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 deber ser vigilados cuidadosamente por signos y los síntomas de hiperamonemia.

Propofol: Puede ocurrir una interacción clínicamente significativa entre Valorosto 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 Divaloroato de sodio con Nimodipina puede incrementa

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 Valoroato como el Fenobarbital Tolbutamida: Cuando en experimentos in vitro se agregó Tolbutamida a muestras de plasma

Topiramato y Acetazolamida: La administración concomitante de Valoroato y Topiramato o

tomadas de nacientes tratados con Valoroato, la fracción libre de la Tolbutamida aumento de 20 a

Los pacientes tratados con estos dos medicamentos deben ser vigilados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de encefalonatía hineramonémica

ración 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 nacientes que informaron aparición de

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 nacientes HIV-seronositivos el clearance de la Zidovudina (100 mo 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

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.

itio: 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 dos veces al día) y Lorazepam (1 mg dos veces al día) en hombres sanos (n=9) disminuvó el clearance plasmático de Lorazepam

Olanzapina: El Ácido Valproico puede disminuir las concentraciones plasmáticas de Olanzapina. Rufinamida: El Ácido Valproico puede llevar a un aumento de la concentración plasmática de Rufinamida. Este aumento depende de la concentración de Ácido Valproico. Se debe tener precaución, especialmente en los piños 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

Embarazo y Lactancia: El Divalorgato de sodio no debe utilizarse en niñas, muieres adolescentes. mujeres en edad fértil y mujeres embarazadas a menos que otros tratamientos sean ineficaces o n 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 monoterani y la politerapia con Valproato se asocian con resultados anormales de embarazo. Los datos disponibles sugieren que la politerapia antiepiléptica incluvendo Valproato se asocia con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que la monoterania con Valorgato

Malformaciones congénitas: Los datos derivados de un meta-análisis (incluvendo registros v estudios de cohortes) ha demostrado que 10.73% de los niños de las mujeres epilénticas expues 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. l os datos disponibles muestran una mayor incidencia de malformaciones menores y mayores. os tipos más comunes de malformaciones incluyen defectos del tubo neural, dismorfia facial, labi

eporino y paladar hendido, craneoestenosis, cardíacas, defectos renales y urogenitales, defectos e las extremidades (incluyendo anlasia bilateral del radio) y múltiples anomalías que involucran varios Trastornos del desarrollo: Los datos han demostrado que la exposición al Valoroato 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 fectos es incierto y la posibilidad de un riesgo durante todo el embarazo no se puede excluir. os 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. shilidades intelectuales más haias, nobres habilidades lingüísticas (hablar y entender) y problemas

El Cociente Intelectual (IQ) medido en niños en edad escolar (de 6 años) con antecedentes de exposición al Valorgato en el útero fue en promedio de 7-10 puntos menos que los piños 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. isten datos limitados sobre los resultados a largo plazo. Los datos disponibles muestran que s niños expuestos al Valproato en el útero tienen un mayor riesgo de trastorno del espectro autista roximadamente tres veces) y el autismo infantil (aproximadamente cinco veces) en comparación on la población general de estudio.

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

Niñas, adolescentes v muieres en edad fértil: · Si una mujer quiere planificar un embarazo. Durante el embarazo las convulsiones tónico-clónicas maternas y estado eniléntico con hinoxia

puede llevar a un particular riesgo de muerte para la madre y el feto. En las muieres que planean quedar embarazadas o que están embarazadas, la terapia con

 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.

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

l a administración de sunlementos de folato antes del embarazo nuede 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 Profilaxis de los ataques de migraña: El Divalornato de sodio está contraindicado para la profilaxis de las crisis de migraña 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 Valoroato. 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 cor 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

 El síndrome de abstinencia (tales como en particular anitación irritabilidad hiperevoltabilidad) nerviosismo, hiperquinesia, trastornos de la tonicidad, temblor, convulsiones y trastornos de la alimentación) pueden ocurrir en los recién nacidos cuyas madres han tomado Valorgato durante el último trimestre de su embarazo.

tancia materna: El Valoroato se excreta en la leche humana con una concentración que varía de 1% a 10% de los níveles 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 valoroato de sodio teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño v el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fartilidad. Sa ha informado de amenorras ovario notiquístico y el sumento de los niveles de retinada. Se ha miorniado de anientrela, viante poliquiado y or alimento de los inferios 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 fertilidad son reversibles tras la interrupción del tratamiento.

Reacciones Adversas:

Enisodio Adverso

Lesión accidental

Sistema hemolinfático: Equimosis.

Sistema respiratorio: Disnea, rinitis.

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 Divalgroato de sodio en el tratamiento de episodios maníacos 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 mayor 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 significal (p<0,05) mayor de pacientes tratados con Divalproato de sodio que con placebo.

os siquientes episodios adversos se produjeron con una incidencia igual o mayor con placebo que con

valproato de sodio: dorsalgia, cefalea, dolor (inespecífico), constipación, diarrea, temblor y faringitis

Generales: Dolor torácico, escalofríos, escalofríos y fiebre, fiebre, quistes, infecciones y rigidez

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

Sistema cardiovascular: Hipertensión, hipotensión, palpitaciones, hipotensión postural, taquicardia

Sistema musculoesquelético: Artralgia artrosis calambres en las piernas contracciones espasmódicas

onfusión, depresión, diplopía, disartria, alucinaciones, hipertonía, hipoquinesia, insomnio, parestesia,

Piel y Faneras: Alopecía, lupus eritematoso discoide, piel seca, furunculosis, erupción maculopapulosa,

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

Sistema nervioso: Sueños anormales, marcha anormal, agitación, ataxia, reacción catatónica,

los 89 nacientes tratados con Divalornato de sodio en estudios clínicos control

stornos metabólicos/nutricionales: Edema, edema periférico

Sistema genitourinario: Dismenorrea, disuria, incontinencia urinaria.

rreflexia, discinesia tardía, trastornos del pensamiento, vértigo.

Además se registraron los siguientes episodios adversos en más del 1% pero no más del 5% de

Tabla 1. Episodios adversos informados por >5% de los pacientes tratados con Divalproato de sodio durante los estudios controlados con placebo en manía aguda1 Divalproato de sodio

> (inespecífico) v estomatitis. Sistema hemolinfático: Equimosis.

Sistema nervinso: Sueños anormales amnesia confusión denresión labilidad emocional insomnio Sistema respiratorio: Aumento de la tos, disnea, rinitis y sinusitis.

s *narciales compleias (CPC):* Basado en un estudio controlado contra placeho de teranéutica os pacientes tratados con placebo. La Tabla 3 enumera los efectos adversos emergentes del

Sistema Corporal/Evento		Divalproato de sodio*(%) (n=77)	Placebo (%) (n=70)
Generales	Cefalea	31	21
	Astenia	27	7
	Fiebre	6	4
Sistema gastrointestinal	Náuseas	48	14
	Vómitos	27	7

Migraña: La Tabla 2 detalla los episodios adversos informados por los pacientes de los estudios dos con placebo cuya incidencia en el grupo tratado con Divalorgato de sodio fue superior al 5% Tabla 2 Enisodios adversos informados nor >5% de los nacientes tratados con Divalornato de sodio durante los estudios controlados con placebo en migraña con una incidencia mayor

Episodio por Sistema Corpor	al	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%
	Alopecía	7%	1%

e sodio. con una incidencia igual o mayor en los pacientes que recibieron placebo que en los que recibiero ivalproato de sodio: dolor (inespecífico), infección, síndrome gripal y faringitis. inujentae enjendine advarene adjoinnalee fueron informadoe en máe del 194 noro en no máe el 5% de los 202 pacientes tratados con Divalproato de sodio en los estudios Generales: Dolor nectoral, escalofrios, edema facial, fiehre y malestar

Sistema cardiovascular: Vasodilatación. Sistema digestivo: Anorexia, constinación, boca seca, flatulencia, trastorno gastrointestinal

Trastornos metabólicos/nutricionales: Edema periférico, TGO y TGP elevadas. Sistema musculoesquelético: Calambres en las piernas y mialgia.

