Lista 12044

Valcote® Sprinkle
Divalproato de Sodio

125 mg de Acido Valproico
134,5 mg de Divalproato de Sodio son equivalentes a 125 mg de Acido Valproico

Cápsulas Sprinkle

Venta bajo receta - Industria Estadounidense

Composición: Cada cápsula contiene:
Divalproato de sodio (equivalente a 125 mg de Acido Valproico) 134,50 mg; Sílica gel 9,32 mg; Etilcelulosa 34,34 mg; Citrato de trietilo 5,72 mg; Estearato de magnesio 34,58 mg.

Acción Terapéutica:
Anticonvulsivante.

Indicaciones:
Epilepsia: Las cápsulas Sprinkle están indicadas como monoterapia y como terapia combinada en pacientes con convulsiones parciales complejas que ocurren solas o en combinación con otros tipos de convulsiones.
VALCOTE cápsulas Sprinkle también está indicado como tratamiento único y combinado en pacientes con crisis epilépticas de ausencia simple y compleja y como tratamiento combinado en pacientes con crisis múltiples que incluyen crisis de ausencia.
La ausencia simple se define como una muy breve obnubilación del sensorio o pérdida del conocimiento acompañadas por ciertas descargas epilépticas generalizadas sin otros signos clínicos detectables. Se emplea el término de ausencia compleja cuando también se encuentran presentes otros signos.
Ver Advertencias para consideraciones referentes a casos fatales de disfunción hepática.

Farmacología Clínica:
Mecanismo de acción y Farmacodinamia: El Divalproato de sodio se disocia a ion Valproato en el tracto gastrointestinal. Aún no se ha establecido el mecanismo por el cual el Valproato ejerce su acción terapéutica. Se ha sugerido que su actividad antiepiléptica se debe a concentraciones cerebrales aumentadas de Acido g-aminobutírico (GABA).
Farmacocinética:
Absorción/Biodisponibilidad: Dosis orales equivalentes de productos conteniendo Divalproato de sodio (Valcote) y cápsulas conteniendo Acido Valproico (Depakene) administran sistémicamente cantidades equivalentes de ión Valproato. Si bien el índice de absorción del ion Valproato puede variar según la formulación administrada (líquida, sólida o Sprinkle), las condiciones de uso (por ejemplo, en ayunas o posprandial) y el método de administración (por ejemplo, sea que el contenido de la cápsula se espolvoree sobre la comida o se ingiera intacta), estas diferencias serán de escasa importancia clínica bajo las condiciones de estado de equilibrio alcanzadas con el uso crónico para el tratamiento de la epilepsia. Sin embargo, al iniciar el tratamiento, es posible que existan diferencias importantes en la T_{max} y C_{max} entre los diferentes fármacos que contienen Valproato. Por ejemplo, en estudios de dosis única, el efecto de la alimentación influyó más sobre el índice de absorción del comprimido (aumento en la T_{max} de 4 a 8 horas) que sobre el de las cápsulas Sprinkle (aumento en la T_{max} de 3.3 a 4.8 horas).
Mientras que el índice de absorción desde el tracto gastrointestinal y la fluctuación en las concentraciones plasmáticas de Valproato varían según el régimen posológico y la formulación, es poco probable que se vea afectada la eficacia del Valproato como anticonvulsivante cuando se lo emplea en forma crónica.

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/Acido 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 alternativo antes de la concepción y antes de la suspensión de la anticoncepción.
Mujeres embarazadas: Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Acido Valproico como tratamiento para la manía y profilaxis de las crisis de migraña están contraindicados para su uso durante el embarazo. Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Acido Valproico como tratamiento para la epilepsia están contraindicados en el embarazo a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado (Véase secciones de Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones), según lo evaluado y decidido por el médico tratante.
Si una mujer que usa Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Acido Valproico queda embarazada, debe ser derivada inmediatamente a un especialista (preferentemente) para considerar opciones de tratamiento alternativas.
Durante el embarazo, las convulsiones clónicas tónicas maternas y el estado epiléptico con hipoxia pueden conllevar un riesgo particular de la muerte para la madre y el niño por nacer.
Si, a pesar de los riesgos conocidos de Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Acido Valproico en el embarazo y después de una cuidadosa consideración del tratamiento alternativo preferiblemente por el especialista, en circunstancias excepcionales una mujer embarazada debe recibir Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Acido Valproico para la epilepsia, se recomienda:
- Use la dosis efectiva más baja y divida la dosis diaria de Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Acido Valproico en varias dosis pequeñas para tomar durante todo el día. El uso de una formulación de liberación prolongada puede ser preferible a otras formulaciones de tratamiento para evitar el pico alto de concentraciones plasmáticas (Véase sección de Posología y Forma de Administración).

Todos los pacientes con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Acido Valproico expuestos al embarazo y sus parejas deben considerar una monitorización prenatal especializada para detectar la posible aparición de defectos en el tubo neural u otras malformaciones.
La evidencia disponible no sugiere que la administración de suplementos de folato antes del embarazo pueda prevenir el riesgo de defectos del tubo neural que pueden ocurrir en todos los embarazos.
Riesgo en el recién nacido:
- Se han comunicado muy raramente casos de síndrome hemorrágico en los recién nacidos cuyas madres han tomado Valproato durante el embarazo. Este síndrome hemorrágico se relaciona con trombocitopenia, hipofibrinogenemia y/o a una disminución de otros factores de la coagulación. La afibrinogenemia también se ha informado y puede ser fatal. Sin embargo, este síndrome se debe distinguir de la disminución de factores vitamina K-inducidas por Fenobarbital e inductores enzimáticos. Por lo tanto, el recuento de plaquetas, los niveles plasmáticos de fibrinógeno, las pruebas de la coagulación y factores de la coagulación deben ser investigados en los recién nacidos.
- Se han informado casos de hipoglucemia en los recién nacidos cuyas madres han tomado Valproato durante el tercer trimestre de su embarazo.
- Se han informado casos de hipotiroidismo en los recién nacidos cuyas madres han tomado Valproato durante el embarazo.
- El síndrome de abstinencia (tales como en particular, agitación, irritabilidad, hiperexcitabilidad, nerviosismo, hiperquinesia, trastornos de la tonicidad, temblor, convulsiones y trastornos de la alimentación) pueden ocurrir en los recién nacidos cuyas madres han tomado Valproato durante el último trimestre de su embarazo.

Lactancia materna: El Valproato se excreta en la leche humana con una concentración que varía de 1% a 10% de los niveles séricos maternos. Se han mostrado trastornos hematológicos en los recién nacidos amamantados/bebés de las mujeres tratadas.
Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con Divalproato de sodio teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.
Fertilidad: Se ha informado de amenorrea, ovario poliquístico y el aumento de los niveles de testosterona en las mujeres que usan Valproato. La administración de Valproato también puede perjudicar la fertilidad en los hombres. Los informes de casos indican que las disfunciones de la fertilidad son reversibles tras la interrupción del tratamiento.

Reacciones Adversas:
Epilepsia:
Convulsiones parciales complejas (CPC): Basado en un estudio controlado contra placebo de terapia adyuvante para el tratamiento de CPC, el Divalproato de sodio fue generalmente bien tolerado con la mayoría de los efectos adversos evaluados como de severidad leve a moderada. La intolerancia fue la razón principal para la discontinuación en los pacientes tratados con Divalproato de sodio (6%), comparado con 1% en los pacientes tratados con placebo.
La Tabla 1 enumera los efectos adversos emergentes del tratamiento los que fueron reportados en ≥5% de los pacientes tratados con Divalproato de sodio y para quienes la influencia fue mayor que en grupo placebo. Dado que los pacientes también estaban tratados con otras drogas antiepilépticas, no es posible determinar si los siguientes efectos adversos pueden ser adjudicados al Divalproato de sodio solo, o a la combinación con otras drogas antiepilépticas.

