

Nº Ref.: MT1321766/20

GZR/KDL/pgg

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 7477/20

Santiago, 30 de marzo de 2020

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Diego Orellana Tapia, Responsable Técnico y D. Juan Carlos Sola Alcázar, Representante Legal de Abbott Laboratories De Chile Ltda., ingresada bajo la referencia Nº MT1321766, de fecha de 9 de marzo de 2020, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 9 de marzo de 2020, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional que se señalan en anexo adjunto.

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2020030991879800, emitido por Tesorería General de la República con fecha 9 de marzo de 2020; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 56 de 11 de enero de 2019, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- **AUTORIZÁSE** el folleto de información al profesional para los productos farmacéuticos que a continuación se señalan, concedidos a Abbott Laboratories De Chile Ltda.

NOMBRE PRODUCTO
F-5276/15 - VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 125 mg (ÁCIDO VALPROICO)
F-5277/15 - VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg (ÁCIDO VALPROICO)
F-5278/15 - VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg (ÁCIDO VALPROICO)

2.- DÉJASE ESTABLECIDO que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210º del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

3.- DÉJASE ESTABLECIDO que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE



JEFA SUBDEPTO. AUTORIZACIONES Y REGISTRO SANITARIO
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

Q.F. PATRICIA CARMONA SEPÚLVEDA
JEFA SUBDEPARTAMENTO DE AUTORIZACIONES Y REGISTRO SANITARIO
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN
INTERESADO
Av. MARCHEVA N° 1000 Santiago
Casilla 48 Correo 21 - Código Postal 7700000
Mesa Central: (56 2) 2575 51 01
Información: (56 2) 2575 52 01
www.ispch.cl



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 125 mg (REG. ISP N° F-5276/15)

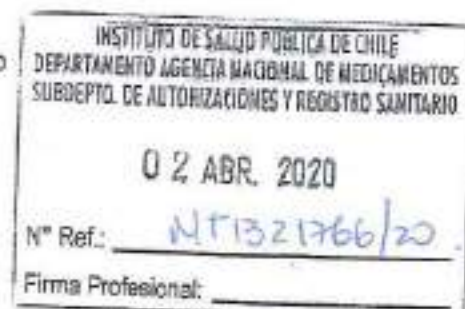
VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg (REG. ISP N° F-5277/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg (REG. ISP N° F-5278/15)

1 NOMBRE DEL PRODUCTO

Divalproato de sodio comprimidos con recubrimiento entérico
125 mg, comprimidos con recubrimiento entérico
250 mg, comprimidos con recubrimiento entérico
500 mg, comprimidos con recubrimiento entérico

Nombre comercial
Valcote



2 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Conforme a la última fórmula aprobada en el registro

El divalproato de sodio comprimidos se presenta en tres formas equivalentes a 125 mg, 250 mg o 500 mg de ácido valproico.

Ingredientes Inactivos

~~Valcote 125 mg: Polividona, almidón pregelatinizado, dióxido de silicio, talco, dióxido de titanio, ftalato de hipromelosa, monoglicéridos diacetilados, vainillina, colorante rojo ponceau 4R, laca.~~
De acuerdo a la última fórmula autorizada en el registro sanitario.

~~Valcote 250 mg: Polividona, almidón pregelatinizado, dióxido de silicio, talco, dióxido de titanio, ftalato de hipromelosa, monoglicéridos diacetilados, vainillina, colorante amarillo FD&C N°6.~~
De acuerdo a la última fórmula autorizada en el registro sanitario.

~~Valcote 500 mg: Polividona, almidón pregelatinizado, dióxido de silicio, talco, dióxido de titanio, ftalato de hipromelosa, monoglicéridos diacetilados, vainillina, colorante azul FD&C N°2, colorante rojo G&C N°30.~~
De acuerdo a la última fórmula autorizada en el registro sanitario.

3 FORMA FARMACÉUTICA

Valcote 125 mg, comprimidos con recubrimiento entérico:
Comprimido color rosa sandía

Valcote 250 mg, comprimidos con recubrimiento entérico:
Comprimidos color durazno

Valcote 500 mg, comprimidos con recubrimiento entérico:
Comprimidos color rosado

4 PARTICULARIDADES CLÍNICAS



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 125 mg (REG. ISP N° F-5276/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg (REG. ISP N° F-5277/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg (REG. ISP N° F-5278/15)

4.1 Indicaciones Terapéuticas**Epilepsia**

El divalproato de sodio comprimidos está indicado como monoterapia y terapia adyuvante para el tratamiento de pacientes con convulsiones parciales complejas que se presenten ya sea en forma aislada o en asociación con otros tipos de trastornos convulsivos.

