.

Embarazo Categoría D: Ver Precauciones y Advertencias - Uso en el Embarazo.

Lactancia: El Valproato se excreta en la leche materna. Se han registrado concentraciones del 1 al 10% de las concentraciones séricas en la leche materna. Se desconoce su efecto sobre el lactante. Deberá considerarse la suspensión de la lactancia cuando se administre Divalproato sódico en mujeres en este período.

Empleo en pediatría: La seguridad y eficacia de VALCOTE ER para la profilaxis de la migraña, no han sido establecidas en pacientes de menos de 18 años de edad. La seguridad y eficacia de los comprimidos de Divalproato de sodio de liberación prolongada para el tratamiento de crisis parciales complejas, crisis simples y complejas de ausencia y crisis de tipo múltiple que incluyen crisis de ausencia, no han sido establecidas en pacientes pediátricos de menos de 10 años de edad. La experiencia indica que los niños menores de 2 años están expuestos a un riesgo considerablemente mayor de hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con patologías de particular riesgo. La experiencia en epilepsia ha demostrado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal en niños mayores de 2 años decrece considerablemente a medida que aumenta la edad.

Empleo en geriatría: No se ha establecido la seguridad y eficacia de VALCOTE ER para la prevención de la migraña en pacientes mayores de 65 años. En los estudios clínicos prospectivos doble ciego con VALCOTE Comprimidos de cubierta entérica de manía asociada con trastorno bipolar no participaron pacientes mayores de 65 años. Un estudio en pacientes geriátricos con demencia reveló somnolencia relacionada a la droga y suspensión del tratamiento debido a somnolencia (Véase Advertencias - Somnolencia en Ancianos). En estos pacientes deberá reducirse la dosis inicial y deberán considerarse reducciones en la dosificación o suspensión del tratamiento en pacientes con excesiva somnolencia (Véase Posología - Forma de Administración). Este medicamento contiene lactosa. Pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Interacciones Medicamentosas:

Efectos de las drogas coadministradas sobre el clearance del Valproato: Las drogas que afectan el nivel de expresión de las enzimas hepáticas, particularmente aquellas que elevan los niveles de las glucuronil-transferasas (por ejemplo Ritonavir), pueden aumentar el clearance del Valproato. Por ejemplo, la Fenitoína, la Carbamazepina y el Fenobarbital (o la Primidona) pueden duplicar el clearance del Valproato. Por lo tanto, los pacientes bajo monoterapia generalmente presentan vidas medias más prolongadas y concentraciones más elevadas que los pacientes bajo politerapia con drogas anticonvulsivantes.

En cambio, los inhibidores de las isozimas del citocromo P450 (por ejemplo, los antidepresivos) ejercen poco efecto sobre el clearance del Valproato debido a que la oxidación mediada por los microsomas del citocromo P450 es una vía metabólica secundaria de relativamente poca importancia en comparación con la glucuronización y la beta-oxidación.

Debido a estas variaciones en el clearance del Valproato, siempre que se agreguen o se suspendan agentes enzimoinductores, deberá intensificarse el monitoreo de las concentraciones de Valproato y drogas concomitantes.

La siguiente lista proporciona información respecto del potencial de influencia de varias medicaciones comúnmente recetadas sobre la farmacocinética del Valproato. Esta lista no está completa y no podría estarlo nunca ya que continuamente se está informando de nuevas interacciones.

Drogas con las que se ha observado una interacción potencialmente significativa:

Aspirina: Un estudio que comprendió la coadministración de Aspirina en dosis antipiréticas (11 a 16 mg/kg) y Valproato en niños (n=6) reveló una menor unión a las proteínas y una inhibición del metabolismo del Valproato. La fracción libre de Valproato se cuadruplicó en presencia de la Aspirina en comparación con el Valproato solo. La vía de la beta-oxidación que comprende el 2-E-Acido Valproico, 3-OH-Acido Valproico y 3-ceto Acido Valproico disminuyó del 25% de los metabolitos totales excretados con Valproato solo a 8.3% en presencia de la Aspirina. VALCOTE ER no está indicado para su empleo en niños (Véase Precauciones - Empleo en Pediatría). No se ha determinado si la interacción observada en este estudio se aplica también a los adultos, pero se recomienda precaución al coadministrar Valproato y Aspirina.