Tabla 1. Eventos adversos reportados por ≥5% de los pacientes tratados con Divalproato de sodio durante el estudio controlado con placebo en la terapéutica adyuvante para las convulsiones parciales complejas

Sistema corporal	Evento	Divalproato de sodio (%) (n=77)	Placebo (%) (n=70)
General	Cefalea	31	21
	Astenia	27	7
	Fiebre	6	4
Sistema gastrointestinal	Náuseas	48	14
	Vómitos	27	7
	Dolor abdominal	23	6
	Diarrea	13	6
	Anorexia	12	0
	Dispepsia	8	4
	Constipación	5	1
Sistema nervioso	Somnolencia	27	11
	Temblor	25	6
	Mareos	25	13
	Diplopía	16	9
	Ambliopía/Visión borrosa	12	9
	Ataxia	8	1
	Nistagmus	8	1
	Labilidad emocional	6	4
	Pensamientos anormales	6	0
	Amnesia	5	1
Sistema respiratorio	Síndrome gripal	12	9
	Infección	12	6
	Bronquitis	5	1
	Rinitis	5	4
Otro	Alopecía	6	1
	Pérdida de peso	6	0

La tabla 2 muestra los efectos adversos emergentes del tratamiento que fueron informados en ≥5% de los pacientes en el grupo de Divalproato de sodio con altas dosis y para los que la incidencia fue mayor que en el grupo de dosis baja, en un estudio controlado para el tratamiento de CPC con Divalproato de sodio como monoterapia. Dado que los pacientes estaban dejando otras drogas antiepilépticas durante la primera parte del estudio, en muchos casos no es posible determinar si los siguientes efectos adversos pueden ser atribuidos sólo al Divalproato de sodio o a la combinación con otras drogas epilépticas.

Tabla 2. Eventos adversos informados por ≥5% del grupo de pacientes tratados con altas dosis en un estudio controlado de Divalproato de sodio como monoterapia para CPC

Sistema corporal	Evento	Altas dosis (%) (n=131)	Bajas dosis (%) (n=134)
General	Astenia	21	10
Sistema digestivo	Náuseas	34	26
	Diarrea	23	19
	Vómitos	23	15
	Dolor abdominal	12	9
	Anorexia	11	4
	Dispepsia	11	10
Sistema hemolinfático	Trombocitopenia	24	1
	Equimosis	5	4
Nutricional/Metabólico	Aumento de peso	9	4
	Edema periférico	8	3
Sistema nervioso	Temblor	57	19
	Somnolencia	30	18
	Mareos	18	13
	Insomnio	15	9
	Nerviosismo	11	7
	Amnesia	7	4
	Nistagmus	7	1
	Depresión	5	4
Sistema respiratorio	Infección	20	13
	Faringitis	8	2
	Disnea	5	1
Piel y Faneras	Alopecía	24	13
Sentidos especiales	Ambliopía/Visión borrosa	8	4
	Tinnitus	7	1

La cefalea fue el único efecto adverso que ocurrió en ≥5% de los pacientes tratados con dosis alta y con una incidencia mayor o igual en el grupo de dosis baja.

Los siguientes efectos adversos adicionales fueron informados en más del 1% pero en menos del 5% de los 358 pacientes tratados con Divalproato de sodio en los estudios controlados de CPC:
- *Generales:* Dorsalgia, dolor de pecho, malestar.
- *Sistema cardiovascular:* Taquicardia, hipertensión, palpitaciones.
- *Sistema digestivo:* Aumento de apetito, flatulencia, hematemesis, eructos, pancreatitis y absceso periodontal.
- *Sistema hemolinfático:* Petequias.
- *Trastornos metabólicos y Nutricionales:* Aumento de TGO y TGP.
- *Sistema musculoesquelético:* Mialgia, sacudidas, artralgia, calambres en las piernas, miastenia.
- *Sistema nervioso:* Ansiedad, confusión, marcha anormal, parestesia, hipertonía, incoordinación, sueños anormales, trastornos de la personalidad.
- *Sistema respiratorio:* Sinusitis, tos incrementada, neumonía, epistaxis.
- *Piel y Faneras:* Erupción, prurito, piel seca.
- *Sentidos especiales:* Perversión del gusto, visión anormal, sordera, otitis media.
- *Sistema urogenital:* Incontinencia urinaria, vaginitis, dismenorrea, amenorrea, polaquiuria.
- *Sistema nervioso central:* Se han reportado trastornos extrapiramidales.