El divalproato de sodio en comprimidos también está indicado como terapia única y adyuvante en el tratamiento de crisis de ausencia simples y complejas, y como terapia adyuvante en pacientes con múltiples tipos de trastornos convulsivos que incluyen crisis de ausencia.

La ausencia simple se define como una muy breve obnubilación sensorial o pérdida de la conciencia acompañada de ciertas descargas epilépticas generalizadas sin otros signos clínicos detectables. La ausencia compleja es el término utilizado cuando también están presentes otros signos.

Manía

El divalproato de sodio en comprimidos está indicado para el tratamiento de los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar.

Un episodio maníaco es un período distinguible de humor anormal y persistentemente elevado, expansivo, e irritable. Los síntomas típicos de la manía incluyen discurso explosivo, hiperactividad motora, necesidad reducida de sueño, vuelo de ideas, grandiosidad, juicio pobre, agresividad, y posible hostilidad.

La eficacia de divalproato de sodio fue establecida en estudios de tres semanas de duración en pacientes que cumplieran con los criterios DSM-III-R para trastorno bipolar, que fueron hospitalizados por manía aguda (*ver sección 5.1 Estudios Clínicos*).

La seguridad y la eficacia del divalproato de sodio para el uso a largo plazo en manía, es decir, más de tres semanas, no se ha evaluado sistemáticamente en estudios clínicos controlados. Por lo tanto, los médicos que eligen utilizar el divalproato de sodio por periodos largos deben reevaluar continuamente la utilidad a largo plazo de la droga para cada paciente individual.

Migraña

Los comprimidos de divalproato de sodio están indicados en la profilaxis de cefalea tipo migraña. No hay evidencia que el divalproato de sodio sea útil en el tratamiento agudo de la cefalea tipo migraña.

Debido a que el ácido valproico puede ser un peligro para el feto, el divalproato de sodio no se debe considerar para mujeres en edad fértil a menos que este medicamento sea esencial para el manejo de su condición médica (*ver sección 4.4 Uso en Mujeres en edad fértil*).

Divalproato de Sodio está contraindicado para su uso en profilaxis de cefalea tipo migraña en mujeres embarazadas (*ver sección 4.3 y 4.4 Uso en el Embarazo*).

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 125 mg (REG. ISP N° F-5276/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg (REG. ISP N° F-5277/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg (REG. ISP N° F-5278/15)

4.2 Posología y Administración

General

Los comprimidos de divalproato de sodio se administran por vía oral y deben ser tragados enteros sin masticar.

Epilepsia

Los comprimidos de divalproato de sodio están indicados como monoterapia y terapia adyuvante de crisis parciales complejas en pacientes adultos y pediátricos con una edad límite inferior de 10 años, y en crisis de ausencias simples y complejas en adultos y adolescentes. Puesto que la dosificación de divalproato de sodio se titula en forma ascendente, se pueden afectar las concentraciones de fenobarbital, carbamazepina, y/o fenitoína (ver sección 4.5).

Crisis Parciales Complejas (CPC)

Para adultos y niños de 10 años de edad o mayores.

Monoterapia (Terapia inicial)

El divalproato de sodio no se ha estudiado en forma sistemática como terapia inicial. Los pacientes deben iniciar la terapia con una dosis de 10 a 15 mg/kg/día. La dosificación se debe incrementar en 5 a 10 mg/kg/semana para lograr una óptima respuesta clínica. Normalmente, la respuesta clínica óptima se logra a dosis diarias inferiores a 60 mg/kg/día. Si no se ha logrado una respuesta clínica satisfactoria, se deben medir niveles plasmáticos para determinar si se encuentran o no dentro del rango terapéutico generalmente aceptado (50 a 100 mcg/mL). No se pueden efectuar recomendaciones relacionadas con la seguridad de valproato al utilizarse a dosis superiores a 60 mg/kg/día.

La probabilidad de trombocitopenia aumenta en forma significativa a concentraciones plasmáticas mínimas de valproato total superiores a 110 mcg/mL en mujeres y 135 mcg/mL en hombres. El beneficio de un mejor control de las crisis con las dosis más altas se debe contrapesar contra la posibilidad de una mayor incidencia de reacciones adversas (ver sección 4.4 Trombocitopenia).