Felbamato: Un estudio que comprendió la coadministración de 1200 mg/día de Felbamato y Valproato a pacientes con epilepsia (n=10) reveló un aumento del 35% (de 86 a 115 mcg/ml) en la concentración máxima media del Valproato en comparación con el Valproato solo. El incremento de la dosis de Felbamato a 2400 mg/día aumentó la concentración máxima media del Valproato a 133 mcg/ml (aumento adicional del 16%). Podrá ser necesario disminuir la dosis del Valproato cuando se inicie la administración de Felbamato.

Antibióticos carbapenémicos: Se ha informado de una reducción clínicamente significativa de la concentración sérica del Acido Valproico en pacientes tratados con antibióticos carbapenémicos (Ertapenem, Imipenem, Meropenem) que puede producir pérdida del control de las convulsiones. No se ha dilucidado el mecanismo de esta interacción. Se recomienda controlar frecuentemente las concentraciones séricas de Acido Valproico después del inicio del tratamiento con Carbapenem. Deberá considerarse un tratamiento antibacteriano o anticonvulsivante alternativo 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 clearance oral del Valproato. Podrá ser necesario un ajuste en la dosis del Valproato cuando se coadministre con Rifampicina.

Inhibidores de la proteasa: Inhibidores de la proteasa como Lopinavir, Ritonavir disminuyen el nivel en plasma de Valproato cuando son administrados conjuntamente.

Colestiramina: La Colestiramina puede conducir a una disminución en el nivel en plasma de Valproato cuando son administrados conjuntamente.

Drogas con las que no se han observado interacciones o con probable interacción clínicamente no significativa:

Antiácidos: Un estudio que comprendió la coadministración de 500 mg de Valproato con antiácidos comúnmente administrados no reveló ningún efecto sobre el grado de absorción del Valproato.

Clorpromazina: Un estudio que comprendió la administración de 100 a 300 mg/día de Clorpromazina en pacientes esquizofrénicos que ya recibían Valproato (200 mg dos veces al día) reveló un aumento del 15% en los niveles plasmáticos mínimos del Valproato.

Haloperidol: En un estudio en el que se administraron de 6 a 10 mg/día de Haloperidol a pacientes esquizofrénicos que ya recibían Valproato (200 mg dos veces al día) no se registraron variaciones significativas en los niveles plasmáticos mínimos de Valproato.

Cimetidina y Ranitidina: La Cimetidina y la Ranitidina no afectan el clearance del Valproato.

Efectos del Valproato sobre otras drogas: El Valproato demostró ser un inhibidor débil de algunas isozimas del citocromo P450, epoxihidrasas y glucuroniltransferasas. La siguiente lista proporciona información respecto del potencial de influencia de la coadministración de Valproato sobre la farmacocinética o la farmacodinamia de varias medicaciones de prescripción corriente. Esta lista no estará nunca completa ya que continuamente se está informando de nuevas interacciones.

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

Amitriptilina/Nortriptilina: La administración de una dosis oral única de 50 mg de Amitriptilina a 15 voluntarios normales (10 hombres y 5 mujeres) que recibieron Valproato (500 mg dos veces al día) provocó una disminución del 21% en el clearance plasmático de Amitriptilina y del 34% en el clearance neto de Nortriptilina. En raras ocasiones los informes postmarketing revelaron una mayor concentración de Amitriptilina con la coadministración de Valproato. La administración concomitante de Valproato y Amitriptilina raramente ha sido asociada con toxicidad. Se recomienda controlar los niveles de Amitriptilina en pacientes tratados concomitantemente con Valproato. En presencia de Valproato deberá considerarse una reducción de la dosis de Amitriptilina/Nortriptilina.

