

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

Propofol: Puede ocurrir una interacción clínica significativa entre Valproato y Propofol que conduzca a un incremento en los niveles sanguíneos de Propofol. Por lo tanto, la dosis de Propofol deberá 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 coadministración de Nimodipina cuando se administre en conjunto con Divalproato de sodio.

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

Tobutamida: Cuando en experimentos *in vitro* se agregó Tobutamida a muestras de plasma tomadas de pacientes tratados con Valproato, la fracción libre de la Tobutamida aumento 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 hipernamemia.

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

La administración concomitante de Topiramato con Ácido 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 - Hipernamemia).

Warfarina: En un estudio *in vitro*, el Valproato aumento la vida 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 a 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.

Drops 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 psiquiátricos (n=11) no se observaron interacciones cuando se administró Valproato con Clozapina.

Lito: La coadministración de Valproato (500 mg dos veces por día) y carbonato de Lito (300 mg tres veces por día) a hombres sanos (n=18) no afectó la cinética de estado de equilibrio del Lito.

Lorazepam: La administración concomitante de Valproato (500 mg dos 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 Ácido Valproico puede disminuir las concentraciones plasmáticas de Olanzapina.

Ritidamida: El Ácido Valproico puede llevar a un aumento de la concentración plasmática de Ritidamida. Este aumento depende de la concentración de Ácido Valproico. Se debe tener precaución, especialmente en los niños dado que este efecto es mayor en esta población.

Anticoncepciones esteroides orales: La administración de una dosis única de etinilrelatido (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.

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 expuestas 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.

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, cardiacas, defectos renales y urogenitales, defectos de las extremidades (incluyendo aplasia bilateral del radio) y múltiples anomalías que involucran varios sistemas del cuerpo.

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 ser establecido 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 en los 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.

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

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

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

Datos limitados sugieren que los niños expuestos al Valproato en el útero pueden ser más propensos a desarrollar síntomas de déficit de atención/hiperactividad (TDAH).

Niños, 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.

La terapia con Valproato no debe suspenderse sin una nueva evaluación de los beneficios y riesgos del tratamiento con Valproato para el paciente por un médico con experiencia en el manejo de la epilepsia o la manía.

Si en base a una cuidadosa evaluación de los riesgos y beneficios del tratamiento con Valproato se continúa Valproato durante el embarazo, se recomienda:

- Utilizar la dosis efectiva más baja y dividir el Valproato en dosis diarias en varias dosis pequeñas para ser tomado a lo largo del día. El uso de una formulación de liberación prolongada puede ser preferible a otras formulaciones de tratamientos con el fin de evitar las concentraciones pico en plasma.
- La administración de suplementos de folato antes del embarazo puede disminuir el riesgo de defectos del tubo neural comunes a todos los embarazos. Sin embargo, la evidencia disponible no sugiere que evita los defectos de nacimiento o malformaciones debidas a la exposición al Valproato.
- Instituir la vigilancia prenatal especializada con el fin de detectar la posible aparición de defectos del tubo neural u otras malformaciones.

Profilaxis de los ataques de migráa: El Divalproato de sodio está contraindicado para la profilaxis de las crisis de migráa en el embarazo y las mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Valproato. El embarazo debe ser excluido antes del inicio del tratamiento 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.
- La alifonogenemia también se ha informado y puede ser fatal. Sin embargo, este síndrome se debe distinguir de la disminución de factores vitamínicos K-inducidos 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 hipocalcemia 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 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/bebes de las mujeres tratadas.

Fertilidad: Se ha informado de amenorrea, ovario poliquístico y el aumento de los niveles de testosterona en las mujeres que usan el 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:

Manía: La incidencia de episodios emergentes del tratamiento fue determinada sobre la base de los datos combinados de dos estudios clínicos controlados con placebo llevados a cabo con Divalproato de sodio en el tratamiento de episodios maniaco asociados con el trastorno bipolar. Las reacciones adversas fueron habitualmente de severidad leve o moderada, pero a veces fueron lo suficientemente serias como para interrumpir el tratamiento.