Otras poblaciones de pacientes: Los efectos adversos que se informaron con todas las presentaciones de Valproato en ensayos en epilepsia, informes espontáneos y otras fuentes, se describen a continuación por sistema corporal.
Encefalopatía en ausencia de niveles elevados de amonio ha sido reportado en datos de postmarketing.
Sistema gastrointestinal: Los efectos adversos informados más frecuentemente en la iniciación del tratamiento son náuseas, vómitos e indigestión. Dichos efectos son transitorios y raramente requieren discontinuación de la terapéutica. Se ha informado diarrea, calambres abdominales, constipación y trastornos gingivales (principalmente hiperplasia gingival). También han sido informados anorexia con pérdida de peso y aumento del apetito con aumento de peso.
La administración de Divalproato de sodio con capa entérica puede provocar una reducción de los efectos colaterales gastrointestinales en algunos pacientes.
La obesidad ha sido también reportada en raras ocasiones en el marco de la experiencia post-comercialización.
Sistema nervioso central: Se han observado efectos sedantes en pacientes que recibían Valproato solo, pero ocurren más frecuentemente en pacientes que reciben terapéutica combinada. La sedación habitualmente desaparece con la reducción de otra medicación antiepiléptica. Se ha informado temblor (puede estar relacionado con la dosis), ataxia, alucinaciones, cefalea, nistagmus, diplopía, asterixis, "manchas delante de los ojos", disartria, mareos, confusión, hipoestesia, vértigo, incoordinación, deterioro de la memoria, trastornos cognitivos y trastornos extrapiramidales incluyendo parkinsonismo y encefalopatía en ausencia de niveles elevados de amonio. Se han registrado raros casos de coma en pacientes que recibían Valproato solo o en combinación con Fenobarbital. En raras ocasiones se manifestó encefalopatía con o sin fiebre o hiperamoniemia inmediatamente después de instituir la monoterapia con Valproato, sin evidencia de disfunción hepática o niveles plasmáticos inadecuados de Valproato. Si bien se ha informado de recuperación después de la interrupción del fármaco, hubo casos fatales en pacientes con encefalopatía hiperamoniémica, particularmente en pacientes con trastornos subyacentes del ciclo de la urea (Ver Advertencias - Trastornos del Ciclo de la Urea y Precauciones). Además, ha habido reportes de encefalopatía en ausencia de niveles elevados de amonio. 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 Advertencias y Precauciones). Atrofia cerebral observadas en niños expuestos al Valproato en el útero han conducido a varias formas de eventos neurológicos, incluyendo retrasos en el desarrollo y deterioro psicomotor. Han sido reportadas malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo (Ver Precauciones y Advertencias - Uso en el Embarazo).
Dermatológicos: Se ha observado un aumento transitorio en la pérdida del cabello, desórdenes del cabello (tales como textura anormal del pelo, cambios en el color, crecimiento anormal), erupción cutánea, fotosensibilidad, prurito generalizado, eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson. Se han reportado casos aislados de necrólisis epidérmica tóxica, incluyendo un caso fatal en un lactante de 6 meses al que se le administraba Valproato y otras medicaciones concomitantes. También se ha informado otro caso fatal de necrólisis epidérmica tóxica, en un paciente de 35 años de edad con SIDA que recibía muchas medicaciones concomitantes y quién tenía antecedentes de múltiples reacciones dermatológicas provocadas por fármacos. Se han informado reacciones cutáneas serias con la coadministración de Lamotrigina y Valproato (Ver Precauciones - Interacciones Medicamentosas).
Han sido reportados alteraciones de las uñas y del lecho ungueal en el marco de la experiencia post-comercialización.
Psiquiátricos: Se han comunicado casos de trastornos emocionales, depresión, psicosis, agresividad, hiperactividad psicomotora, hostilidad, agitación, alteración en la atención, comportamiento anormal, trastornos en el aprendizaje y deterioro del comportamiento.
Musculoesqueléticos: Debilidad. Se han recibido informes de disminución de la masa ósea, potencialmente derivando en osteoporosis y osteopenia, durante el tratamiento prolongado con anticonvulsivantes, incluido Valproato. Algunos estudios han indicado que el aporte suplementario de calcio y vitamina D puede ser beneficioso para los pacientes que se encuentran en tratamiento crónico con Valproato.
Hematológicos: Se han presentado casos de trombocitopenia e inhibición de la fase secundaria de la agregación plaquetaria, las que pueden estar reflejadas en alteración en el tiempo de sangría, petequias, hematomas, epistaxis y hemorragia (Ver Precauciones - Interacciones Medicamentosas).
Se han observado casos de linfocitosis relativa, macrocitosis, anemia incluyendo la forma macrocítica con o sin deficiencia de folatos, pancitopenia, anemia aplásica, hipofibrinogenemia y porfiria intermitente aguda. También se informó leucopenia, eosinofilia, anemia, agranulocitosis y supresión de la médula ósea.
Hepáticos: Es frecuente observar ligeras elevaciones de las transaminasas (por ejemplo, TGO y TGP) y de la LDH, las que parecen ser dosis-dependientes. Ocasionalmente, los resultados de las pruebas de laboratorio incluyen también aumentos en la bilirrubina sérica y alteraciones en otras pruebas de la función hepática. Estosresultados pueden ser reflejo de hepatotoxicidad potencialmente severa (Ver Advertencias).
Endócrinos: Hubo informes de menstruaciones irregulares y amenorrea secundaria y raros casos de tumefacción mamaria, tumefacción de la glándula parótida, galactorrea e hiperandrogenismo (hirsutismo, virilismo, acné, alopecía con patrón masculino y/o andrógenos aumentados) en pacientes bajo tratamiento con Valproato. Se ha informado de pruebas anormales de la función tiroidea incluyendo hipotiroidismo (Ver Precauciones - Generales). Ha habido informes infrecuentes de enfermedad ovárica poliquística. No se ha establecido una relación causa/efecto.
Pancreáticos: Se han comunicado episodios de pancreatitis aguda, incluyendo casos fatales, en pacientes tratados con Valproato (Ver Advertencias).
Metabólicos: Hiperamoniemia (Ver Precauciones), hiponatremia y secreción inadecuada de hormona antidiurética.
Se han registrado casos raros de síndrome de Fanconi, principalmente en niños. Se ha informado concentraciones disminuidas de carnitina aunque su relevancia clínica no se ha establecido. Se ha informado de hiperglicinemia (concentración plasmática de glicina), la que fue asociada con la muerte de un paciente con hiperglicinemia no-cetósica preexistente.
Genitourinarios: Enuresis, falla renal, nefritis túbulo intersticial e infección del tracto urogenital.
Sentidos especiales: Pérdida de la audición reversible o irreversible; no se ha establecido una relación causa/efecto. También se informó otalgia.
Neoplasias benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos): Síndrome mielodisplásico.
Trastornos respiratorios, Torácicos y Mediastínicos: Derrame pleural.
Otros: Se ha informado reacción alérgica, anafilaxis, edema de las extremidades, lupus eritematoso, rabdomiólisis, deficiencia de biotina/deficiencia de biotinidasa, dolor óseo, incremento de la tos, neumonía, otitis media, bradicardia, vasculitis cutánea, fiebre e hipotermia.
Informes/Reportes de reacciones adversas sospechadas: Es importante el reporte de sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite el monitoreo continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se les pide a los profesionales de la salud a reportar cualquier sospecha de reacción adversa a través del sistema de presentación de informes nacionales.
Manía: Aunque la seguridad y eficacia de VALCOTE Sprinkle en el tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar no han sido evaluadas, los siguientes efectos adversos, no mencionados más arriba, han sido informados por el 1% o más de los pacientes tratados con Divalproato de sodio en dos estudios clínicos controlados con placebo:
- *Generales:* Escalofríos, dolor de cuello y rigidez de cuello.
- *Sistema cardiovascular:* Hipotensión, hipotensión postural, vasodilatación.
- *Sistema digestivo:* Incontinencia fecal, gastroenteritis, glositis.
- *Sistema musculoesquelético:* Artrosis.
- *Sistema nervioso:* Agitación, reacción catatónica, hipoquinesia, hiperreflexia, discinesia tardía, vértigo.
- *Piel y Faneras:* Furunculosis, erupción maculopapulosa, seborrea.
- *Sentidos especiales:* Conjuntivitis, sequedad ocular, dolor ocular.
- *Sistema genitourinario:* Disuria.

Migraña: Aunque la seguridad y eficacia de VALCOTE Sprinkle en el tratamiento de la profilaxis de la migraña no han sido evaluadas, los siguientes efectos adversos, no mencionados más arriba, han sido informados por el 1% ó más de los pacientes tratados con Divalproato de sodio en dos estudios clínicos controlados con placebo:
- *Generales:* Edema facial.
- *Sistema digestivo:* Boca seca, estomatitis.
- *Sistema genitourinario:* Disuria.

Información para los pacientes: Los pacientes y/o sus tutores deberán ser advertidos de que el dolor abdominal, las náuseas, los vómitos y/o la anorexia pueden ser síntomas de pancreatitis que requieren evaluación clínica inmediata.
Los pacientes y/o sus tutores deberán ser informados de los signos y síntomas asociados con la encefalopatía hiperamoniémica (Ver Precauciones - Hiperamoniemia) y deberán, a su vez, informar al médico tratante en caso de que apareciera alguno de estos síntomas.
Dado que VALCOTE puede producir depresión del SNC, especialmente cuando se lo combina con otros depresores del mismo (por ejemplo: Alcohol), se aconsejará a los pacientes evitar actividades riesgosas, tales como conducir automóviles u operar maquinarias peligrosas hasta asegurarse de que la droga no les provoque somnolencia.
Las partículas recubiertas de VALCOTE Sprinkle se han observado en la materia fecal, pero este hecho no ha sido asociado con algún efecto clínico significativo.
Dado que el Divalproato de sodio ha estado asociado con ciertos tipos de defectos de nacimiento, las mujeres en edad fértil que consideren la utilización de Divalproato de sodio deberán ser advertidas acerca de los riesgos con el uso de Divalproato de sodio durante el embarazo (Ver Advertencias).
Se han notificado casos raros de residuos del medicamento en las heces, algunos de los cuales se produjeron en pacientes con trastornos gastrointestinales anatómicos (incluida ileostomía o colostomía) o funcionales con tiempos de tránsito GI cortos. En algunos informes, los residuos del medicamento se produjeron en el contexto de la diarrea.
Se recomienda controlar los niveles plasmáticos de Valproato en pacientes que presenten residuos del medicamento en las heces y el estado clínico de los pacientes. Si estuviera clínicamente indicado, podrá considerarse el tratamiento alternativo.