Piel y Faneras: Prurito y erupción. Sentidos especiales: Conjuntivitis, trastornos auditivos, perversión del gusto y tinnitus.

Sistema genitourinario: Cistitis metrorragia y hemorragia vaginal

consistante de crisis parciales complejas, el Divalproato de sodio fue generalmente bien tolerado siendo los efectos adversos de leves a moderados en severidad. La intolerancia fue la razón primaria de discontinuación en los pacientes tratados con Divaloroato de sodio (6%) comparado con un 1% ratamiento informados en >5% en pacientes tratados con Divalproato de sodio y para los que a incidencia fue mayor que en el grupo placebo, en el estudio controlado contra placebo de terania adjuvante para el tratamiento de CPC. Dado que los pacientes también estaban tratados con otras drogas antiepilépticas, no es posible determinar en la mayoría de los casos si los siguientes efectos adversos pueden ser atribuidos al Divalproato de sodio solamente o la combinación con otras drogas

Tabla 3. Eventos adversos informados en >5% de pacientes tratados con Divalorgato de sodio

Sistema Corporal/Evento		Divalproato de sodio*(%) (n=77)	Placebo (%) (n=70)
Generales	Cefalea	31	21
	Astenia	27	7
	Fiebre	6	4
Sistema gastrointestinal	Náuseas	48	14
	Vómitos	27	7

Dolor abdominal Nistagmus Síndrome gripal Pérdida de peso

a Tabla 4 muestra los efectos adversos emergentes del tratamiento informados en el grupo de ivalproato a altas dosis, y para los cuales la incidencia fue mayor que en el grupo de dosis baias. en un estudio controlado de monoterania con Divaloroato de sodio para CPC. Dado que a los paciente 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 monoterania para CPC

		· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		aunque con mayor trecuencia en pacientes que recidian terapeutica combinada. La sedación
Sistema Corporal/Evento		Altas dosis (%)	Bajas dosis (%)	habitualmente desaparece con la reducción de la otra medicación antiepiléptica. Se ha observado
		(n=131)	(n=134)	temblor (posiblemente relacionado con la dosis), alucinaciones, ataxia, cefalea, nistagmo, diplopía,
Generales	Astenia	21	10	asterixis, "manchas delante de los ojos", disartria, mareos, confusión, hipoestesia, vértigo,
Sistema digestivo	Náuseas	34	26	incoordinación, deterioro de la memoria, trastornos cognitivos, trastornos extrapiramidales incluyendo
olotoma algeotive	Diarrea	23	19	parkinsonismo y encefalopatía en ausencia de niveles elevados de amonio con el uso de Valproato.
	Vómitos	23	15	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
	Dolor abdominal	12	9	inmediatamente después de instituir la monoterapia con Valproato, sin evidencia de disfunción
	Anorexia	11	4	hepática o de niveles plasmáticos inadecuadamente altos. Aunque se ha informado de recuperación
	Dispepsia	11	10	luego de la discontinuación de la droga, se registraron casos fatales en pacientes con encefalopatía
Sistema hemolinfático	Trombocitopenia	24	1	hiperamoniémica, particularmente en pacientes con trastornos subyacentes del ciclo de la urea
olotoma nomolimatico	Equimosis	5	4	(ver Advertencias - Trastornos del ciclo de la urea y Precauciones). Además, ha habido reportes
Manage Stranger	1	9		de encefalopatía en ausencia de niveles elevados de amonio. Han habido reportes de post-marketing
Metabólico/Nutricional	Aumento de peso	-	4	de atrofia cerebral y cerebelosa reversible e irreversible, asociada temporalmente con el uso de
	Edema periférico	8	3	Valproato. En algunos casos los pacientes se recuperaron con secuelas permanentes (ver Advertencia
Sistema nervioso	Temblor	57	19	y Precauciones). Atrofia cerebral observadas en niños expuestos al Valproato en el útero han
	Somnolencia	30	18	conducido a varias formas de eventos neurológicos, incluyendo retrasos en el desarrollo y deterioro
	Mareos	18	13	psicomotor. Han sido reportadas malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo
	Insomnio	15	9	(ver Precauciones y Advertencias - Uso en el Embarazo).
	Nerviosismo	11	7	Dermatológicos: Se ha observado un aumento transitorio en la pérdida del cabello, desórdenes
	Amnesia	7	4	del cabello (tales como textura anormal del pelo, cambios en el color, crecimiento anormal), erupción
	Nistagmus	7	1	cutánea, fotosensibilidad, prurito generalizado, eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson.
	Depresión	5	4	Se han reportado casos aislados de necrólisis epidérmica tóxica, incluyendo un caso fatal en un
Sistema respiratorio	Infección	20	13	lactante de 6 meses al que se le administraba Valproato y otras medicaciones concomitantes.
	Faringitis	8	2	También se ha informado otro caso fatal de necrólisis epidérmica tóxica, en un paciente de 35 años
	Disnea	5	1	de edad con SIDA que recibía muchas medicaciones concomitantes y quién tenía antecedentes de
Piel y Faneras	Alopecía	24	13	múltiples reacciones dermatológicas provocadas por fármacos. Se han informado reacciones cutánea
Sentidos especiales	Ambliopía/Visión borrosa	8	1	serias con la coadministración de Lamotrigina y Valproato (ver Precauciones - Interacciones
Contiduo copolidios	Tinnitus	7	1 1	Medicamentosas). Han sido reportados alteraciones de las uñas y del lecho ungueal en el marco de la experiencia post-comercialización.
¹ La cefalea ocurrió sólo en >5	% de los pacientes del grupo de a	ltas dosis con igual o m	ayor incidencia que en	Psiquiátricos: Se han comunicado casos de trastornos emocionales, depresión, psicosis, agresividad,

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.

l algularizos. de hair comunicación de la districtiva del districtiva de la districtiva de la districtiva de la districtiva del districtiva de la districtiva de la districtiva de la districtiva del districtiva dela fusculoesqueléticos: Debilidad. Se han recibido informes de disminución de la masa ósea.

Generales: Dorsalgia, dolor de pecho, malestar.

sueños anormales trastorno de la nersonalidad

Piel y Faneras: Erupción, prurito, piel seca.

nost-comercialización

istema cardiovascular: Taquicardia, hipertensión, palpitaciones

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

de amonio ha sido renortado en datos de nost-marketino

Sistema nervioso central: Se han reportado trastornos extrapiramidales.

Sistema dinestivo: Aumento del anetito flatulencia hematemesis eructos nancreatitis absceso

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

se describen a continuación por sistema corporal. Encefalopatía en ausencia de niveles elevado

Sistema gastrointestinal: Los efectos adversos informados más frecuentemente en la iniciación del

ratamiento son náuseas, vómitos e indigestión. Dichos efectos son transitorios y raramente requie

iscontinuación de la teranéutica. Se ha informado diarrea, calambres abdominales, constinación

con pérdida de peso y aumento del apetito con aumento de peso. La administración de Divaloroato

Sistema nervioso central: Se observaron efectos sedantes en pacientes que recibían Valproato solo,

sodio con capa entérica puede provocar una reducción de los efectos colaterales gastrointe

en algunos pacientes. La obesidad ha sido también reportada en raras ocasiones en el marco de la experiencia

aunque con mayor frecuencia en pacientes que recibían terapéutica combinada. La sedación

Otras poblaciones de pacientes: Los efectos adversos que se informaron con todas

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 Valoroato

Hematológicos: Se han presentado casos de trombocitopenia e inhibición de la fase secundaria Sistema hemolinfático: Petequias. rastornos metabólicos/Nutricionales: Aumento de TGO y TGP. de la agregación plaquetaria las que pueden estar reflejadas en alteración en el tiempo de sangría, Sistema musculoesquelético: Mialgia, sacudidas, artralgia, calambres en las piernas, miastenia

Sistema nervioso: Ansiedad, confusión, marcha anormal, parestesia, hipertonía, incoordinación, v porfiria intermitente aguda. Sistema respiratorio: Sinusitis, tos incrementada, neumonía, epistaxis. También se informó leucopenia, eosinofilia v supresión de la médula ósea.

vendo hinotiroidismo (ver Precauciones - Generales)

a habido informes infrecuentes de enfermedad ovárica poliquística. No se ha establecido una

tica. Se han registrado casos raros de síndrome de Fanconi, principalmente en niños. Se ha informado concentraciones disminuidas de carnifina aunque su relevancia clínica no se ha establecido. Se ha informado de hiperolicinemia (concentración plasmática elevada de olicina). Ja que e asociada con la muerte de un paciente con hiperglicinemia no-cetósica preexistente. Genitourinarios: Enuresis, falla renal, nefritis túbuloinstersticial e infección del tracto uronenital

Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos): Síndrome mielodisplásico. Trastornos respiratorios, torácico y mediastinicos: Derrame pleural.