La Tabla 1 detalla aquellos episodios adversos informados por los pacientes cuya incidencia en el grupo tratado con Divalproato de sodio fue mayor del 5% y de la del grupo de placebo, o donde la incidencia en el grupo tratado con Divalproato de sodio fue significativamente mayor que en el grupo de placebo. Los vómitos fueron el único episodio informado por un número significativamente (p<0.05) mayor de pacientes tratados con Divalproato de sodio que con placebo.

Tabla 1. Episodios adversos informados por >5% de los pacientes tratados con Divalproato de sodio durante los estudios controlados con placebo en manía aguda!

Episodio Adverso	Divalproato de sodio (n=89)	Placebo (n=97)
Náuseas	22%	15%
Somnolencia	19%	12%
Mareos	12%	4%
Vómitos	12%	3%
Lesión accidental	11%	5%
Astenia	10%	7%
Dolor abdominal	9%	0%
Dispepsia	9%	8%
Erupción	6%	3%

1 Los siguientes episodios adversos se produjeron con una incidencia igual o mayor con placebo que con Divalproato de sodio: dorsalgia, cefalea, dolor (inespecífico), constipación, diarrea, temblor y faringitis.

Además se registraron los siguientes episodios adversos en más del 1% pero no más del 5% de los 89 pacientes tratados con Divalproato de sodio en estudios clínicos controlados.

Generales: Dolor torácico, escalofríos, escalofríos y fiebre, fiebre, quistes, infecciones y rigidez de cuello.

Sistema cardiovascular: Hipertensión, hipotensión, palpitaciones, hipotensión postural, taquicardia y vasodilatación.

Sistema digestivo: Anorexia, incontinencia fecal, flatulencia, gastroenteritis, glositis, absceso peridontal.

Sistema hemolinfático: Equimosis.

Trastornos metabólicos/nutricionales: Edema, edema periférico.

Sistema musculoesquelético: Artralgia, artrosis, calambres en las piernas, contracciones espasmódicas.

Sistema nervioso: Sueños anormales, marcha anormal, agitación, ataxia, calambres en las piernas, confusión, depresión, diplopía, disartria, alucinaciones, hipertonía, hipoquinesia, insomnio, parestesia, hiperreflexia, discinesia tardía, trastornos del pensamiento, vértigo.

Sistema respiratorio: Disnea, rinitis.

Piel y Fanoeras: Alopecia, lupus eritematoso discóide, piel seca, furunculosis, erupción maculopapulosa, setoria.

Sentidos especiales: Ambliopía, conjuntivitis, sordera, sequedad ocular, otalgia, dolor ocular y tinnitus.

Sistema genital/urinario: Dismenorrea, disuria, incontinencia urinaria.

Migráa: La Tabla 2 detalla los episodios adversos informados por los pacientes de los estudios controlados con placebo cuya incidencia en el grupo tratado con Divalproato de sodio fue superior al 5% y superior a la del tratado con placebo.

Tabla 2. Episodios adversos informados por >5% de los pacientes tratados con Divalproato de sodio durante los estudios controlados con placebo en migráa con una incidencia mayor que la de los pacientes que recibieron placebo!

Episodio por Sistema Corporal	Divalproato de sodio (n=202)	Placebo (n=81)
Sistema gastrointestinal		
Náuseas	31%	10%
Dispepsia	13%	9%
Diarrea	12%	7%
Vómitos	11%	1%
Dolor abdominal	9%	4%
Aumento del apetito	6%	4%
Sistema nervioso		
Astenia	20%	9%
Somnolencia	17%	5%
Mareos	12%	6%
Temblor	9%	0%
Otros		
Aumento de peso	8%	2%
Dorsalgia	8%	6%
Alopecia	7%	1%

1 Los siguientes episodios adversos se produjeron por lo menos 5% de los pacientes tratados con Divalproato de sodio, con una incidencia igual o mayor en los pacientes que recibieron placebo que en los que recibieron Divalproato de sodio (por inespecífico, infección, síndrome gripal y faringitis).