Carbamazepina/Carbamazepina-10,11-Epóxido: Los niveles séricos de Carbamazepina (CBZ) disminuyeron un 17%, mientras que los de Carbamazepina-10,11-epóxido (CBZ-E) aumentaron en un 45% con la coadministración de Valproato y CBZ a pacientes epilépticos.

Clonazepam: El empleo concomitante de Acido Valproico y Clonazepam puede inducir estados de ausencia en pacientes 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 eliminación del Diazepam no varió con la administración de Valproato.

Etosuximida: El Valproato inhibe el metabolismo de la Etosuximida. La administración de una dosis única de 500 mg de Etosuximida con Valproato (800 a 1600 mg/día) a voluntarios sanos (n=6) se vio acompañada por un incremento del 25% en la vida media de eliminación de la Etosuximida y una disminución del 15% en su clearance total en comparación con la Etosuximida como monoterapia. Los pacientes tratados con Valproato y Etosuximida, especialmente junto con otros anticonvulsivantes, deberán ser controlados para detectar alteraciones en las concentraciones séricas de ambas drogas.

Lamotrigina: En un estudio de estado de equilibrio dinámico en el que participaron 10 voluntarios sanos, la vida media de eliminación de la Lamotrigina aumentó de 26 a 70 horas cuando se coadministró Valproato (165% de aumento). Deberá reducirse la dosis de Lamotrigina cuando se coadministre con Valproato. Se han reportado reacciones cutáneas serias (tales como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), cuando se administró Lamotrigina concomitantemente con Valproato. Ver el prospecto de Lamotrigina para detalles de dosificación con la administración concomitante con Valproato.

Fenobarbital: El Valproato demostró inhibir el metabolismo del Fenobarbital. La coadministración de Valproato (250 mg dos veces por día durante 14 días) y Fenobarbital a sujetos sanos (n=6) produjo un aumento del 50% en la vida media y una disminución del 30% en el clearance plasmático del Fenobarbital (dosis única de 60 mg). La fracción de la dosis de Fenobarbital excretada inalterada aumentó un 50% en presencia del Valproato.

Existe evidencia de seria depresión del SNC, con o sin elevaciones significativas en los niveles séricos del barbiturato o del Valproato. Se recomienda estricto monitoreo en pacientes que reciban tratamiento concomitante con barbitúricos por posibles signos de toxicidad neurológica. Deberán obtenerse las concentraciones barbitúricas séricas, si fuera posible, y luego reducir la dosis del barbitúrico, si fuere necesario.

Fenitoína: El Valproato desplaza a la Fenitoína de sus sitios de unión a la albúmina plasmática e inhibe su metabolismo hepático. La coadministración de Valproato (400 mg tres veces por día) y Fenitoína (250 mg) en voluntarios sanos (n=7) fue asociada con un incremento del 60% en la fracción libre de la Fenitoína. El clearance plasmático total y el volumen de distribución aparente de la Fenitoína aumentaron un 30% en presencia del Valproato. El clearance y el volumen de distribución aparente de la Fenitoína libre disminuyeron un 25%.

Se han registrado crisis convulsivas en pacientes epilépticos con la combinación de Valproato y Fenitoína. La dosis de Fenitoína deberá ajustarse según requerimientos clínicos.

Los niveles de los metabolitos del Acido Valproico pueden aumentar en caso del uso concomitante con Fenitoína o Fenobarbital. Por lo tanto, los pacientes tratados con esos dos medicamentos deben ser vigilados cuidadosamente por signos y los síntomas de hiperamoniemia.

Primidona: La Primidona se metaboliza en un barbitúrico y por lo tanto también puede estar involucrado en una interacción similar con Valproato como el Fenobarbital.

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

***Nimodipina:* El tratamiento concomitante de Divalproato de sodio con Nimodipina puede incrementar la concentración plasmática de Nimodipina hasta en un 50%. Por lo que se recomienda rever la concentración de Nimodipina cuando se administre en conjunto con Divalproato de sodio.**

Tolbutamida: De los experimentos *in vitro* se agregó Tolbutamida a muestras de plasma tomadas de pacientes tratados con Valproato, la fracción libre de la Tolbutamida aumento del 20 a 50%. Se desconoce la relevancia clínica de este desplazamiento.