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

Informes/Renortes de reacciones adversas sospechadas: Es importante el renorte de sospechas acciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite el monitorec 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 nacionale

Información para los Pacientes: Los pacientes v/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.

encefalopatía hiperamoniémica (ver Precauciones - Hiperamonemia) y deberán a su vez, informar al médico tratante en caso de que apareciera alguno de estos síntomas.

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. que el Divalproato de sodio ha estado asociado con ciertos tipos de defectos de nacimiento.

También se ha informado otro caso fatal de necrólisis epidérmica tóxica, en un paciente de 35 años acerca de los riesgos con el uso de Divalproato de sodio durante el embarazo. 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 cionales con tiempos de tránsito GI cortos. En algunos informes, los residuos del medicamento

Psiguiátricos: Se han comunicado casos de trastornos emocionales, depresión, osicosis, agresivida Sobredosificación: La sobredosis de Valproato puede producir somnolencia, bloqueo cardíaco. hipotensión y colapso/shock circulatorio y coma profundo. Se han comunicado casos fatales

potencialmente derivando en osteoporosis y osteopenia, durante el tratamiento prolongado con

peteguias, hematomas, epistaxis y hemorragia (ver Precauciones - Interacciones Medicamentosas) Se han observado casos de linfocitosis relativa, macrocitosis, anemia incluvendo la forma macrocític una adecuada diuresis. a Naloxona puede revertir los efectos depresores de la sobredosis de Valproato sobre el SNC. con o sin deficiencia de folatos, pancitopenia, anemia aplásica, agranulocitosis, hipofibrinogenemia

Hepáticos: Es frecuente observar ligeras elevaciones de las transaminasas (por ejemplo. TGO v TGP) v de la LDH, las que parecen ser dosis-dependientes. Ocasionalmente, los resultados de las pruebas la función hepática. Estos resultados pueden ser refleio de hepatotoxicidad potencialmente severa

Endócrinos: Hubieron 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 paciente bajo tratamiento con Valproato. Se ha informado de pruebas anormales de la función tiroidea,

Pancreáticos: Se han comunicado enisodios de nancreatitis aguda, incluyendo casos fatales.

Metabólicos: Hineramoniemia (ver Precauciones), hinonatremia y secreción inadecuada de hormon

Sentidos especiales: Pérdida de la audición reversible o irreversible; no se ha establecido una relación causa/efecto. También se informó otalgia.

rabdomiólisis, deficiencia de biotina/deficiencia de biotinidasa, dolor óseo, incremento de la tos, neumonía, otitis media, bradicardia, vasculitis cutánea, fiebre e hipotermia.

os nacientes v/o sus tutores deberán ser informados de los signos y síntomas asociados con la

Dado que VAI COTE quede producir depresión del SNC especialmente cuando se lo combina con

las mujeres en edad fértil que consideren la utilización de Divalproato de sodio deberán ser advertidas

se produieron en el contexto de la diarrea. Se recomienda controlar los niveles plasmáticos de /alproato 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,

o la hemodiálisis junto con hemonerfusión 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

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 Valoroato puede dar lugar a hipernatremia

ebido a que la Naloxona teóricamente también podría revertir los efectos antiepilépticos del Valproa deberá emplearse con precaución en pacientes con epilepsia. Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Ruenos Aires Tel.: (011) 4962-6666/2247 Hospital A. Posadas, Provincia de Buenos Aires. Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777 Hospital de Niños Pedro de Elizalde. Ciudad Autónoma de Ruenos 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 Ontativamente otros 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.

las 24 horas del día en Argentina con los Centros de Toxicología:

Conservación: Se recomienda conservar los comprimidos de VALCOTE entre 15 y 30°C. Presentación: VALCOTE, en sus distintas concentraciones, se presenta en envases conteniendo

Mantener fuera del alcance de los niños.

Medicamento autorizado nor el Ministerio de Salud. Certificado Nº 38 638

ng. E. Butty 240, 12º Piso (C1001AFB) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989 (R1891FLIF) Ingeniero Allan, Partido de Florencio Varela Directora Técnica: Mónica E. Yoshida, Farmacéutica.

FN URUGUAY:

Abbott Laboratories Uruguay S.A., Av. Rivera 6329, Of. 201, Montevideo, Uruguay. Tel.: 26009966. Insc. Nº 68 - Ley 15443 Comprimidos gastrorresistentes

VALCOTE 250 mg: Reg. M.S.P. Nº 33.638 VALCOTE 500 ma; Rea, M.S.P. Nº 35,056 Presentaciones: 20 y 50 comprimidos.

D.T. Q.F. Gina Bonsignore. Control médico recomendado - Vía Oral. Disposición ANMAT Nº 9967/17 (15/09/2017) HE 940R06 2016

Listas 6212/6214/6215

cuando se toman en sobredosis. En los casos de sobredosificación, la fracción de droga no unida a la proteína es alta y la hemodiálisis Valcote® Divalproato de Sodio 125 mg, 250 mg, 500 mg

Comprimidos recubiertos

Venta baio receta - Industria Argentina

VAI COTE 125 ma: Cada comprimido recubierto contiene: Divalproato sódico (equivalente a 125 ma de Ácido Valoroico) 134 55 mg. Sílicagel 42 500 mg. Almidón pregelatinizado 25 000 mg. Povidona 16,625 mg; Dióxido de titanio 1,530 mg; Talco 6,850 mg; Ftalato de hidroxipropilmeticellulosa 27,250 mg; Monoglicéridos diacetilados 2,725 mg; Colorante rojo punzó 4R laca 0,220 mg;

VALCOTE 250 mg: Cada comprimido recubierto contiene: Divalproato sódico (equivalente a 250 mg de Ácido Valproico) 269.06 mg: Sílicagel 85.000 mg: Almidón pregelatinizado 50.000 mg: Povidona

33,875 mg; Dióxido de titanio 4,483 mg; Talco 15,088 mg; Flalato de hidroxipropilmetilellulosa 34,500 mg; Monoglicéridos diacetilados 3,450 mg; Colorante amarillo FD&C № 6 laca alumínica 0.260 mg; Vainillina 0.510 mg. /ALCOTE 500 mg: Cada comprimido recubierto contiene: Divalproato sódico (equivalente a 500 mg

de Ácido Valproico) 538,1 mg; Sílicagel 170,000 mg; Almidón pregelatinizado 100,000 mg; Povidona 67,750 mg; Dióxido de titanio 8,464 mg; Talco 30,175 mg; Fialato de hidroxipropilmetil-celulosa 60,000 mg; Monoglicéridos diacetilados 6,000 mg; Colorante rojo punzó 4R laca 0,155 mg; Colorante azul FD&C Nº 2 laca alumínica 0,006 mg; Vainillina 1,020 mg.

Acción Teranéutica: Anticonvulsivante

Fpilepsia: VALCOTE Comprimidos está indicado como tratamiento único y combinado en pacientes con crisis parciales complejas que ocurran 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 obnubilación del sensorio o pérdida del

onocimiento acompañada por ciertas descargas epilépticas generalizadas sin otros signos clínicos letectables. Se emplea el término de ausencia compleja cuando también se encuentran presentes otros signos.