Los siguientes episodios adversos adicionales fueron informados en más del 1% pero en no más del 5% de los 202 pacientes tratados con Divalproato de sodio en los estudios clínicos controlados:

Generales: Dolor pectoral, escalofríos, edema facial, fiebre y malestar.

Sistema cardiovascular: Vasodilatación.

Sistema digestivo: Anorexia, constipación, boca seca, flatulencia, trastorno gastrointestinal (inespecífico) y estomatitis.

Sistema hemolinfático: Equimosis.

Trastornos metabólicos/nutricionales: Edema periférico, TGO y TGP elevados.

Sistema musculoesquelético: Calambres en las piernas y mialgia.

Sistema nervioso: Sueños anormales, amnesia, confusión, depresión, labilidad emocional, insomnio, nerviosismo, parestesia, trastornos del habla, trastornos del pensamiento y vértigo.

Sistema respiratorio: Aumento de la tos, disnea, rinitis y sinusitis.

Piel y Fanoeras: Prurito y erupción.

Sentidos especiales: Conjuntivitis, trastornos auditivos, perversión del gusto y tinnitus.

Sistema genital/urinario: Cistitis, metrorragia y hemorragia vaginal.

1 Los siguientes episodios adversos se produjeron con una incidencia igual o mayor con placebo que con Divalproato de sodio: dorsalgia, cefalea, dolor (inespecífico), constipación, diarrea, temblor y faringitis.

Además se registraron los siguientes episodios adversos en más del 1% pero no más del 5% de los 89 pacientes tratados con Divalproato de sodio en estudios clínicos controlados.

Generales: Dolor torácico, escalofríos, escalofríos y fiebre, fiebre, quistes, infecciones y rigidez de cuello.

Sistema cardiovascular: Hipertensión, hipotensión, palpitaciones, hipotensión postural, taquicardia y vasodilatación.

Sistema digestivo: Anorexia, incontinencia fecal, flatulencia, gastroenteritis, glositis, absceso peridontal.

Sistema hemolinfático: Equimosis.

Trastornos metabólicos/nutricionales: Edema, edema periférico.

Sistema musculoesquelético: Artralgia, artrosis, calambres en las piernas, contracciones espasmódicas.

Sistema nervioso: Sueños anormales, marcha anormal, agitación, ataxia, calambres en las piernas, confusión, depresión, diplopía, disartria, alucinaciones, hipertonía, hipoquinesia, insomnio, parestesia, hiperreflexia, discinesia tardía, trastornos del pensamiento, vértigo.

Sistema respiratorio: Disnea, rinitis.

Piel y Fanoeras: Alopecia, lupus eritematoso discóide, piel seca, furunculosis, erupción maculopapulosa, setoria.

Sentidos especiales: Ambliopía, conjuntivitis, sordera, sequedad ocular, otalgia, dolor ocular y tinnitus.

Sistema genital/urinario: Dismenorrea, disuria, incontinencia urinaria.

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
Diplopia	16	9
Ambliopía/Visión borrosa	12	9
Ataxia	8	1
Nistagmus	8	1
Labilidad emocional	6	4
Anormalidades del pensamiento	6	0
Amnesia	5	1
Sistema respiratorio		
Síndrome gripal	12	9
Infección	12	6
Bronquitis	5	1
Rinitis	5	4
Otros		
Alopecia	6	1
Pérdida de peso	6	0

La Tabla 4 muestra los efectos adversos emergentes del tratamiento informados en el grupo de Divalproato a altas dosis, y para los cuales la incidencia fue mayor que en el grupo de dosis bajas, en un estudio controlado de monoterapia con Divalproato de sodio para CPC. Dado que a los pacientes se les estaba discontinuando otra droga antiepiléptica durante la primera fase del estudio, no es posible determinar si los siguientes efectos adversos pueden ser atribuidos sólo al Divalproato de sodio o a la combinación con otras drogas antiepilépticas.