Conversión a Monoterapia

Los pacientes deben iniciar la terapia con 10 a 15 mg/kg/día. Posteriormente la dosificación se podrá incrementar en 5 a 10 mg/kg/semana para lograr la óptima respuesta clínica. Normalmente, la respuesta clínica óptima se logra a dosis diarias inferiores a 60 mg/kg/día. Si no se ha logrado una respuesta clínica satisfactoria, se deben medir niveles plasmáticos para determinar si están o no en el rango terapéutico generalmente aceptado (50 a 100 mcg/mL). No se pueden efectuar recomendaciones relacionadas con la seguridad de valproato para su uso a dosis superiores a 60 mg/kg/día. Normalmente se puede reducir la dosificación de la droga antiepiléptica (AED) concomitante en aproximadamente un 25% cada dos semanas. Esta reducción puede comenzar al inicio de la terapia con divalproato de sodio, o demorada en una a dos semanas si existe una preocupación que es probable que se presenten crisis con una menor dosificación. La velocidad y duración de la discontinuación de la droga antiepiléptica

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 125 mg (REG. ISP N° F-5276/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg (REG. ISP N° F-5277/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg (REG. ISP N° F-5278/15)

concomitante puede presentar una amplia variación, y los pacientes se deben monitorear cercanamente durante este periodo por una mayor frecuencia de las crisis.

Terapia Adyuvante

El divalproato de sodio puede ser agregado al régimen del paciente a una dosificación de 10 a 15 mg/kg/día. La dosificación puede incrementarse por 5 a 10 mg/kg/semana hasta lograr una óptima respuesta clínica. Normalmente, la respuesta clínica óptima se logra a dosis diarias inferiores a 60 mg/kg/día. Si no se ha logrado la respuesta clínica óptima, se deben medir niveles plasmáticos para determinar si están o no en el rango terapéutico generalmente aceptado (50 a 100 mcg/mL). No se pueden efectuar recomendaciones en relación a la seguridad de valproato para su uso a dosis superiores a 60 mg/kg/día. Si la dosis diaria total excede de 250 mg, se debe administrar en dosis divididas.

En un estudio de terapia adyuvante para crisis parciales complejas en el cual los pacientes estaban recibiendo ya sea carbamazepina o fenitoína en adición a divalproato de sodio, no se requirieron ajustes de dosificación de carbamazepina o fenitoína (*ver sección 5.1 Estudios Clínicos*). Sin embargo, puesto que el valproato puede interactuar con estos o con otras drogas antiepilépticas administradas concomitantemente así como con otras drogas, se recomienda realizar determinaciones periódicas de las concentraciones plasmáticas de las drogas antiepilépticas concomitantes durante el curso temprano de la terapia (*ver sección 4.5*).

Crisis de Ausencia Simple y Compleja

La dosis inicial recomendada es de 15 mg/kg/día, aumentando a intervalos de una semana en 5 a 10 mg/kg/día hasta que se controlen las crisis o los efectos adversos impidan los futuros incrementos. La dosis máxima recomendada es de 60 mg/kg/día. Si la dosis diaria total excede de 250 mg, se debe administrar en dosis divididas.

No se ha establecido una buena correlación entre la dosis diaria, las concentraciones plasmáticas y el efecto terapéutico. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas terapéuticas de valproato para la mayoría de los pacientes con crisis de ausencia variarán desde 50 a 100 mcg/mL. Algunos pacientes pueden ser controlados con concentraciones plasmáticas más bajas o más altas (*ver sección 5.1 Estudios Clínicos*).

Dado que la dosificación de valproato de sodio se titula hacia arriba, se pueden ver afectadas las concentraciones sanguíneas de fenobarbital y/o fenitoína (*ver sección 4.5*).

Las drogas antiepilépticas no se deben discontinuar en forma abrupta en pacientes en los cuales la droga se administra para evitar crisis mayores debido a la fuerte posibilidad de precipitar estatus epilépticos con hipoxia concurrente y riesgo a la vida.

Conversión de Ácido Valproico a Divalproato de Sodio

En los pacientes que reciben previamente terapia con ácido valproico (Depakene), los productos de divalproato de sodio (Valcote) se deben iniciar en igual dosis diaria y horario. Después de que estabilice al paciente en un producto de divalproato de sodio, un horario de dosificación de dos o tres veces al día se puede elegir en el paciente seleccionado.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 125 mg (REG. ISP N° F-5276/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg (REG. ISP N° F-5277/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg (REG. ISP N° F-5278/15)

El inicio del uso divalproato de sodio en las niñas, las adolescentes, mujeres en edad fértil y mujeres embarazadas debe ser supervisado por un médico especialista en el manejo de la epilepsia. El tratamiento debe ser iniciado solamente si otros tratamientos han sido ineficaces o no tolerados, y el riesgo beneficio debería ser cuidadosamente considerado durante las revisiones regulares del tratamiento. Preferentemente el divalproato de sodio debe ser prescrito como monoterapia y a la menor dosis efectiva, si es posible con formulaciones de liberación prolongada para evitar el pico alto de concentraciones plasmáticas. La dosis diaria debe ser dividida en al menos dos dosis.