Manía: VALCOTE Comprimidos está indicado para el tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar. ln episodio maníaco se caracteriza por un claro período de humor anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable. Los síntomas típicos de manía incluyen logorrea, hiperactividad

motora, necesidad reducida de sueño, vuelo de ideas, delirios de grandeza, pobreza de juicio, a eficacia de VALCOTE fue establecida en estudios de tres semanas de duración con pacientes que cumplían con los criterios del DSM-III-R para el trastorno bipolar y que estaban internados por manía aquda

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 VAI COTE para su empleo por períodos prolongados deberán evaluar continuamente la utilidad a largo plazo del fármaco para el paciente en particular.



Migraña: VAI COTE Comprimidos está indicado para la profilaxis de las cefaleas migraños No existe evidencia que avale la utilidad del Divaloroato de sodio en el tratamiento del episodio aquido de este tino de cefalea

Debido a que el Ácido Valoroico quede ser perjudicial para el feto, el Divaloroato 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 maneio de su condición médica (ver Precauciones y Advertencias Mujeres en Edad Fértill, El Divalornato de sodio está contraindicado durante el embarazo en mujero jue recibían tratamiento para profilaxis de migraña (ver Precauciones y Advertencias - Uso en el

Ver Advertencias para consideraciones referentes a casos fatales de disfunción henática. Farmacología Clínica:

Mecanismo de acción y Farmacodinamia: El Divalproato de sodio se disocia a ión 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 antieniléntica se debe a concentraciones rebrales aumentadas de Ácido gama-aminohutírico (GABA

nibilidad: Dosis orales equivalentes de productos conteniendo Divaloroato

Farmacocinética:

de sodio (Valcote) y cápsulas conteniendo Ácido Valproico (Depakene) administran sistémicament cantidades equivalentes de ión Valorgato. Si bien el índice de absorción del ión Valorgato puede ariar según la formulación administrada (líquida, sólida o sprinkle), las condiciones de uso (p ejemplo, en ayunas o posprandial) y el método de administración (por ejemplo, sea que el conter de la cápsula se espolvoree sobre la comida o se ingiera intacta), estas diferencias serán de escasa onortancia clínica bajo las condiciones de estado de equilibrio alcanzadas con el uso crónico para 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 orción del comprimido (aumento en la T_{max} de 4 a 8 horas) que sobre el de las cápsulas sprink

Mientras que el índice de absorción desde el tracto gastrointestinal y la fluctuación en las oncentraciones plasmáticas de Valorgato varian 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. La experiencia con regímenes posológicos de 1 a 4 tomas diarias y los estudios en modelos de epilensia en primates en los que se utilizó un ritmo de infusión constante. determinante del control de las convulsiones, y que las diferencias en las relaciones de las concentraciones plasmáticas máximas a mínimas entre las formulaciones de Valoroato no son nportantes desde el punto de vista clínico. Se desconoce si el índice de absorción afecta o no

La coadministración de productos orales conteniendo Valproato con las comidas v el reemplazo entre las distintas formulaciones de Divalproato de sodio y Ácido Valproico no deberá provocar. clínicos en el manejo de los pacientes epilépticos (ver Posología y Forma de dministración). Sin embargo, cualquier variación en la posología o el agregado o interrupción de medicaciones concomitantes normalmente deberán ser acompañados por un estrecho monitoreo

lel estado clínico y de las concentraciones plasmáticas de Valoroato Distribución:

Unión a las proteínas: La unión del Valproato a las proteínas plasmáticas depende de la concentración y la fracción libre aumenta desde alrededor del 10% a 40 mcg/ml hasta el 18,5% a 130 mcg/ml. La unión del Valproato a las proteínas se ve reducida en los ancianos, en paciente atías crónicas, nacientes con insuficiencia renal y en presencia de otras drogas (no proteínas (por ejemplo, Fenitoína, Carbamazepina, Warfarina y Tolbutamida) (ver Interacciones

Distribución en el SNC: Las concentraciones de Valproato en el líquido cefalorraquídeo se aproxima 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 monoterania, el 30-50% de una dosis administrada anarece en la orina como 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

a 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

on de 0.56 l/h/1.73 m2 v de 11 litros/1.73 m2 respectivamente. El clearance plasmático medio y el volumen de distribución del Valproato libre son de 4,6 l/h/1,73 m² y de 9,2 l/1,73 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.

ente a nacientes que no reciben drogas que afectan los sistemas enzimáticos del metabolismo hepático. Por ejemplo, los pacientes que reciben drogas

tiepilépticas enzimo-inductoras (Carbamazepina, Fenitoína y Fenobarbital) depurarán al Valproat más rápidamente. Debido a estos cambios en el clearance del Valproato, se deberá intensificar el nonitoreo de las concentraciones antienilénticas cuando se agregan o retiran fármacos antienilénticos

Poblaciones especiales:

eonatos: Dentro de los primeros dos meses de vida, los niños presentan una capacidad arcadamente 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 al mayor volumen de distribución (en parte por la unión disminuida a las proteínas plasmáticas) or ejemplo, en un estudio, la vida media en los niños de menos de 10 días de vida osciló entre 10 7 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 arance, expresado por peso (es decir. ml/min/kg), que los adultos. Los niños mayores de 10 años resentan parámetros farmacocinéticos similares a los de los adultos.

Incianos: La capacidad de los pacientes añosos (rango etario: 68 a 89 años) para eliminar /alproato 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 mentada en un 44%. Por consiguiente, se deberá reducir la dosificación inicial en los ancianos.

Sexo: No existen diferencias en el clearance de la fracción libre, ajustado según el área de superficie. poral, 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 cinética del Valoroato no han sido estudiados. epatopatía (ver Contraindicaciones y Advertencias): La enfermedad hepática altera la capacidad nar liminar al Valproato. También está asociada con menores concentraciones de albúmina y mayores cciones libres (aumento de 2 a 2,6 veces) de Valproato.

or 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

Nefropatías: Se ha informado de una ligera reducción (27%) en el clearance de Valproato libre en acientes con insuficiencia renal (clearance de creatinina <10 m/min); sin embargo, la hemodiálisis eneralmente reduce las concentraciones de Valproato en alrededor del 20%. Por lo tanto, no será ecesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. En estos pacientes, la unión a las oteínas se ve considerablemente reducida, por lo que el monitoreo de las concentraciones totale

Nivelae plaemáticae y Ffacto elínica: La relación entre concentración plaemática y recouseta

ínica no está bien documentada. Un factor contribuyente es la unión no lineal y concentracion lependiente del Valproato a las proteínas. lo que afecta al clearance de la droga. Por lo tanto, el onitoreo de la concentración sérica total de Valproato no constituye un indice confiable de los tipos oactivos 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 mco/ml asta 18.5% a 130 mcn/ml. En los ancianos, en los pacientes hiperlipidémicos y en aquéllos con d hepática y renal, las fracciones libres son más elevadas de lo previsto.

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

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

osología v Forma de Administración

General: Los comprimidos de VALCOTE se administran por vía oral y deben ingerirse enteros. Epilepsia: El Divalorgato de sodio ha sido indicado como monoterania y como terania advuvante

las convulsiones parciales complejas (CPC) en adultos y niños mayores de 10 años, y en crisis de ausencia simples y compleias en adultos y adolescentes. Como la dosificación de Divalproato de sodio es titulada en forma creciente, las concentraciones de Fenobarbital. Carbamazenina v/o Fenitoína jeden verse afectadas (ver Interacciones Medicamentosa Crisis parciales compleias (CPC): Para adultos y niños de 10 o más años.