Tabla 4. Eventos adversos informados en >5% de los pacientes 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)
Generales		
Astenia	21	10
Sistema digestivo		
Náuseas	34	26
Diarrea	23	19
Vómitos	23	15
Dolor abdominal	12	9
Anorexia	11	4
Dispepsia	11	10
Sistema hemolinfático		
Trombocitopenia	24	1
Equimosis	5	4
Metabólico/Nutricional		
Aumento de peso	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 Fanoeras		
Alopecia	24	13
Sentidos especiales		
Ambliopía/Visión borrosa	4	4
Tinnitus	7	1

1 La cefalea ocurrió sólo en >5% de los pacientes del grupo de altas dosis con igual o mayor incidencia que en el grupo de bajas dosis.

Los efectos adversos adicionales siguientes 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 del apetito, flatulencia, hematemesis, eructos, pancreatitis, absceso peridontal.

Sistema hemolinfático: Petequias.

Trastornos metabólicos/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, trastorno de la personalidad.

Sistema respiratorio: Sinusitis, tos incrementada, neumonía, epistaxis.

Piel y Fanoeras: Erupción, prurito, piel seca.

Sentidos especiales: Perversión del gusto, visión anormal, otitis media.

Sistema urogenital: Incontinencia urinaria, vaginitis, dismenorrea, amenorrea, poliquitaria.

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 amoníaco ha sido reportado en datos de post-marketing.

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 de 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 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, astenias, "manchas delante de los ojos", disartria, mareos, confusión, hipesteisia, vértigo, incoordinación, deterioro de la memoria, trastornos cognitivos, trastornos extrapiramidales incluyendo parkinsonismo y encefalopatía en ausencia de niveles elevados de amoníaco en el uso de Valproato. Se han registrado raras 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 hipernamemia inmediatamente después de instituir la monoterapia con Valproato, sin evidencia de disfunción hepática o de niveles plasmáticos inadecuadamente altos. Aunque se ha informado de recuperación luego de la discontinuación de la droga, se registraron casos fatales en pacientes con encefalopatía hipernamémica, 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 amoníaco. Han habido reportes de post-marketing 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 observada 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 del SNC, especialmente cuando se lo continúa con otros depresores del mismo (por ejemplo, alcohol), se aconseja a los pacientes evitar actividades cutáneas, fotosensibilidad, prurito generalizado, eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson. Se han reportado casos aislados de necrosis 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 necrosis epidérmica tóxica, en un paciente de 35 años de edad con SIDA que recibía muchas medicaciones concomitantes y quien 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 ataques de las uñas y del techo 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 osteodinia, 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 apásica, agranulocitosis, hipofibrinogenemia y porfiria intermitente aguda.

También se informó leucopenia, eosinofilia y supresión de la médula ósea.

Hepáticos: Es frecuente observar 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. Estos resultados pueden ser reflejo de hepatotoxicidad potencialmente severa (ver Advertencias).

Endocrinas: Hubieron informes de menstruaciones irregulares y amenorrea secundaria y raras casos de tumefacción mamaria, tumefacción de la glándula parótida, galactorrea e hiperandrogenismo (hirsutismo, virilismo, acné, alopecia con patrón masculino y/o andrógenos aumentados) en pacientes bajo tratamiento con Valproato. Se ha informado de pruebas anormales de la función tiroidea, incluyendo hipotirodismo (ver Precauciones - Generales).

Ha habido informes infrecuentes de enfermedad autoinmunitaria poliglandular. No se ha establecido una relación causa/efecto.

Pancréaticos: Se han comunicado episodios de pancreatitis aguda, incluyendo casos fatales, en pacientes tratados con Valproato (ver Advertencias).

Metabólicos: Hipernamemia (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 canlitina aunque su relevancia clínica no se ha establecido. Se ha informado de hiperglicemia (concentración plasmática elevada de glucosa), la que fue asociada con la muerte de un paciente con hiperglicemia no-cetótica preexistente.