Sobredosificación:
La sobredosis de Valproato puede producir somnolencia, bloqueo cardíaco, hipotensión y colapso/shock circulatorio y coma profundo. Se han comunicado casos fatales; sin embargo, hubo pacientes que se recuperaron de niveles de Valproato de hasta 2120 mcg/ml. La presencia de contenido de sodio en las formulaciones de Valproato puede dar lugar a hipernatremia cuando se toman en sobredosis.
En los casos de sobredosificación, la fracción de droga no unida a la proteína es alta y la hemodiálisis o la hemodiálisis junto con hemoperfusión pueden eliminar gran parte de la droga. El beneficio del lavado gástrico o la emesis variarán según el tiempo transcurrido desde la ingestión del fármaco. Se deberá aplicar medidas generales de apoyo prestando particular atención al mantenimiento de un adecuado flujo urinario.
La Naloxona puede revertir los efectos depresores de la sobredosis de Valproato sobre el SNC. Debido a que la Naloxona teóricamente también podría revertir los efectos antiepilépticos del Valproato, deberá emplearse con precaución en pacientes con epilepsia.
Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse las 24 horas del día en Argentina con los Centros de Toxicología:
- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Tel. (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas, Provincia Buenos Aires, Tel. (011) 4654-6648/4658-7777
- Hospital de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Tel. (011) 4300-2115
- Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata, Tel. (0221) 451-5555
- Sanatorio de Niños, Rosario, Tel. (0341) 448-0202

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.
EN URUGUAY: Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (C.I.A.T.) Hospital de Clínicas.
Avda. Italia s/n, Piso 7º - Tel. *1772, Montevideo, Uruguay.

Conservación: Se recomienda conservar VALCOTE Cápsulas Sprinkle entre 15 y 25°C.

Presentación: VALCOTE (Cápsulas Sprinkle de 125 mg) se presenta en envases conteniendo 25, 50, 100, 500 y 1000 cápsulas, las dos últimas presentaciones para USO HOSPITALARIO.
EN URUGUAY: Presentación en envases conteniendo 50 cápsulas.

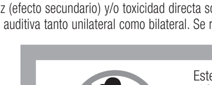
Información para el Paciente

Lea toda la Información para el paciente detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve esta información, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Este medicamento se ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque presenten los mismos síntomas de enfermedad, ya que puede perjudicarles.
- Informe a su médico si experimenta cualquier efecto adverso mencionado o no en esta Información para el paciente.

1. Qué es VALCOTE –Divalproato– Cápsulas Sprinkle y para qué se Utiliza:
Epilepsia: Las cápsulas Sprinkle están indicadas como monoterapia y como terapia combinada en pacientes con convulsiones parciales complejas que ocurren solas o en combinación con otros tipos de convulsiones.
VALCOTE Cápsulas Sprinkle también está indicado como tratamiento único y combinado en pacientes con crisis epilépticas de ausencia simple y compleja y como tratamiento combinado en pacientes con crisis múltiples que incluyen crisis de ausencia.

2. Qué Necesita Saber antes de Recibir Tratamiento con VALCOTE –Divalproato– Cápsulas Sprinkle:
No debe recibir VALCOTE –Divalproato– Cápsulas Sprinkle si:
El Divalproato de sodio no deberá administrarse a pacientes con enfermedad hepática o disfunción hepática significativa.
El Divalproato de sodio está contraindicado en pacientes con conocidos trastornos del ciclo de la urea.
El Divalproato de sodio está contraindicado en la profilaxis de ataques de migraña en el embarazo y en las mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Valproato. Debe descartarse el embarazo antes de comenzar el tratamiento con Valproato.
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.
Está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad a la droga o alguno de sus componentes.

Precauciones y Advertencias:
Hepatoxicidad: Se han producido casos fatales de insuficiencia hepática en pacientes que recibían Acido Valproico. Por lo regular, se registraron durante los primeros seis meses de tratamiento. La hepatotoxicidad severa o fatal puede ser precedida por síntomas inespecíficos, tales como malestar general, debilidad, letargo, edema facial, anorexia y vómitos. En pacientes epilépticos también se podrá perder el control de las crisis.
Los pacientes deberán ser estrechamente vigilados para detectar la aparición de estos síntomas. Deberán realizarse pruebas de la función hepática antes de la terapéutica y a intervalos frecuentes durante la misma, especialmente en los primeros seis meses de tratamiento.
Deberá observarse precaución cuando se administre VALCOTE a pacientes con antecedentes de hepatopatía.
Los pacientes que reciben politerapia anticonvulsivante, los niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, aquellos con severos trastornos convulsivos acompañados de retardo mental y aquellos con enfermedad cerebral orgánica pueden constituir un grupo de particular riesgo. La experiencia indica que los niños menores de dos años presentan un riesgo considerablemente mayor de hepatotoxicidad fatal.
Los beneficios terapéuticos deberán ser evaluados frente a los riesgos. Hasta el momento no se han realizado estudios con Valproato de sodio en niños menores de 2 años.
La droga 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 Valproato 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.
Pancreatitis: Se han informado casos de pancreatitis.
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. Se deberá considerar la reducción de la dosis o la suspensión de Valproato en pacientes con deficiente ingesta hídrica o alimentaria y en pacientes con excesiva somnolencia.
Trombocitopenia: La frecuencia de episodios adversos (particularmente enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia [Ver Precauciones]) puede ser dosis-dependiente.
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.
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. 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.
Niñas/Mujeres adolescentes/Mujeres en edad fértil/Embarazo: El Divalproato de sodio no debe utilizarse en niñas, mujeres adolescentes, mujeres en edad fértil y embarazadas a menos que los posibles tratamientos alternativos sean ineficaces o no se toleren debido a su alto potencial teratogénico y riesgo de trastornos en el desarrollo en los bebés expuestos al Valproato durante la gestación. El beneficio y el riesgo se deben considerar cuidadosamente en revisiones periódicas del tratamiento, durante la pubertad y con urgencia cuando una mujer con capacidad de procrear tratada con Divalproato de sodio planea un embarazo, o si queda embarazada.
Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y ser informadas de los riesgos asociados con el uso de Divalproato de sodio durante el embarazo.
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.
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.
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.