Monoterapia (terapia inicial): El Divalproato de sodio no ha sido estudiado sistemáticamente como terania inicial. Los pacientes iniciarán el tratamiento en dosis de 10 a 15 mg/kg/día. a dosificación será incrementada de 5 a 10 mg/kg por semana hasta alcanzar la respue otima. Comúnmente esta respuesta es alcanzada a dosis diarias por debajo de 60 mg/kg/día. i una respuesta clínica satisfactoria no fuese alcanzada, deberán medirse los niveles plasmáticos No se pueden realizar recomendaciones referentes a la seguridad del uso de Valproato a dosis por encima de 60 mg/kg/día.

de Valproato por encima de 110 mcg/ml en mujeres y 135 mcg/ml en hombres. El beneficio de un

or control de las crisis con mayores dosis deberá ser evaluado contra la posibilidad de una mayor incidencia de reacciones adversas.

mbio a monoterania: Los nacientes deberán iniciar el tratamiento con dosis de 10-15 mo/ko/día La dosis deberá ser aumentada de 5 a 10 mg/kg/semana para alcanzar la respuesta clínica óptima abitualmente esta respuesta se alcanza con dosis diarias por debajo de 60 mg/kg/día. i la reculesta 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 realiza daciones respecto a la seguridad del uso de Valproato a dosis por encima de los 60 mg/kg/día a dosificación de las drogas antienilénticas concomitantes queden ser reducidas habitualmente e amiento con Divalproato, o postergarse por 1 ó 2 semañas si existiera algún temor a la aparición convulsiones con esta reducción. La velocidad y duración de la suspensión de las drogas icas concomitantes puede ser muy variable y los pacientes deberán ser monitorizado: durante este período debido a la frecuencia aumentada de convulsiones.

niento advuvante: 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 hast alcanzar una respuesta clínica óntima. Habitualmente esta respuesta es alcanzada a dosis diarias po debaio de 60 mg/kg/día: si la respuesta no fuese alcanzada deberán medirse los niveles plasmáti para determinar si están dentro del rango terapéutico aceptado (50-100 mcg/ml). No se pueden ealizar recomendaciones con respecto a la seguridad de Divalproato con dosis por encima de los) ma/ka/día. Si la dosis diaria total excede los 250 ma deberá administrarse en dosis divididas cóna agregadas al Divalproato de sodio, no fue necesario realizar aiustes de las dosis de azenina o Eenitoina. Sin embargo, dado que el Valoroato quede interactuar con éstas u otra azepina o remionia. Sin embalgo, dado que el valptoado puede interiactical com estas antiepilépticas en forma concomitante, así como con otras drogas (ver Interacciones mentosas), se recomienda realizar determinaciones periódicas de las concentraciones plasmáticas de las drogas antienilénticas concomitantes en el comienzo del tratamiento

Crisis de ausencia simples y compleias: La dosis inicial recomendada es de 15 mo/ko/día umentando a intervalos de una semana de 5 a 10 mg/kg/día hasta que las crisis sean controlada: 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 dividida: ha establecido una buena correlación entre dosis diaria, concentración sérica y efecto terapéutico. Sin embargo, las concentraciones séricas terapéuticas de Valproato para la mavoría d los pacientes enilénticos oscilará entre 50 y 100 mcg/ml. Algunos pacientes pueden ser controlado ncentraciones séricas menores o mayores que las mencionadas (ver Farmacología Clínica ido a que la dosificación de VALCOTE se titula en forma creciente, las concentraciones sanguíneas

de Fenobarbital v/o Fenitoína pueden verse afectadas (ver Precauciones). as medicaciones antienilénticas no deberán suspenderse en forma abrunta en nacientes 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).

Conversión de la terapia con Ácido Valproico a la de Divalproato de sodio: En paciente havan recibido previamente Ácido Valproico (Depakene), el tratamiento con Divalproato de sodio te) deherá iniciarse a la misma dosis diaria v régimen de administración. Una vez estabilizar el paciente con VALCOTE, podrá elegirse un esquema de administración de dos o tres tomas al dí en pacientes seleccionados.

Manía: La dosis inicial recomendada es de 750 mg diarios en tomas divididas. La dosis deberá mentarse tan rápidamente como sea posible hasta alcanzar la dosis terapéutica más baia que roduzca el efecto clínico deseado o el rango deseado de concentraciones plasmáticas n estudios clínicos controlados con placebo en manía aguda, se dosificó a los pacientes hasta alcanzar una respuesta clínica con una concentración plasmática mínima de entre 50 y 125 mg/ml concentraciones máximas generalmente se alcanzaron dentro de los 14 días. La dosificación

No existe ninguna evidencia disponible de estudios controlados que brinde una quía al médico tratante respecto del tratamiento más prolongado de un paciente que mejora de un enisodio maníaco aquido la terapéutica con VALCOTE. Mientras que generalmente se concuerda que lo deseable es un amiento farmacológico que se extienda más allá de haber logrado una respuesta inicial, tanto para mantenimiento de dicha respuesta, como para la prevención de nuevos episodios, no existen datos sistemáticamente que avalen los beneficios de VALCOTE con la prolongación del tratamiento A pesar de que no existen datos que se refieran específicamente al tratamiento prolongado de la manía con VALCOTE, la seguridad del tratamiento a largo plazo con Divalproato de sodio está avalada tos extraídos del análisis de los registros de aproximadamente 360 pacientes tratados con

l Divalproato de sodio debe ser iniciado y supervisado por un especialista con experiencia en I tratamiento de la migraña. El tratamiento sólo debe iniciarse si otros tratamientos no son efectivos no son tolerados y el beneficio y el riesgo debe ser reconsiderado cuidadosamente en las revisiones regulares de tratamiento ebido a que el Ácido Valoroico puede ser perjudicial para el feto VALCOTE deberá ser considerado

para su empleo en mujeres con potencial de quedar embarazadas únicamente después de haber discutido en profundidad sobre este riesgo con la paciente y de haberlo evaluado contra los beneficios

terapéuticos potenciales de la droga (ver Advertencias - Embarazo; Precauciones - Información

l'osología en pacientes geriátricos: Debido a una disminución en el clearance de la fracción libre de Jalorgato y a una nosible mayor suscentibilidad a la somnolencia en los ancianos, deberá reducirse la inicial en estos pacientes. La dosificación deberá ir aumentándose más paulatinamente, co nonitoreo 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

ta deficiente de líquidos o alimentos y en nacientes con excesiva somnolencia. La dosi

adversos dosis-denendiente: La incidencia de enisodios adversos (narticularmente elev de las enzimas hepáticas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. La probabilidad de ritonenia aumenta significativamente con concentraciones totales de Valorgato >110 mcg/ml efecto terapéutico con dosis más altas frente a la posibilidad de una mayor incidencia de reacciones

con la administración de la medicación con las comidas o aumentando la dosis lentamente a partir de un nivel inicial hain

Contraindicaciones: El Divaloroato de sodio no deberá administrarse a pacientes con enfermedad El Divalproato de sodio está contraindicado en pacientes con conocidos trastornos del ciclo de la urea

ivalproato 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 n Valoroato. Debe descartarse el embarazo antes de comenzar el tratamiento con Valoroato. oato de sodio está contraindicado en pacientes con porfiria. alproato de sodio está contraindicado en pacientes que tienen enfermedades mitocondriale

adas nor mutaciones en el ADN de la nolimerasa namma (POLG: nor ejemplo. Síndrome de luttenlocher) y en niños menores de dos años de edad en los que se sospecha que tienen u o relacionado con la POLG (véase Advertencias - Hepatotoxicidad). alproato de sodio está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad a la droga guno de los componentes de la Especialidad Medicinal

Acido Valoroico. Por lo regular se registraron durante los primeros seis meses de tratamiento. La hepatotoxicidad severa o fatal puede ser precedida por sintomas inespecíficos, tales como malesta general, debilidad, letargo, edema facial, anorexia y vómitos. En pacientes epilépticos también se odrá perder el control de las crisis. Los pacientes deberán ser estrechamente vigilados para detecta anarición de estos síntomas. Deberán realizarse pruehas de la función benática antes de la valos frecuentes durante la misma, especialmente en los primeros seis meses de niento. Sin embargo, los médicos no deberán confiar solamente en la bioquímica sérica, ya que stas pruebas queden no ser anormales en todos los casos, sino que también deberán considerar sultados de cuidadosos exámenes físicos e historia clínica.