Genitourinarios: Emuresis, falla renal, nefritis tubulointersticial e infección del tracto urogenital.

Sentidos especiales: Pérdida de la audición reversible e 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, torácico y mediastínicos: Derrame pleural.

Otros: Se ha informado reacción alérgica, anafilaxis, edema de las extremidades, lupus eritematoso, radomielitis, 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.

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 el uso de Valproato. En algunos casos los pacientes se recuperaron con secuelas permanentes (ver Advertencias y Precauciones). Atrofia cerebral observada 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 del SNC, especialmente cuando se lo continúa con otros depresores del mismo (por ejemplo, alcohol), se aconseja a los pacientes evitar actividades cutáneas, fotosensibilidad, prurito generalizado, eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson. Se han reportado casos aislados de necrosis 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 necrosis epidérmica tóxica, en un paciente de 35 años de edad con SIDA que recibía muchas medicaciones concomitantes y quien 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 ataques de las uñas y del techo 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,

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 hemodilisis o la hemodilisis junto con hemoperfusión puede 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 una adecuada diuresis.

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, debe 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 de Buenos Aires. Tel.: (011) 4654-6648/4659-7777

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) 446-0202

Optativamente Centros de Intoxicaciones.

EN URUGUAY: Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (C.I.A.T.)

Hospital de Clínicas / Av. Italia s/n, Piso 7º, Tel. *1722, Montevideo.

Conservación: Se recomienda conservar los comprimidos de VALCOTE entre 15 y 30°C.

Presentación: VALCOTE, en sus distintas concentraciones, se presenta en envases conteniendo 50 comprimidos.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 38.638

Composición:

VALCOTE 125 mg: Cada comprimido recubierto contiene: Divalproato sódico (equivalente a 125 mg de Ácido Valproico) 134.55 mg; Silicagel 42.500 mg; Almidón pregelatinizado 25.000 mg; Povidona 16.625 mg; Dióxido de titanio 1.530 mg; Talco 6.850 mg; Fátalo de hidroxipropilmetilcelulosa 27.250 mg; Monoglucóridos diacetilatos 2.725 mg; Colorante rojo punzó 4R Iaca 0.220 mg; Vanilina 0.515 mg.

VALCOTE 250 mg: Cada comprimido recubierto contiene: Divalproato sódico (equivalente a 250 mg de Ácido Valproico) 269.06 mg; Silicagel 85.000 mg; Almidón pregelatinizado 50.000 mg; Povidona 33.875 mg; Dióxido de titanio 4.483 mg; Talco 15.088 mg; Fátalo de hidroxipropilmetilcelulosa 54.500 mg; Monoglucóridos diacetilatos 5.450 mg; Colorante amarillo FD&C Nº 6 Iaca aluminica 0.260 mg; Vanilina 0.510 mg.

VALCOTE 500 mg: Cada comprimido recubierto contiene: Divalproato sódico (equivalente a 500 mg de Ácido Valproico) 538.1 mg; Silicagel 170.000 mg; Almidón pregelatinizado 100.000 mg; Povidona 67.750 mg; Dióxido de titanio 4.64 mg; Talco 30.175 mg; Fátalo de hidroxipropilmetilcelulosa 60.000 mg; Monoglucóridos diacetilatos 6.000 mg; Colorante rojo punzó 4R Iaca 0.155 mg; Colorante azul FD&C Nº 2 Iaca aluminica 0.006 mg; Vanilina 1.020 mg.

Acción Terapéutica: Anticonvulsivante.

Indicaciones:

Epilepsia: VALCOTE Comprimidos está indicado como tratamiento único y combinado en pacientes con crisis parciales complejas que ocurren aisladas o asociadas con otro tipo de crisis.

El Divalproato de sodio también está indicado como tratamiento único o combinado en el tratamiento de las crisis de ausencia simples y complejas en pacientes y como adyuvante en pacientes con crisis múltiples que incluyen crisis de ausencia.