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:
Generales: Dado que se han comunicado casos de trombocitopenia (Ver Advertencias), inhibición de la segunda fase de la agregación plaquetaria y anormalidades en los parámetros de coagulación (por ejemplo, fibrinógeno bajo), se recomienda realizar pruebas de coagulación y recuentos plaquetarios antes de iniciar el tratamiento y a intervalos regulares durante el mismo. En los pacientes tratados con VALCOTE, se recomienda controlar el recuento de plaquetas y los parámetros de coagulación antes de ser sometidos a procedimientos quirúrgicos.
Se ha informado de alteraciones en las pruebas de la función tiroidea asociadas con la administración de Valproato. Se desconoce su significado clínico.
Reacción de hipersensibilidad multiorgánica: Se han informado reacciones aisladas de hipersensibilidad multiorgánica. 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.
Si se sospechara esta reacción, se deberá discontinuar el Valproato e iniciar un tratamiento alternativo.
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.
Hiperamoniemia y Encefalopatía asociada 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.
En la mayoría de los casos, los síntomas desaparecen luego de la interrupción de cualquiera de las drogas.
Hipotermia: Se ha comunicado hipotermia, definida como el descenso no intencional de la temperatura corporal por debajo de 35°C.
Atrofia cerebral: Han habido reportes de postmarketing de atrofia cerebral y cerebelosa reversible e irreversible, asociada temporalmente con el uso de Valproato. Las funciones motoras y cognitivas de pacientes con Valproato deben ser monitoreadas rutinariamente y la droga debe ser discontinuada ante la presencia de sospecha o signos aparentes de atrofia cerebral.
Sistema nervioso central: Se observaron efectos sedantes en pacientes que recibían Valproato solo, aunque con mayor frecuencia en pacientes que recibían terapéutica combinada. La sedación habitualmente desaparece con la reducción de la otra medicación antiepiléptica. Se ha observado temblor (posiblemente relacionado con la dosis), alucinaciones, ataxia, cefalea, nistagmo, diplopía, asterixis, "manchas delante de los ojos", disartria, mareos, confusión, hipoestesia, vértigo, incoordinación, deterioro de la memoria, trastornos cognitivos, trastornos extrapiramidales incluyendo parkinsonismo y encefalopatía en ausencia de niveles elevados de amonio con el uso de Valproato.
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*.
Fertilidad: Se desconoce el efecto del Valproato sobre el desarrollo testicular, la producción espermática o sobre la fertilidad en seres humanos.
Embarazo: Embarazo Categoría D.
Lactancia: El Valproato se excreta en la leche materna. Se han informado concentraciones del 1 al 10% de las concentraciones séricas en la leche materna. Se desconoce su efecto sobre el lactante. Se deberá considerar la discontinuación de la lactancia cuando se administre Divalproato sódico a mujeres en este período.
Pacientes pediátricos: La experiencia ha indicado que los niños de menos de dos años están expuestos a un riesgo considerablemente mayor de hepatotoxicidad fatal. Los beneficios terapéuticos deberán ser evaluados frente a los riesgos. La experiencia en epilepsia ha demostrado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal en pacientes de más de dos años decrece considerablemente a medida que aumenta la edad.
La seguridad y la eficacia de VALCOTE para el tratamiento de la manía aguda no han sido estudiadas en individuos menores de 18 años. La seguridad y la eficacia de VALCOTE para la profilaxis de la migraña no han sido estudiadas en individuos menores de 16 años.
Pacientes geriátricos: No se dispone de suficiente información como para avalar la seguridad y eficacia de VALCOTE en la profilaxis de las migrañas en pacientes de más de 65 años.
Un estudio en pacientes geriátricos con demencia reveló somnolencia relacionada con la droga y suspensión del tratamiento debido a somnolencia.
Interacciones medicamentosas: 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, Felbamato, antibióticos carbapenémicos, Rifampicina, 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, Clorpromazina, Haloperidol, Cimetidina y Ranitidina.
Drogas con las que se ha observado una interacción potencialmente significativa en presencia del Valproato: Amitriptilina, Nortriptilina, Carbamazepina, Clonazepam, Diazepam, Etosuximida, Lamotrigina, Fenobarbital, Fenitoína, Primidona, Propofol, Tolbutamida, Topiramato, Acetazolamida, Warfarina, Zidovudina, Quetiapina.
Drogas con las que no se han observado interacciones o con probable interacción clínicamente no significativa: Acetaminofeno (Paracetamol), Clozapina, Litio, Lorazepam, Olanzapina y Rufinamida.
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 no debe utilizarse en niñas, mujeres adolescentes, mujeres en edad fértil y mujeres embarazadas a menos que otros tratamientos sean ineficaces o no se toleren.
Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento. En las mujeres que planean quedar embarazadas deben hacerse todos los esfuerzos para cambiar al tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción, si es posible.
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.
Riesgo en el recién nacido:
- Se han comunicado muy raramente casos de síndrome hemorrágico en los recién nacidos cuyas madres han tomado Valproato durante el embarazo. Este síndrome hemorrágico se relaciona con trombocitopenia, hipofibrinogenemia y/o a una disminución de otros factores de la coagulación.
- Se han informado casos de hipoglucemia en los recién nacidos cuyas madres han tomado Valproato durante el tercer trimestre de su embarazo.
- Se han informado casos de hipotiroidismo en los recién nacidos cuyas madres han tomado Valproato durante su embarazo.
- El síndrome de abstinencia (tales como en particular, agitación, irritabilidad, hiperexcitabilidad, nerviosismo, hiperquinesia, trastornos de la tonicidad, temblor, convulsiones y trastornos de la alimentación) pueden ocurrir en los recién nacidos cuyas madres han tomado Valproato durante el último trimestre de su embarazo.

Lactancia materna: El Valproato se excreta en la leche humana con una concentración que varía de 1% a 10% de los niveles séricos maternos. Se han mostrado trastornos hematológicos en los recién nacidos amamantados/bebés de las mujeres tratadas.
Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con Divalproato de sodio teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.
Fertilidad: Se ha informado de amenorrea, ovario poliquístico y el aumento de los niveles de testosterona en las mujeres que usan Valproato. La administración de Valproato también puede perjudicar la fertilidad en los hombres.

3. Cómo se Administra VALCOTE –Divalproato– Cápsulas Sprinkle:
General: Las cápsulas Sprinkle de VALCOTE se administran por vía oral y pueden tragarse enteras o abriendo cuidadosamente la cápsula y esparciendo todo su contenido sobre una pequeña cantidad de alimento blando, tal como compota de manzana o postre.
La mezcla de fármaco/alimento deberá deglutirse inmediatamente (sin masticar) y no deberá guardarse para su uso posterior. La cápsula es más grande de lo necesario para facilitar su apertura.
Respecto de la dosificación deberá respetar la dosis que le indicó su médico tratante y la misma varía según el cuadro clínico y características del paciente.

4. Posibles Efectos Adversos:
Epilepsia:
Convulsiones parciales complejas (CPC): Basado en un estudio controlado contra placebo de terapia adyuvante para el tratamiento de CPC, el Divalproato de sodio fue generalmente bien tolerado con la mayoría de los efectos adversos evaluados como de severidad leve a moderada.
Los efectos adversos emergentes del tratamiento reportados en ≥5% de los pacientes tratados con Divalproato de sodio y para quienes la influencia fue mayor que en grupo placebo. Dado que los pacientes también estaban tratados con otras drogas antiepilépticas, no es posible determinar si los siguientes efectos adversos pueden ser adjudicados al Divalproato de sodio sólo, o a la combinación con otras drogas antiepilépticas. Se enumeran los siguientes: Cefalea, astenia, fiebre, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, anorexia, dispepsia, constipación, somnolencia, temblor, mareos, diplopía, visión borrosa, ataxia, nistagmus, labilidad emocional, pensamientos anormales, amnesia, síndrome gripal, infección, bronquitis, rinitis, alopecía y pérdida de peso.
Los efectos adversos emergentes del tratamiento que fueron informados en ≥5% de los pacientes en el grupo de Divalproato de sodio con altas dosis y para los que la incidencia fue mayor que en el grupo de dosis baja se enumeran como sigue: Astenia, náuseas, diarrea, vómitos, dolor abdominal, anorexia, dispepsia, trombocitopenia, equimosis, aumento de peso, edema periférico, temblor, somnolencia, mareos, insomnio, nerviosismo, amnesia, nistagmus, depresión, infección respiratoria, faringitis, disnea, alopecía, visión borrosa, tinnitus y cefalea.
Los siguientes efectos adversos adicionales fueron informados en más del 1% pero en menos del 5% de los 358 pacientes tratados con Divalproato de sodio en los estudios controlados de CPC:
Generales: Dorsalgia, dolor de pecho, malestar.
Sistema cardiovascular: Taquicardia, hipertensión, palpitaciones.
Sistema digestivo: Aumento de apetito, flatulencia, hematemesis, eructos, pancreatitis y absceso periodontal.
Sistema hemolinfático: Petequias.
Trastornos metabólicos y Nutricionales: Aumento de TGO y TGP.
Sistema musculoesquelético: Mialgia, sacudidas, artralgia, calambres en las piernas, miastenia.
Sistema nervioso: Ansiedad, confusión, marcha anormal, parestesia, hipertonía, incoordinación, sueños anormales, trastornos de la personalidad.
Sistema respiratorio: Sinusitis, tos incrementada, neumonía, epistaxis.
Piel y Faneras: Erupción, prurito, piel seca.
Sentidos especiales: Perversión del gusto, visión anormal, sordera, otitis media.
Sistema urogenital: Incontinencia urinaria, vaginitis, dismenorrea, amenorrea, polaquiuria.
Se han reportado eventos adversos en poblaciones especiales, para más información diríjase a su médico tratante.
Informes/Reportes de reacciones adversas sospechadas: Es importante el reporte de sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite el monitoreo continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se les pide a los profesionales de la salud a reportar cualquier sospecha de reacción adversa a través del sistema de presentación de informes nacionales.