Topiramato y Acetazolamida: La administración concomitante de Valproato y Topiramato o Acetazolamida se ha asociado con encefalopatía y/o hiperamoniemia.

Los pacientes tratados con estos dos medicamentos deben ser vigilados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de encefalopatía hiperamoniémica.

La administración concomitante de Topiramato con Acido Valproico también ha sido asociada con hipotermia en pacientes que han tolerado estos dos agentes por separado. Se recomiendan determinaciones de los niveles de amoníaco en sangre en pacientes que informaron aparición de hipotermia (Ver Precauciones - Hipotermia y Precauciones - Hiperamoniemia).

Warfarina: En un estudio *in vitro*, el Valproato aumentó la fracción libre de la Warfarina hasta un 32.6%. Si bien se desconoce la relevancia terapéutica de este hallazgo, se recomienda controlar los parámetros de coagulación cuando se administre VALCOTE a pacientes que reciben anticoagulante.

Zidovudina: En 6 pacientes HIV-seropositivos, el clearance de la Zidovudina (100 mg cada 8 horas) disminuyó en un 38% después de la administración de Valproato (250 ó 500 mg cada 8 horas); la vida media de la Zidovudina no se vio alterada.

Quetiapina: La coadministración de Valproato y Quetiapina puede aumentar el riesgo de neutropenia/leucopenia.

Drogas con las que no se han observado interacciones o con probable interacción clínicamente no significativa:

Acetaminofén: El Valproato no afectó ninguno de los parámetros farmacocinéticos del Acetaminofén cuando se administraron concomitantemente a tres pacientes epilépticos.

Clozapina: En pacientes psicóticos (n=11) no se observaron interacciones cuando se administró Valproato con Clozapina.

Litio: La coadministración de Valproato (500 mg dos veces por día) y Carbonato de Litio (300 mg tres veces por día) en hombres sanos (n=16) no afectó la cinética de estado de equilibrio del Litio.

Lorazepam: La administración concomitante de Valproato (500 mg 2 veces al día) y Lorazepam (1 mg dos veces al día) en hombres sanos (n=9) disminuyó el clearance plasmático de Lorazepam 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 Rufinamida. Este aumento depende de la concentración de Acido Valproico. Se debe tener precaución, especialmente en los niños dado que este efecto es mayor en esta población.

Anticonceptivos esteroides orales: La administración de una dosis única de Etinilestradiol (50 mcg)/Levonorgestrel (250 mcg) a 6 mujeres tratadas con Valproato (200 mg dos veces por día) durante 2 meses no reveló interacciones farmacocinéticas.

Embarazo y Lactancia: El Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Acido Valproico están contraindicados como tratamiento para la manía y profilaxis de la migraña durante el embarazo. El Divalproato de sodio/Valproato de sodio/ Acido Valproico están contraindicados como tratamiento para la epilepsia durante el embarazo a menos que no haya una alternativa adecuada para tratar la epilepsia. El Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Acido Valproico están contraindicados para su uso en mujeres con potencial para la procreación a menos que se cumplan las medidas para la prevención del embarazo mencionadas en las secciones de Contraindicaciones y Precauciones y Advertencias.

Riesgo de exposición durante el embarazo relacionado con Valproato: Tanto la monoterapia y la politerapia con Valproato se asocian con resultados anormales de embarazo. Los datos disponibles sugieren que la politerapia antiepiléptica incluyendo Valproato se asocia con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que la monoterapia con Valproato.

Malformaciones congénitas: Los datos derivados de un meta-análisis (incluyendo registros y estudios de cohortes) ha demostrado que 10.73% de los niños de las mujeres epilépticas expuestos a la monoterapia con Valproato durante el embarazo sufren de malformaciones congénitas (IC del 95%: 8.16-13.29). Se trata de un mayor riesgo de malformaciones mayores que para la población en general, para quienes el 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 hendido, craneoestenosis, cardíacas, defectos renales y urogenitales, defectos de las extremidades (incluyendo aplasia bilateral del radio) y múltiples anomalías que involucran varios sistemas del cuerpo.