La ausencia simple se define como una muy breve embutimiento del sensorio o pérdida del conocimiento acompañada por ciertas descargas epilépticas generalizadas sin otros signos clínicos detectables. Se emplea el término de ausencia compleja cuando también se encuentran presentes otros signos.

Manía: VALCOTE Comprimidos está indicado para el tratamiento de episodios maniaco asociados con el trastorno bipolar.

Un episodio maniaco se caracteriza por un claro período de humor anormal y persistentemente elevadas, expansivo o irritable. Los síntomas típicos de manía incluyen: hiperexcitabilidad, irritabilidad, necesidad reducida de sueño, vuelo de ideas, delirios de grandeza, pobreza de juicio, agresividad y posible hostilidad.

La eficacia de VALCOTE fue establecida en estudios de tres semanas de duración con pacientes que cumplieron con los criterios del DSM-III-R para el trastorno bipolar y que estaban internados por manía aguda.

La seguridad y eficacia de VALCOTE en el tratamiento prolongado de la manía, es decir, durante más de tres semanas, no han sido evaluadas sistemáticamente en estudios clínicos controlados. Por lo tanto, los médicos que elijan VALCOTE para su empleo por períodos prolongados deberán evaluar continuamente la utilidad a largo plazo del fármaco para el paciente en particular.

Elaborado por:

Abbott Laboratorios Argentina S.A.,

Ing. E. Butty 240, 12º Piso (C1001AFB) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989 (B1911EJ) Ingeniero Allard, Partido de Florencio Varela.

Directora Técnica: Mónica E. Yoshida, Farmacéutica.

EN URUGUAY:

Importa y representa:

Abbott Laboratories Uruguay S.A.,

Av. Rivera 632A, Of. 201, Montevideo, Uruguay. Tel.: 26009966.

Ins. Nº 68 - Ley 15443

Comprimidos gastroresistentes

VAL

Migras: VALCOTE Compromiso es utilizar la profilaxis de las cefaleas migrañosas. No existe evidencia que avale la utilidad del Divalproato de sodio en el tratamiento del episodio agudo de este tipo de cefalea.

Debido a que el Ácido Valproico puede ser perjudicial para el feto, el Divalproato de sodio no deberá ser considerado para su empleo en mujeres con potencial de quedar embarazadas a menos que el fármaco sea esencial para el manejo de su condición médica (ver Precauciones y Advertencias - Mujeres en Edad Fértil). El Divalproato de sodio está contraindicado durante el embarazo en mujeres que reciben tratamiento para profilaxis de migraña (ver Precauciones y Advertencias - Uso en el Embarazo).

Ver Advertencias para consideraciones referentes a casos tales como disfunción hepática.

Farmacología Clínica:

Mecanismo de acción y Farmacodinamia: El Divalproato de sodio se disocia a ion Valproato y el tracto gastrointestinal. Así se ha establecido el mecanismo por el cual el Valproato ejerce su acción terapéutica. Se ha sugerido que su actividad antiepileptica se debe a concentraciones cerebrales aumentadas de Ácido gamma-aminobutírico (GABA).

Farmacocinética: Absorción/**Biodisponibilidad:** Dosis orales equivalentes de productos conteniendo Divalproato de sodio (Valcote) y cápsulas conteniendo Ácido Valproico (Depakene) administran sistemáticamente cantidades equivalentes de ion 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 espolvore sobre la comida o se ingeria intacta, existe diferencias seras 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 unguento 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 sea una deficiencia la eficacia de Valproato como anticonvulsivante cuando se lo emplea en forma crónica. 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 principio determinante del control de las convulsiones, y que las diferencias en el índice de absorción en concentraciones plasmáticas máximas a mínimas entre las formulaciones de Valproato no son importantes desde el punto de vista clínico. Se desconoce si el índice de absorción afecta o no la eficacia del Valproato como antianímico o antimigrañoso.