'á observarse precaución cuando se administre VALCOTE a pacientes con antecedentes

de hepatopatía. Los pacientes que reciben politerapia anticonvulsivante, los niños, aquellos con nos metabólicos congénitos, aquellos con severos trastornos convulsivos acompañados de riesgo. La experiencia indica que los niños menores de dos años presentan un riesgo derablemente mayor de henatotoxicidad fatal, especialmente si reúnen las condiciones nadas precedentemente. En estos pacientes, el VALCOTE deberá administrarse con extre cautela y como agente único. Los beneficios terapéuticos deberán ser evaluados frente a los riesgo Hasta el momento no se han realizado estudios con Valoroato de sodio en niños menores de 2 año periencia con Valproato ha demostrado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal en paciente

a droga deberá suspenderse inmediatamente ante la sospecha o evidencia de disfunción hepática ignificativa. En algunos casos, la disfunción hepática ha progresado a pesar de haberse interrumpido

l Divalproato de sodio está contraindicado en pacientes que tienen enfermedades mitocondriales ausadas por mutaciones en el ADN de la polimerasa gamma (POLG; por ejemplo. Síndrome de s-Huttenlocher) v en niños menores de dos años de edad en los que se sospecha que tienen no relacionado con la POLG (ver Contraindicaciones).

Han sido reportado casos de insuficiencia hepática aguda y muertes relacionadas con trastornos icos inducidas por Valproato en pacientes con sindromes neurometabólicos hereditarios dos por mutaciones en el gen mitocondrial de la ADN polimerasa gamma (POLG) (por ejemplo, índrome de Alpers-Huttenlocher) en una tasa mayor que aquellos sin estos síndromes Deben sospecharse trastornos relacionados a la POLG en nacientes con historia familiar o síntomas inexplicable, epilepsia refractaria (focal, mioclónica), presentación de status epilepticus, retrasos en

el desarrollo, retraso psicomotor, neuropatía axonal sensitivomotora, ataxia miopática ftalmopleiía o migraña complicada con aura occipital. Las pruebas de mutación de la POLG debe ser realizadas de acuerdo con la práctica clínica habitual para la evaluación diagnóstica de dichos

ifocondrial hereditaria, el Divalproato de sodio debe ser usado únicamente luego de que otros Isivantes fallaron. Este oruno de mayor edad dehe ser monitoreado de forma cercan 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.

nformados, el índice excede al esperado en la población general y hubo casos en los cuales la cabo en 2416 pacientes se observaron dos casos de pancreatitis sin etiología alternativa, lo qu presenta una experiencia de 1044 pacientes-año. Los pacientes y/o sus tutores deberán ser advertidos de que el dolor abdominal, las náuseas, los vómitos v/o la anorexia pueden ser síntomas de nancreatitis que requieren evaluación clínica inmediata. Si se diagnostica nancreatitis, se deherá

nolencia en ancianos: En los pacientes de edad avanzada, la dosificación deberá incre más paulatinamente, con monitoreo periódico de la ingesta de líquidos y nutrientes, deshidratación omnolencia y de otros enisodios adversos. Se deberá considerar la reducción de la dosis o la nsión de Valproato en pacientes con deficiente ingesta hídrica o alimentaria y en pacientes con

rombocitopenia: La frecuencia de episodios adversos (particularmente enzimas hepáticas elevadas citopenia [ver Precauciones]) puede ser dosis-dependiente. Por lo tanto, se deberá evaluar el

Trastornos del ciclo de la urea: Se han informado casos de encefalonatía hineramoniémica, algunas veces fatales, luego de la iniciación del tratamiento con Divalproato en pacientes con tratarmos del ciclo de la urea, un grupo de anomalías genéticas infrecuentes, particularmente la deficiencia de la proitina transcarbamilasa. Antes de la iniciación del tratamiento con Valproato deberá considerarse evaluación de trastornos del ciclo de la urea en-

cientes 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 antecedentes de niveles plasmáticos elevados de amonio o dutamina: (2) Pacientes con vómitos Pacientes con antecedentes familiares de trastornos del ciclo de la urea o antecedentes familiare e muertes infantiles inexolicadas (particularmente varones): (4) Pacientes con otros signos o nas de trastornos del ciclo de la urea. Los pacientes que desarrollen sintomas de encefalopatía moniémica inexplicada mientras reciben tratamiento con Valproato deberán recibir tratamiento nmediato (incluvendo discontinuación de la terania con Valornato) y ser evaluados para descartar

Conducta e Ideas suicidas: Se ha reportado un incremento del riespo de conducta o pensamiento 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 riesno relativo de conducta o nensamientos suicidas fue más elevado en los estudios clínicos en el riesgo absoluto fueron similares en las indicaciones para epilepsia y psiguiátricas. Los pacientes ratados con antienilénticos nara alguna de las indicaciones deben ser monitoreados nor nosible miento de la depresión, conducta o pensamientos suicidas y/o cambios inusuales

médico que esté considerando recetar Divaloroato de sodio u otro antieniléntico deberá evaluar el sgo de conducta o pensamientos suicidas frente al riesgo de la enfermedad sin tratar. La epilepsia uchos otros trastornos para los cuales se recetan antiepilépticos se encuentran de por sí asociados on morbilidad y mayor riesgo de conducta y pensamientos suicidas.

n caso de aparición de conductas y pensamientos suicidas durante el tratamiento, el médico deberá onsiderar 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 e los antiepilépticos aumentan el riesgo de conducta y pensamientos suicidas y advertirles de a 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 mientos suicidas o daño hacia ellos mismos. Los comportamientos que generen preocupación

Interacciones con antibióticos carbanenémicos: Los antibióticos carbanenémicos (Ertanenem. Imipenem, Meropenem) pueden reducir las concentraciones séricas del Ácido Valproico a niveles subterapéuticos, y en consecuencia producir pérdida del control de las convulsiones. Se recomienda

ntrolar frecuentemente las concentraciones séricas de Ácido Valoroico después del inicio de

Pancreatitis: Se han informado casos de pancreatitis potencialmente mortales en niños y adul

ratados con Valproato. Algunos de los casos se describieron como pancreatitis hemorrágicas cuyos síntomas iniciales progresaron rápidamente hasta la muerte. Algunos casos se presentaron poco espués de iniciado el tratamiento y otros después de varios años de terapéutica. En base a los casos pancreatitis recidivó después de reiniciado el tratamiento con Valoroato. En estudios clínicos llevados uspender la terapéutica con Valproato e iniciar tratamiento alternativo de la afección clínica subvacente, según indicación clínica.

excesiva somnolencia (ver Posología v Forma de Administración).

eneficio de un mayor efecto terapéutico con dosis más elevadas frente a la posibilidad de una mayor

rnos subyacentes del ciclo de la urea (ver Precauciones y Contraindic

en el estado de ánimo o comportamiento

amiento con Carbapenem. Deberá considerarse un tratamiento antibacteriano o anticonvi alternativo si las concentraciones séricas de Ácido Valoroico descienden significativamente o se eranéutica con Valoroato en adultos y niños (mediana de tiempo basta la detección 21 días: rano iora el control de las convulsiones (ver Interacciones Medicamentosa 40). Aunque escasos, muchos de estos casos necesitaror Niñas/Mujeres adolescentes/Mujeres en edad fértil/Embarazo: El Divalproato de sodio no debe ha sido reportado. Los signos y síntomas de este trastorno fueron diversos; sin embargo, lizarse en niñas, mujeres adolescentes, mujeres en edad fértil y embarazadas a menos que generalmente, aunque no exclusivamente, los pacientes presentaron fiebre y erupción asociadas npromiso de otros sistemas orgánicos. Otras manifestaciones asociadas pueden incl teratogénico y riesgo de trastornos en el desarrollo en los bebés expuestos al Valproato durante l linfadenopatía, hepatitis, pruebas anormales de la función hepática, anomalías hematológicas (p ación. El beneficio y el riesgo se deben considerar cuidadosamente en revisiones periódicas o eiemplo, eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia), prurito, pefritis, oliquria, síndrome hepatorrer rtralgia y astenia. Debido a que el trastorno es variable en su expresión, pueden presentarse oti signos y síntomas de otros sistemas no mencionados anteriormente. Si se sospechara esta reacció on Divalproato de sodio planea un embarazo, o si queda embarazada. as mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento se deberá discontinuar el Valproato e iniciar un tratamiento alternativo. Aunque no es muy clara informadas de los riesgos asociados con el uso de Divalproato de sodio durante el embara: istencia de una sensibilidad cruzada con otras drogas que pudieran producir este síndron Divalproato de sodio está contraindicado como profilaxis de migraña en las mujeres embara la experiencia entre drogas asociadas con hipersensibilidad multiorgánica indicaría esta posibilid on las mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos eficaces, en tanto alternativas Hineramoniemia: La hineramoniemia se ha renortado en asociación con la terania con Divaloroato puede presentarse aún con tests de función hepática normales. En pacientes que desarrollen letaro nal que lo prescribe debe asegurarse que al paciente se le proporciona informació