La exposición en útero a Valproato podría también producir deterioro/pérdida auditiva debido a malformaciones del oído y/o nariz (efecto secundario) y/o toxicidad directa sobre la función auditiva. Los casos describen sordera o deterioro/pérdida auditiva tanto unilateral como bilateral. Se recomienda vigilar los signos y síntomas de ototoxicidad.

Trastornos del desarrollo: Los datos han demostrado que la exposición al Valproato en el útero puede tener efectos adversos en el desarrollo mental y físico de los niños expuestos. El riesgo es dosis dependiente, pero el umbral de dosis por debajo de la cual no existe un riesgo no puede establecerse sobre la base de los datos disponibles. El período gestacional exacto de riesgo para estos efectos es incierto y la posibilidad de un riesgo durante todo el embarazo no se puede excluir.

Los estudios realizados en niños en edad preescolar expuestos al Valproato en el útero muestran que hasta un 30-40% experimentan retrasos en su desarrollo temprano como hablar y caminar después, habilidades intelectuales más bajas, pobres habilidades lingüísticas (hablar y entender) y problemas de memoria indicando posiblemente trastornos del neurodesarrollo.

El Cociente Intelectual (IQ) medido en niños en edad escolar (de 6 años) con antecedentes de exposición al Valproato en el útero fue en promedio de 7-10 puntos menos que los niños expuestos a otros antiepilépticos.

Aunque el papel de los factores de confusión no puede excluirse, hay evidencia en niños expuestos al Valproato que el riesgo de deterioro intelectual puede ser independiente del IQ materno.

Existen datos limitados sobre los resultados a largo plazo. Los datos disponibles muestran que los niños expuestos al Valproato en el útero tienen un mayor riesgo de trastorno del espectro autista (aproximadamente tres veces) y el autismo infantil (aproximadamente cinco veces) en comparación con la población general de estudio.

Los datos disponibles sugieren que los niños expuestos al Valproato en el útero pueden presentar mayor riesgo de desarrollar trastorno de déficit de atención/hiperactividad (THDA) (aproximadamente 1.5 veces más) en comparación con la población general.

Niñas, adolescentes y mujeres en edad fértil:

- Si una mujer quiere planificar un embarazo.
- Durante el embarazo, las convulsiones tónico-clónicas maternas y estado epiléptico con hipoxia puede llevar a un particular riesgo de muerte para la madre y el feto.
- En las mujeres que planean quedar embarazadas o que están embarazadas, la terapia con Valproato debe reevaluarse.
- 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.

Si una mujer planea un embarazo: Para la indicación de epilepsia, si una mujer planea quedar embarazada, un especialista (preferiblemente) con experiencia en el tratamiento de la epilepsia, debe volver a evaluar el tratamiento con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido Valproico y considerar opciones de tratamiento alternativas. Se debe hacer todo lo posible para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción y antes de que se suspenda la anticoncepción (Véase sección Advertencias y Precauciones). Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir más asesoramiento sobre los riesgos del Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Acido Valproico para los niños no nacidos para apoyar su toma de decisiones informada con respecto a la planificación familiar.

Para la(s) indicación(es) de manía y profilaxis de la migraña, si una mujer planea quedar embarazada, preferiblemente un especialista con experiencia en el manejo de la manía o la profilaxis de la migraña debe ser consultado y debe discontinuarse el tratamiento con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Acido Valproico y si es necesario cambiar a un tratamiento

alko diseño

HF 1081R01

Fecha y Firma

V04 – 13/ENE/2022 – REVISION R01-2021 – Laetus 150 CAM – Medidas 900x150 mm – Trazabilidad: N/A

HF 1081R01 Reemplaza a HF 1081R00

CONTROL DE CAMBIOS: LCR-16666-2021-DEV/LCR-16667-2021-DEV

Aprobación de Gerencia de Quality Assurance