5. Cómo Conservar VALCOTE –Divalproato– Cápsulas Sprinkle: Se recomienda conservar VALCOTE Cápsulas Sprinkle entre 15 y 25°C.

Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica.

6. Contenido del Envase e Información Adicional:
Presentaciones: VALCOTE (Cápsulas Sprinkle de 125 mg) se presenta en envases conteniendo 25, 50, 100, 500 y 1000 cápsulas, las dos últimas presentaciones para USO HOSPITALARIO.
EN URUGUAY: Presentación en envases conteniendo 50 cápsulas.

7. Qué Debo Hacer en Caso de Sobredosis o Ingesta Accidental: Ante la eventualidad de una sobredosificación o exposición accidental, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los siguientes Centros de Toxicología:
Atención especializada para niños:
Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel. (011) 4962-6666/2247. Sánchez de Bustamante 1399 (C.A.B.A.)
Hospital de Pediatría Dr. Garrahan, Tel. (011) 4943-1455
Atención especializada para adultos:
Hospital A. Posadas, Tel. (011) 4658-7777/4654-6648. Avda. Presidente Illía y Marconi (Haedo, Pcia. de Buenos Aires).
Hospital Fernández, Tel. (011) 4801-5555. Cerviño 3356 (C.A.B.A.)
EN URUGUAY: Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (C.I.A.T.) Hospital de Clínicas.
Avda. Italia s/n, Piso 7º - Tel. *1772, Montevideo, Uruguay.

Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica. No puede repetirse sin nueva receta. Mantener fuera del alcance de los niños.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 38.638

Elaborado por:
AbbVie Inc., North Chicago, US.
Importado y distribuido por:
Abbott Laboratories Argentina S.A.,
Ing. E. Butty 240, 12º Piso (C1001AFB) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Planta Industrial: Avda. Valentín Vergara 7989 (B1891EUE) Ingeniero Allan, Partido de Florencio Varela.
Directora Técnica: Mónica E. Yoshida, Farmacéutica.
EN URUGUAY: Cápsulas de liberación retardada.
Importa y representa:
Abbott Laboratories Uruguay S.A.,
Av. Rivera 6329, Of. 201, Montevideo, Uruguay.
Insc. Nº 68. Ley 15443. Reg. MSP Nº 33637. D.T. Q.F. Martha Marusich.
Control médico recomendado. Vía oral.

Notificación de sospechas de reacciones adversas: Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:
http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html
Para información adicional y reporte de evento adverso con el producto comunicarse al Departamento Médico: 011 6090-3100.

Fecha de última revisión: Julio 2021
Aprobado por disposición: DI-2021-5518
RDCCDS000637/16 V.16
HF 1079R01 2021

HF 1079R01 PANTONE NEGRO C – FRENTE

alko diseño
HF 1079R01
Fecha y Firma
V03 – 13/ENE/2022 – REVISION R01-2021 – Laetus 152 CAM – Medidas 900x150 mm – Trazabilidad: N/A
HF 1079R01 Reemplaza a HF 1079R00
CONTROL DE CAMBIOS: LCR 16911-2021-DEV
Aprobación de Gerencia de Quality Assurance

HF 1079R01 PANTONE NEGRO C – DORSO

La experiencia con regímenes posológicos de 1 a 4 tomas diarias y los estudios en modelos de epilepsia en primates en los que se utilizó un ritmo de infusión constante, indican que la biodisponibilidad sistémica diaria total (grado de absorción) es el principal determinante del control de las convulsiones y que las diferencias en las relaciones de las concentraciones plasmáticas máximas a mínimas entre las formulaciones de Valproato no son importantes desde el punto de vista clínico.

La coadministración de productos orales conteniendo Valproato con las comidas y el reemplazo entre las distintas formulaciones de Divalproato de sodio y Acido Valproico no deberá provocar problemas clínicos en el manejo de los pacientes epilépticos (Ver Posología - Forma de Administración). Sin embargo, cualquier variación en la posología o el agregado o interrupción de medicaciones concomitantes normalmente deberán ser acompañados por un estrecho monitoreo del estado clínico y de las concentraciones plasmáticas de Valproato.

Distribución: Unión a las proteínas: La unión del Valproato a las proteínas plasmáticas depende de la concentración y la fracción libre aumenta desde alrededor del 10% a 40 mcg/ml hasta el 18.5% a 130 mcg/ml. La unión del Valproato a las proteínas se ve reducida en los ancianos, en pacientes con hepatopatías crónicas, pacientes con insuficiencia renal y en presencia de otras drogas (por ejemplo, Aspirina). Por el contrario, el Valproato puede desplazar a ciertas drogas que se unen a las proteínas (por ejemplo, Fenitoína, Carbamazepina, Warfarina y Tolbutamida) (Ver Interacciones Medicamentosas).

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

Metabolismo: El Valproato es metabolizado casi en su totalidad por el hígado. En los 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 es eliminada por otros mecanismos oxidativos. Menos del 3% de una dosis administrada se excreta intacta en la orina.

La relación entre la dosis y la concentración total de Valproato es no 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 no unida es lineal.

Eliminación: El clearance plasmático medio y el volumen de distribución del Valproato total son de 0.56 l/h/1.73 m^2 y de 11 litros/1.73 m^2, respectivamente. El clearance plasmático medio y el volumen de distribución del Valproato libre son de 4.6 l/h/1.73 m^2 y de 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 a 1000 mg. Los estimados citados se aplican principalmente a pacientes que no reciben drogas que afectan los sistemas enzimáticos del metabolismo hepático. Por ejemplo, los pacientes que reciben drogas antiepilépticas enzimo-inductoras (Carbamazepina, Fenitoína y Fenobarbital) depurarán al Valproato más rápidamente. Debido a estos cambios en el clearance del Valproato, se deberá intensificar el monitoreo de las concentraciones antiepilépticas cuando se agregan o retiran fármacos antiepilépticos concomitantes.

Poblaciones especiales:

Neonatos: Dentro de los primeros dos meses de vida, los niños presentan una capacidad marcadamente disminuida para eliminar el Valproato en comparación con los niños mayores y los adultos. Esto se debe al menor clearance (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: Los pacientes pediátricos (por ejemplo, entre 3 meses y 10 años) poseen un 50% más de clearance, expresado por peso (es decir, ml/min/kg), que los adultos. Los niños mayores de 10 años presentan parámetros farmacocinéticos similares a los de los adultos.

Ancianos: La capacidad de los pacientes añosos (rango etáreo: 68 a 89 años) para eliminar al Valproato ha demostrado ser reducida en comparación con la de los adultos jóvenes (entre 22 y 26 años).
El clearance intrínseco está reducido en un 39%; la fracción libre de Valproato está aumentada en un 44%.
Por consiguiente, se deberá reducir la dosificación inicial en los ancianos (Ver Posología - Forma de Administración).

Sexo: No existen diferencias en el clearance de la fracción libre, ajustado según el área de superficie corporal, entre hombres y mujeres (4.8±0.17 y 4.7±0.07 l/h por 1.73 m^2, respectivamente).

Raza: Los efectos de la raza sobre la cinética del Valproato no han sido estudiados.