La administración de productos orales conteniendo Valproato con las comidas y el reemplazo entre las distintas formulaciones de Divalproato de sodio y Ácido Valproico no deberá provocar problemas clínicos en el manejo de los pacientes epilépticos (ver Posología y Forma de Administración). Sin embargo, cualquier variación en la posología o el agrado 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 al Valproato a las proteínas plasmáticas depende de la concentración y la fracción libre aumenta desde alrededor del 10% a 40 mg/ml hasta el 18,5% a 130 mg/ml. La unión al Valproato a las proteínas se ve reducida en los ancianos, en pacientes con hepatoxías 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, Fenitoina, Carbamazepina, Warfarina y Tebaltimida) (ver Interacciones Medicamentosas).

Distribución en el SNC: Las concentraciones de Valproato en el líquido cefalorraquídeo se aproximan a las concentraciones libres en el plasma (heparado 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 metabolito glucurónico. La otra vía metabólica principal es la Beta-oxidación que produce 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 una es lineal. **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 metabolito glucurónico. La otra vía metabólica principal es la Beta-oxidación que produce 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 una es lineal.

Eliminación: El clearance plasmático medio y el volumen de distribución del Valproato total son de 0,35 l/h/73 m² y de 11 l/h/73 m², respectivamente. El clearance del Valproato medio y el volumen de distribución del Valproato libre son de 4,6 l/h/73 m² y de 9,2 l/h/73 m².

La vida media terminal promedio del Valproato como monoterapia osciló entre 9 y 16 horas después de la administración oral de 250 mg a 1 g. Los estudios clínicos se aplican principalmente a pacientes que no reciben drogas que afectan los sistemas enzimáticos del metabolismo hepático. Por ejemplo, los pacientes que reciben drogas

antiepilepticas enzimo-inductores (Carbamazepina, Fenitoina y Fenobarbital) deparará el Valproato más rápidamente. Debido a estos cambios en el clearance de Valproato, se deberá intensificar el monitoreo de las concentraciones antiepilepticas cuando se agregan o retiran fármacos antiepilepticos 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 (20 Valproato) y a 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 ancianos (rango etario: 68 a 89 años) para eliminar al Valproato ha demostrado ser reducida en comparación con la de los adultos (veinte 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 y 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 m², respectivamente).

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

Hepatopatía (ver Contradicciones y Advertencias): La enfermedad hepática altera la capacidad para eliminar al Valproato. También está asociada con menores concentraciones de albúmina y mayores fracciones libres aumentadas 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 hemodilisis 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 esos 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 a esta 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 al Valproato a las proteínas plasmáticas depende de la concentración, la fracción libre aumenta desde aproximadamente 10% a 40 mg/ml hasta 18,5% a 130 mg/ml. En los ancianos, en los pacientes hipotérmicos 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.

Manía: En estudios clínicos controlados con placebo en manía aguda, los pacientes fueron deshechos hasta alcanzar la respuesta clínica con concentraciones plasmáticas mínimas de entre 50 y 125 mg/ml (ver Posología y Forma de Administración).

Posología y Forma de Administración:

General: Los comprimidos de VALCOTE se administran por vía oral y deben ingerirse enteros, sin masticar.

Epilepsia: El Divalproato de sodio ha sido indicado como monoterapia y como terapia adyuvante en las convulsiones parciales complejas (PCP) en adultos y niños mayores de 10 años, 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 Fenitoina pueden verse afectadas (ver Interacciones Medicamentosas).

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

Monoterapia: 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 fue alcanzada (250 mg/ml en promedio) en los estudios clínicos, 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 debajo 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 fue 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. La dosificación de las drogas antiepilepticas 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 o 2 semanas si existiera alguna duda a la aparición de convulsiones con esta reducción. La velocidad y duración de la suspensión de los demás antiepilepticos 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 fue 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.

El uso de tratamiento adyuvante para CPD en que los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Divalproato de sodio, no lo necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoina. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas y otras drogas antiepilepticas en forma concomitante, así como con los pacientes reciben Carbamazepina o Fenitoina agregadas 3 Dival