La necesidad de consultar rápidamente a su médico si está pensando en quedar embarazad o si hay una posibilidad de embarazo. En las mujeres que planean quedar embarazadas deben hacerse todos los esfuerzos nara cambia a alternativas apropiadas de tratamiento antes de la concepción, si es posible.

ompleta sobre los riesgos, junto con los materiales pertinentes, tales como un folleto de información

articular, el profesional que lo prescribe debe asegurarse de que el paciente entienda:

La naturaleza y la magnitud de los riesgos de exposición durante el embarazo, en particular,

Profilaxis de las crisis de migraña: En las mujeres que planean quedar embarazadas o que está azadas el tratamiento con Valproato debe ser detenido. a terapia con Valproato sólo debe continuar después de una nueva evaluación de los beneficios v esoos del tratamiento con Valoroato para el paciente, por un médico experimentado en el tratamient

Disfunción hepática: Ver Contraindicaciones y Advertencias. ancreatitis: Ver Advertencias.

iticas suficientes se encuentren presentes

del paciente, para apoyar la comprensión de los riesgos.

La necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces.

La necesidad de una revisión periódica del tratamiento.

los riesgos teratogénicos y los riesgos de trastornos del desarrollo.

Generales: Dado que se han comunicado casos de trombocitonenia (ver Advertencias), inhibición d a segunda fase de la agregación plaquetaria y anormalidades en los parámetros de coagulación (pelpemplo, fibrinógeno bajo), se recomienda realizar pruebas de coagulación y recuentos plaquetario Hineramoniemia) ntes de iniciar el tratamiento y a intervalos regulares durante el mismo. En los pacientes tratados co /ALCOTE, se recomienda controlar el recuento de plaquetas y los parámetros de coaquilación antes d ser sometidos a procedimientos quirúrgicos. En un estudio clínico con VALCOTE empleado como nonoterapia en pacientes epilépticos 34/126 pacientes (27%) que recibían un promedio de ximadamente 50 mg/kg/día presentaron nor lo menos un valor plaquetario < 75x109/lit 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 trombo eció aumentar significativamente con concentraciones totales de Valoroato ≥110 mco/ml (mu ≥135 mcg/ml (hombres). La presencia de hemorragias, hematomas o trastornos de la hemostasia coaquilación constituye una indicación para reducir la dosis o suspender el tratamiento. lo que VAI COTE puede interactuar con agentes que actúan como inductores enzimático Dado que vacción; puede interacual com agentes que accidan como inúccios estimaticos, 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, gún indicación clínica (ver Precauciones - Interacciones Medicamentosas). roato es eliminado parcialmente en la orina como un cetometabolito, lo que puede llevar a una

e ha informado de alteraciones en las pruebas de la función tiroidea asociadas con la administración e Valproato. Se desconoce su significado clínico. Las ideas suicidas pueden ser una manifestación e trastornos psiquiátricos preexistentes y pueden llegar a manifestarse hasta que ocurra una

mificativa remisión de los síntomas. La iniciación del tratamiento deberá acompañarse por una trecha vigilancia de los pacientes de alto riesgo. estudios *in vitro* que sugieren que el Valproato estimula la replicación de los virus HIV y CMV o ciertas condiciones experimentales. Se desconocen sus consecuencias clínicas, si las hubier lemás, estos hallazgos *in vitro* son de dudosa importancia para aquellos pacientes que reciben n antirretroviral de mávima sunresión

mbargo, 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 s con deficiencia subvacente de carnitina palmitotransferasa (CPT) Tipo II deben ser

advertidos del mayor riesgo de rabdomiólisis cuando toman Valproato.

Reacción de hinersensibilidad multiornánica: Se han informado reacciones aisladas de hipersensibilidad multiorgánica con una estrecha relación temporal después de la iniciación de la v vómitos inexplicados o cambios en el estado mental, deberá considerarse la encefalonatía noniémica por lo que deberán medirse los niveles de amonio. Asimismo, deberá considerars niemia en pacientes con hipotermia (ver Precauciones - Hipotermia). Si el amonio estuviera aumentado se deberá discontinuar el tratamiento con Valproato. Deberán iniciarse intervenciones oroniadas nara el tratamiento de la hineramoniemia y tales nacientes deberán someterse a una stigación para trastornos subyacentes del ciclo de la urea (ver Contraindicaciones y Advertencia frastornos del ciclo de la urea y Precauciones - Hiperamoniemia y Encefalonatía asociádas con el uso oncomitante de Toniramato). Las elevaciones asintomáticas del amonio son más frecuentes y cuand se presentan, requieren un estrecho monitoreo de los niveles plasmáticos de amonio. Si persiste la elevación, deberá considerarse la discontinuación del tratamiento con Valproato

Hiperamoniemia y encefalopatía asociadas con el uso concomitante de Topiramato: administración concomitante de Topiramato y Ácido Valproico se ha visto asociada con

noniemia con o sin encefalopatía en pacientes que habían tolerado cada una de las drogas p separado. Los síntomas clínicos de la encefalopatía hiperamoniémica a menudo incluven alteracion agudas en los niveles de conciencia y/o función cognitiva con letargia o yómitos. La hipotermia ibién nuede ser una manifestación de la hineramoniemia (ver Precauciones - Hinotermia En la mayoría de los casos, los síntomas desaparecen luego de la interrupción de cualquiera de la 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 con 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 cido Valoroico puede exacerbar defectos existentes o desenmascarar deficiencias en persona usceptibles (ver Contraindicaciones y Advertencias - Trastornos del ciclo de la urea y Precaucione

potermia: 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 v en ausencia de hiperamoniemia. Esta reacción adversa también puede producirse en pacientes qu reciben tratamiento concomitante de Topiramato con Valproato luego de iniciado el tratamiento cor Topiramato o al aumentar la dosis diaria de Topiramato (ver Interacciones Medicamentosas opiramato). Deberá considerarse la suspensión del tratamiento con Valproato en pacientes que esarrollen hipotermia, que puede manifestarse en una variedad de anormalidades clínicas tales co letargia, confusión, coma y alteraciones significativas en otros sistemas orgánicos importantes tales mo el sistema cardiovascular y respiratorio. El tratamiento y la evaluación clínica deben inclui Atrofia cerebral: Ha habido renortes de nost-marketino de atrofia cerebral y cerebelosa reversible

ersible, asociada temporalmente con el uso de Valproato. En algunos casos los pacientes se recuperaron con secuelas permanentes (ver Reacciones Adversas). Las funciones motoras y cognitiv le nacientes con Valorgato deben ser monitoreadas rutinariamente y la droga debe ser discontinu e la presencia de sospecha o signos aparentes de atrofia cerebral. Reportes de atrofia cerebral c varias formas de problemas neurológicos incluyendo retrasos en el desarrollo y deterioro psicomoto han sido reportados en niños que fueron expuestos en el útero al Valproato (ver Precauciones y

Carcinogénesis, mutagénesis, daño a la fertilidad:

arcinogénesis: 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 cromátides hermanas en ni epilépticos tratados con Valproato, pero no se observó dicha asociación en otro estudio en adultos e evidencia de que este aumento podría estar asociado con la epilepsia, pero se desconoce

espermática o sobre la fertilidad en seres humanos.