Hepatopatía: (Ver Contraindicaciones y Advertencias): La enfermedad hepática altera la capacidad para eliminar al Valproato. También está asociada con menores concentraciones de albúmina y mayores fracciones libres (aumento de 2 a 2.6 veces) de Valproato. Por consiguiente, el monitoreo de las concentraciones totales puede ser engañoso ya que las concentraciones libres pueden ser muy elevadas en pacientes con hepatopatía, mientras que las concentraciones totales pueden parecer normales.

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

Niveles plasmáticos y Efecto clínico: La relación entre concentración plasmática y respuesta clínica no está bien documentada. Un factor contribuyente es la unión no lineal y concentración-dependiente del Valproato a las proteínas, lo que afecta al clearance de la droga. Por lo tanto, el monitoreo de la concentración sérica total de Valproato no constituye un índice confiable de los tipos bioactivos de Valproato. Por ejemplo, debido a que la unión del Valproato a las proteínas plasmáticas depende de la concentración, la fracción libre aumenta desde aproximadamente 10% a 40 mcg/ml hasta 18.5% a 130 mcg/ml. En los ancianos, en los pacientes hiperlipidémicos y en aquellos con enfermedad hepática y renal, las fracciones libres son más elevadas de lo previsto.

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.

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.

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.

General: Las cápsulas Sprinkle de VALCOTE se administran por vía oral y pueden tragarse enteras o abriendo cuidadosamente la cápsula y esparciendo todo su contenido sobre una pequeña cantidad de alimento blando, tal como compota de manzana o postre.
La mezcla de fármaco/alimento deberá deglutirse inmediatamente (sin masticar) y no deberá guardarse para su uso posterior. La cápsula es más grande de lo necesario para facilitar su apertura.

Epilepsia: El Divalproato de sodio ha sido estudiado como monoterapia y como terapia adyuvante en las convulsiones parciales complejas (CPC) y en crisis de ausencia simples y complejas en adultos y adolescentes. Como la dosificación de Divalproato de sodio es titulada en forma creciente, las concentraciones de Fenobarbital, Carbamazepina y/o Fenitoína pueden verse afectadas (Ver Interacciones Medicamentosas).

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

Monoterapia (terapia inicial): El Divalproato de sodio no ha sido estudiado sistemáticamente como terapia inicial. Los pacientes iniciarán el tratamiento en dosis de 10 a 15 mg/kg/día. La dosificación será incrementada de 5 a 10 mg/kg por semana hasta alcanzar la respuesta clínica óptima. Comúnmente esta respuesta es alcanzada a dosis diarias por debajo de 60 mg/kg/día. Si una respuesta clínica satisfactoria no fuese alcanzada, deberán medirse los niveles plasmáticos para determinar si éstos están dentro del rango terapéutico usualmente aceptado (50 a 100 mcg/ml). No se pueden realizar recomendaciones referentes a la seguridad del uso de Valproato a dosis por encima de 60 mg/kg/día.
La probabilidad de trombocitopenia aumenta significativamente a concentraciones totales mínimas de Valproato por encima de 110 mcg/ml en mujeres y 135 mcg/ml en hombres. El beneficio de un mejor control de las crisis con mayores dosis deberá ser evaluado contra 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 la respuesta clínica óptima. Habitualmente esta respuesta se alcanza con dosis diarias por debajo de 60 mg/kg/día. Si la respuesta no fuese alcanzada deberán medirse los niveles plasmáticos para determinar si están dentro del rango terapéutico usualmente aceptado (50-100 mcg/ml). No se pueden realizar recomendaciones respecto a la seguridad del uso de Valproato a dosis por encima de los 60 mg/kg/día. Las dosificaciones de las drogas antiepilépticas concomitantes pueden ser reducidas habitualmente en aproximadamente el 25% cada 2 semanas. Esta reducción puede iniciarse junto con el comienzo del tratamiento con Divalproato, o postergarse por 1 ó 2 semanas si existiera algún temor a la aparición de convulsiones con esta reducción. La velocidad y duración de la suspensión de las drogas antiepilépticas concomitantes puede ser muy variable y los pacientes deberán ser monitorizados durante este período debido a la frecuencia aumentada de convulsiones.

Tratamiento adyuvante: El Divalproato de sodio puede ser agregado al régimen del paciente a una dosis de 10 a 15 mg/kg/día. La dosificación puede ser aumentada de 5 a 10 mg/kg/semana hasta alcanzar una respuesta clínica óptima. Habitualmente esta respuesta es alcanzada a dosis diarias por debajo de 60 mg/kg/día; si la respuesta no fuese alcanzada deberán medirse los niveles plasmáticos para determinar si están dentro del rango terapéutico aceptado (50-100 mcg/ml). No se pueden realizar recomendaciones con respecto a la seguridad de Divalproato con dosis por encima de los 60 mg/kg/día. Si la dosis diaria total excede los 250 mg deberá administrarse en dosis divididas.
En un estudio de tratamiento adyuvante para CPC en que los pacientes recibían Carbamazepina o Fenitoína agregadas al Divalproato de sodio, no fue necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoína. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas u otras drogas antiepilépticas en forma concomitante, así como con otras drogas (Ver Interacciones Medicamentosas), se recomienda realizar determinaciones periódicas de las concentraciones plasmáticas de las drogas antiepilépticas concomitantes en el comienzo del tratamiento (Ver Interacciones Medicamentosas).

Crisis de ausencia simples y complejas: La dosis inicial recomendada es de 15 mg/kg/día aumentando a intervalos de una semana de 5 a 10 mg/kg/día hasta que las crisis sean controladas o los efectos colaterales descarten posteriores aumentos. La dosificación máxima recomendada es 60 mg/kg/día. Si la dosis diaria total excediera los 250 mg se deberá administrar en dosis divididas. No se ha establecido una buena correlación entre dosis diaria, concentración sérica y efecto terapéutico. Sin embargo, las concentraciones séricas terapéuticas de Valproato para la mayoría de los pacientes con crisis de ausencia oscilará entre 50 y 100 mcg/ml. Algunos pacientes pueden ser controlados con concentraciones séricas menores o mayores que las mencionadas (Ver Farmacología Clínica). Debido a que la dosificación de VALCOTE se titula en forma creciente, 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 mayores debido a la fuerte posibilidad de precipitar un estado de mal epiléptico con la consiguiente hipoxia y riesgo de muerte (Ver Advertencias).
En pacientes que hayan recibido previamente Acido Valproico (Depakene), el tratamiento con Divalproato de sodio (Valcote) deberá iniciarse a la misma dosis diaria y régimen de administración. Una vez estabilizado el paciente con VALCOTE, podrá elegirse un esquema de administración de dos o tres tomas al día en pacientes seleccionados.
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. 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.

Recomendaciones posológicas generales:

Dosificación en gerontes: Debido a una disminución en el clearance del Valproato libre, la dosis inicial deberá ser reducida. La dosificación deberá ir aumentándose más paulatinamente, con monitoreo periódico de la ingesta nutricional e hídrica, 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 será alcanzada en base a la respuesta clínica.

Episodios adversos dosis-dependientes: La frecuencia de episodios adversos (particularmente elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. La probabilidad de trombocitopenia aumenta significativamente a concentraciones totales de Valproato de ≥110 mcg/ml en mujeres ó ≥135 mcg/ml en hombres (Ver Precauciones). Se deberá evaluar el beneficio de un mayor efecto terapéutico con dosis más altas contra la posibilidad de una mayor incidencia de reacciones adversas.

Irritación G.I.: Los pacientes que sufren de irritación gastrointestinal pueden beneficiarse con la administración del fármaco con las comidas o aumentando la dosis lentamente a partir de un nivel inicial bajo.

Contraindicaciones:

El Divalproato de sodio no deberá administrase a 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 (Véase Advertencias - Hepatotoxicidad).
El Divalproato de sodio está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad a la droga o alguno de los componentes de la Especialidad Medicinal.

Advertencias:

Hepatotoxicidad: Se han producido casos fatales de insuficiencia hepática en pacientes que recibían Acido Valproico. Por lo regular, se registraron durante los primeros seis meses de tratamiento. La hepatotoxicidad severa o fatal puede ser precedida por síntomas inespecíficos, tales como malestar general, debilidad, letargo, edema facial, anorexia y vómitos. En pacientes epilépticos también se podrá perder el control de las crisis. Los pacientes deberán ser estrechamente vigilados para detectar la aparición de estos síntomas. Deberán realizarse pruebas de la función hepática antes de la terapéutica y a interva los frecuentes durante la misma, especialmente en los primeros seis meses de tratamiento. Sin embargo, los médicos no deberán confiar solamente en la bioquímica sérica, ya que estas pruebas pueden no ser anormales en todos los casos, sino que también deberán considerar los resultados de cuidadosos exámenes físicos e historia clínica.
Deberá observarse precaución cuando se administre VALCOTE a pacientes con antecedentes de hepatopatía.
Los pacientes que reciben politerapia anticonvulsivante, los niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, aquellos con severos trastornos convulsivos acompañados de retardo mental y aquellos con enfermedad cerebral orgánica pueden constituir un grupo de particular riesgo. La experiencia indica que los niños menores de dos años presentan un riesgo considerablemente mayor de hepatotoxicidad fatal, especialmente si reúnen las condiciones mencionadas precedentemente. En estos pacientes, el VALCOTE deberá administrarse con extrema cautela y como agente único. Los beneficios terapéuticos deberán ser evaluados frente a los riesgos. Hasta el momento no se han realizado estudios con Valproato de sodio en niños menores de 2 años. La experiencia con Valproato ha demostrado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal en pacientes mayores decrece considerablemente con la edad.
La droga 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 Valproato 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 reportados 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 terapéutica. En base a los casos informados, el índice excede al esperado en la población general y hubo casos en los cuales la pancreatitis recidivó 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 sus tutores deberán ser advertidos de 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, se deberá suspender la terapéutica con Valproato e iniciar tratamiento alternativo de 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. Se deberá considerar la reducción de la dosis o la suspensión de Valproato en pacientes con deficiente ingesta hídrica o alimentaria y en pacientes con excesiva somnolencia (Ver Posología - Forma de Administración).

Trombocitopenia: La frecuencia de episodios adversos (particularmente enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia [Ver Precauciones]) puede ser dosis-dependiente. Por lo tanto, se deberá evaluar el beneficio de un mayor efecto terapéutico con dosis más elevadas frente a la posibilidad de una mayor incidencia de 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 tiene 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 médicoen 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 de 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 mas 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.

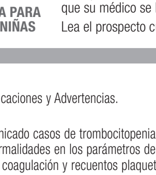
Planificación del embarazo: Para la indicación de epilepsia, si una mujer planea quedar embarazada, un especialista con experiencia en tratamiento de la epilepsia, debe reevaluar el tratamiento con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Acido Valproico y considerar opciones de tratamiento alternativo. 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: Ver Contraindicaciones y Advertencias.

Pancreatitis: Ver Advertencias.

Generales: Dado que se han comunicado casos de trombocitopenia (Ver Advertencias), inhibición de la segunda fase de la agregación plaquetaria y anormalidades en los parámetros de coagulación (por ejemplo, fibrinógeno bajo), se recomienda realizar pruebas de coagulación y recuentos plaquetarios antes de iniciar el tratamiento y a intervalos regulares durante el mismo. En los pacientes tratados con VALCOTE, se recomienda controlar el recuento de plaquetas 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 estos pacientes, con normalización posterior de los recuentos plaquetarios. En el resto de los pacientes, los recuentos plaquetarios se normalizaron con la continuación de la terapéutica. 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 del Valproato y de dichas drogas concomitantes durante el curso inicial de la terapéutica, según indicación clínica (Ver 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 ha informado de 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 las hubiera.
Además, estos hallazgos *in vitro* son de dudosa importancia para aquellos 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 asociada 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 en adultos. Existe evidencia de que este aumento podría estar asociado con 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: Embarazo Categoría D: Ver Precauciones y Advertencias - Uso en el embarazo.

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

Pacientes pediátricos: La experiencia ha indicado que los niños de menos de dos años están expuestos a un riesgo considerablemente mayor de hepatotoxicidad fatal, especialmente si reúnen las condiciones mencionadas precedentemente (Ver Advertencias). Cuando se utilice en estos pacientes, VALCOTE deberá emplearse con precaución y como agente único. Los beneficios terapéuticos deberán ser evaluados frente a los riesgos. La experiencia en epilepsia ha demostrado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal en pacientes de más de dos años decrece considerablemente a medida que aumenta la edad.
Los niños pequeños, especialmente aquellos que reciben drogas que actúen como inductores enzimáticos, necesitarán dosis de mantenimiento más elevadas para alcanzar las concentraciones deseadas de Acido Valproico libre y total.
La variabilidad de la fracción libre limita la utilidad clínica del monitoreo de las concentraciones séricas de Acido Valproico total. La interpretación de las concentraciones de Acido Valproico en los niños deberá incluir la consideración de factores que afectan el metabolismo hepático y la unión proteica.
La seguridad y la eficacia de VALCOTE para el tratamiento de la manía aguda no han sido estudiadas en individuos menores de 18 años. La seguridad y la eficacia de VALCOTE para la profilaxis de la migraña no han sido estudiadas en individuos menores de 16 años.

Pacientes geriátricos: No se dispone de suficiente información como para avalar la seguridad y eficacia de VALCOTE en la profilaxis de las migrañas en pacientes de más de 65 años.
Un estudio en pacientes geriátricos con demencia reveló somnolencia relacionada con la droga y suspensión del tratamiento debido a somnolencia (Ver Advertencias - Somnolencia en Ancianos). En estos pacientes se deberá reducir la dosis inicial y considerar reducciones en la dosificación o suspensión del tratamiento en pacientes con excesiva somnolencia (Ver Posología - Forma de Administración).

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 presentarán 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, se deberá intensificar 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. Se deberá observar 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 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 a 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 un 21% de disminución en el clearance plasmático de Amitriptilina y un 34% de disminución 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 severa depresión del SNC, con o sin elevaciones significativas en los niveles séricos del barbiturato o del Valproato. Se recomienda estrecho monitoreo en pacientes que reciban tratamiento concomitante con barbitúricos por posibles signos de toxicidad neurológica. Se deberán obtener las concentraciones barbitúricas séricas, si fuera posible y luego reducir la dosis del barbitúrico, si fuera 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 se 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 los signos y los síntomas de hiperamoniemia.

***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.**

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.

Tolbutamida: Cuando en experimentos *in vitro* se agregó Tolbutamida a muestras de plasma tomadas de pacientes tratados con Valproato, la fracción libre de la Tolbutamida aumentó de 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:

Acetaminofeno: El Valproato no afectó ninguno de los parámetros farmacocinéticos del Acetaminofeno 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) a 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 frecuentemente 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.
Los datos sobre resultados a largo plazo son limitados.
Los datos disponibles muestran que los niños expuestos al Valproato en el útero están en mayor riesgo de trastornos del espectro autista (aproximadamente tres veces) y el autismo infantil (aproximadamente cinco veces) en comparación con la población general del estudio.

alko diseño

HF 1079R01

Fecha y Firma

V03 – 13/ENE/2022 – REVISION R01-2021 – Laetus 152 CAM – Medidas 900x150 mm – Trazabilidad: N/A

HF 1079R01 Reemplaza a HF 1079R00

CONTROL DE CAMBIOS: LCR 16911-2021-DEV

Aprobación de Gerencia de Quality Assurance