Fertilidad: Se desconoce el efecto del Valornato sobre el desarrollo testicular la producción

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

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 la iciones mencionadas precedentemente (ver Advertencias). Cuando se utilice en estos nacientes ALCOTE deberá emplearse con precaución y como agente único. Los beneficios terapéuticos debe henatotoxicidad fatal en pacientes de más de dos años decrece considerablemente a medida que numenta la edad. Los niños nequeños, especialmente aquellos que reciben fármacos que actúe inductores enzimáticos, necesitarán dosis de mantenimiento más elevadas para alcanzar oncentraciones deseadas de Ácido Valproico libre y total. La variabilidad de la fracción libre limita la utilidad clínica del monitoreo de las concentraciones séricas de Ácido Valoroico total. La interpretaci de las concentraciones de Ácido Valoroico en los niños deberá incluir la consideración de factore 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. seguridad y la eficacia de VALCOTE para la profilaxis de la migraña no han sido estudiadas en Paciantae nariátricae: No se dispone de suficiente información como para avalar la conunidad

eficacia de VALCOTE en la profilaxis de las migrañas en pacientes de más de 65 año Jn estudio en pacientes geriátricos con demencia reveló somnolencia relacionada con la drog suspensión del tratamiento debido a somnolencia (ver Advertencias - Somnolencia en anciano rtos pacientes se deberá reducir la dosis inicial y considerar reducciones en la dosificació o suspensión del tratamiento en pacientes con excesiva somnolencia (ver Posología y Forma de Administración).

Interacciones Medicamentosas

fectos 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 nive de las glucuronil-transferasas (por ejemplo Ritonavir), pueden aumentar el clearance del Valoroato Por ejemplo, la Fenitoina, la Carbamazenina y el Fenobarbital (o la Primidona) nueden duplicar el medias más prolongadas y concentraciones más elevadas que los pacientes bajo politerapia con

ambio, los inhibidores de las isozimas del citocromo P450, por eiemplo, los antidepresivos, eiercer

oco 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 eración con la elucuronización y la Beta-oxidación agentes enzimoinductores, se deberá intensificar el monitoreo de las concentraciones de Valproato y

siguiente lista proporciona información respecto del potencial de influencia de varias medicacione: omúnmente recetadas sobre la farmacocinética del Valproato. Esta lista no está completa y no podría

estarlo nunca va que continuamente se está informando de nuevas interacciones. Drogas con las que se ha observado una interacción potencialmente significativa: a: Un estudio que comprendió la coadministración de Aspirina en dosis antipiréticas (11 a

y Valproato en niños (n=6) reveló una menor unión a las proteínas y una inhibición de ismo 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-F-Ácido /alproico, 3-0H-Ácido Valgroico y 3-ceto Ácido Valgroico disminuyó del 25% de los metabolitos totale cretados con Valproato solo a 8,3% en presencia de la Aspirina. Se deberá observar precaución al coadministrar Valproato v Aspirina.

elbamato: Un estudio que comprendió la coadministración de 1200 mo/día de Felhamato v /alproato a pacientes con epilepsia (n=10) reveló un aumento del 35% (de 86 a 115 mcg/ml) en la ntración máxima media del Valproato en comparación con el Valproato solo. El incremento 33 mcg/ml (aumento adicional del 16%). Podrá ser necesario disminuir la dosis del Valproato cuando se inicie la administración de Felbamato.

Antibióticos carbanenémicos: Se ha informado de una reducción clínicamente significativa de a concentración sérica del Ácido Valproico en pacientes tratados con antibióticos carbapenémico Ertanenem Iminenem Meronenem) que nuede producir pérdida del control de las convulsiones. Vo se ha dilucidado el mecanismo de esta interacción. Se recomienda controlar frecue ciones séricas de Ácido Valproico después del inicio del tratamiento con Carbapenem. Deberá considerarse un tratamiento antibacteriano o anticonvulsivante alternativo si las oncentraciones séricas de Ácido Valoroico descienden significativamente o se deteriora el control

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 /alproato cuando se coadministre con Rifampicina. ores de la proteasa: Inhibidores de la proteasa como Lopinavir y Ritonavir disminuyen el nivel

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

en plasma de Valproato cuando son administrados conjuntamente.

cuando son administrados coniuntamente.

temente con Valproato. Ver el prospecto de Lamotrigina para detalles de dosificació con la administración concomitante con Valoroato. barbital: El Valproato demostró inhibir el metabolismo del Fenobarbital. La coadministración de Valproato (250 mg dos veces por día durante 14 días) v Fenobarbital a sujetos sanos (n=6) produjo n aumento del 50% en la vida media y una disminución del 30% en el clearance plasmático del bital (dosis única de 60 mg). La fracción de la dosis de Fenobarbital excretada inalterar aumentó un 50% en presencia del Valproato. Existe evidencia de severa depresión del SNC, con

si fuera posible, y luego reducir la dosis del barbitúrico, si fuera necesario. nitoína: 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) enitoína (250 mg) en voluntarios sanos (n=7) fue asociada con un incremento del 60% en la de la Fenitoína aumentaron un 30% en presencia del Valproato. El clearance y el volumen de listribución anarente de la Fenitoína libre se disminuveron un 25%. Se han registrado crisis La dosis de Fenitoína deberá ajustarse según requerimientos clínicos.

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

ente no reveló ningún efecto sobre el grado de absorción del Valoro

eveló un aumento del 15% en los niveles plasmáticos mínimos del Valproato.

ignificativas en los niveles plasmáticos mínimos de Valoroato.

Clorpromazina: Un estudio que comprendió la administración de 100 a 300 mg/día de

latiácidos: Un estudio que comprendió la coadministración de 500 mg de Valoroato con antiácidos

nazina a pacientes esquizofrénicos que ya recibían Valproato (200 mg dos veces al día)

rfrénicos que ya recibían Valproato (200 mg dos veces al día) no se registraron variaciones

Haloneridal: En un estudio en el que se administraron de 6 a 10 ma/día de Haloneridal a paciente

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

a siguiente lista proporciona información respecto del potencial de influencia de la coadministración

alproato sobre la farmacocinética o la farmacodinamia de varias medicaciones de prescripción

priente. Esta lista no estará nunca completa ya que continuamente se está informando de nuevas

infriscience de reproductivament de la companyation de una dosis oral única de 50 mg de Amitriptilina 15 voluntarios normales (10 hombres y 5 mujeres) que recibieron Valproato (500 mg dos veces

jución en el clearance neto de Nortriptilina. En raras ocasiones los informes post-marketino

a administración concomitante de Valproato y Amitriptilina raramente ha sido asociada con toxicidad.

to. En presencia de Valproato deberá considerarse una reducción de la dosis de Amitriptilina

e recomienda controlar los niveles de Amitrintilina en nacientes tratados concomitantemente con

azzonina /Carhamazonina 10.11 Enávida: Los nivolos sóricos do Carhamazonina /CD7/

lonazepam: El empleo concomitante de Ácido Valproico y Clonazepam puede inducir estados

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 Diazenam (10 mg) en un 90% en sujetos sanos (n=6). El clearance plasmático y el volumen de

Valproato. La vida media de eliminación del Diazepam no varió con la administración de Valproato

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

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

nticonvulsivantes, deberán ser controlados para detectar alteraciones en las concentraciones

Lamotrigina: En un estudio de estado de equilibrio dinámico en el que participaron 10 voluntarios

anos, la vida media de eliminación de la Lamotrigina aumentó de 26 a 70 horas cuando se oadministró Valproato (165% de aumento). Deberá reducirse la dosis de Lamotrigina cuando se

oadministre con Valproato. Se han reportado reacciones cutáneas serias (tales como síndrome

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 po signos de toxicidad neurológica. Se deberán obtener las concentraciones barbitúricas séricas,

le Stevens-Johnson y necrólisis enidérmica tóxica) cuando se administró Lamotrigina

ución del Diazepam libre se redujeron en un 25% y 20% respectivamente en presencia de

ximida: El Valproato inhibe el metabolismo de la Etosuximida. La administración de una dos

n 45% con la coadministración de Valoroato y CBZ a pacientes enilénticos.

de ausencia en pacientes con antecedentes de este tipo de crisis.

ninuyerón un 17%, mientras que los de Carbamazepina-10,11-epóxido (CBZ-E) aumentaron er

al día) provocó un 21% de disminución en el clearance plasmático de Amitriptilina y un 34% de

Efectos del Valproato sobre otras drogas: El Valproato demostró ser un inhibidor débil

Drogas con las que se ha observado una interacción potencialmente significativa

clínicamente no significativa:

en presencia del Valproato:

séricas de ambos fármacos