Manía

La dosis inicial recomendada es de 750 mg diarios en dosis divididas. La dosis se debe aumentar lo más rápido posible para alcanzar la dosis terapéutica más baja que produce el efecto clínico deseado o el rango deseado de concentración plasmática. En estudios clínicos controlados con placebo en manía aguda, los pacientes fueron dosificados para una respuesta clínica con un nivel de concentración plasmática entre 50 y 125 mcg/mL. Las concentraciones máximas fueron alcanzadas generalmente dentro de los 14 días. La dosificación recomendada máxima es 60 mg/kg/día.

No hay evidencia disponible de estudios controlados para guiar a un clínico en el manejo a largo plazo de un paciente que mejora durante el tratamiento con divalproato de sodio de un episodio de manía aguda. Mientras que generalmente se está de acuerdo que el tratamiento farmacológico es deseable más allá de una respuesta aguda en la manía, para el mantenimiento de la respuesta inicial y para la prevención de nuevos episodios maniacos, no hay datos sistemáticos obtenidos para apoyar las ventajas de divalproato de sodio en el tratamiento a largo plazo. Aunque no hay datos de la eficacia que se refieran específicamente a tratamiento antimaniaco a largo plazo con divalproato de sodio, la seguridad del divalproato de sodio en uso a largo plazo es apoyada por el registro de datos que involucran a aproximadamente 360 pacientes tratados con divalproato de sodio por más de tres meses.

El inicio del uso divalproato de sodio en las niñas, las adolescentes, mujeres en edad fértil y mujeres embarazadas debe ser supervisado por un médico especialista en el manejo de Manía. El tratamiento debe ser iniciado solamente si otros tratamientos han sido ineficaces o no tolerados, y el riesgo beneficio debería ser cuidadosamente considerado durante las revisiones regulares del tratamiento. Preferentemente el divalproato de sodio debe ser prescrito como monoterapia y a la menor dosis efectiva, si es posible con formulaciones de liberación prolongada para evitar el pico alto de concentraciones plasmáticas. La dosis diaria debe ser dividida en al menos dos dosis.

Migraña

La dosis de inicio recomendada es de 250 mg dos veces al día. Algunos pacientes se pueden beneficiar con dosis de hasta 1000 mg/día. En los estudios clínicos, no hay evidencia que dosis más altas condujeran a mayor eficacia.

El inicio del uso de divalproato de sodio debe ser supervisado por un médico especialista en el manejo de migraña. El tratamiento debe ser iniciado solamente si otros tratamientos han sido

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 125 mg (REG. ISP N° F-5276/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg (REG. ISP N° F-5277/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg (REG. ISP N° F-5278/15)

ineficaces o no tolerados, y el riesgo beneficio debería ser cuidadosamente considerado durante las revisiones regulares del tratamiento.

Recomendaciones Generales de Dosificación***Dosificación en Pacientes Ancianos***

Debido a una reducción en el clearance del valproato no unido y posiblemente a una mayor sensibilidad a la somnolencia en ancianos, la dosis de inicio se debe reducir en estos pacientes. Las dosis se deben incrementar más lentamente y con un monitoreo regular de la ingesta de líquidos y alimentos, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. Se debe considerar la reducción de la dosis o la discontinuación de valproato en pacientes con una menor ingesta de alimentos o líquidos y en pacientes con excesiva somnolencia. La dosis terapéutica última se debe lograr en base a la respuesta clínica (*ver sección 4.4 Somnolencia en Adultos Mayores y sección 5 Pacientes Ancianos*).

Eventos Adversos Relacionados con la Dosis

La frecuencia de efectos adversos (especialmente elevación de las enzimas hepáticas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. La probabilidad de trombocitopenia parece aumentar significativamente a concentraciones de valproato total de ≥ 110 mcg/mL (mujeres) o ≥ 135 mcg/mL (hombres) (*ver sección 4.4 Trombocitopenia*). El beneficio de un mejor efecto terapéutico con dosis más altas se debe contrapesar contra la posibilidad de una mayor incidencia de reacciones adversas.

Irritación Gastrointestinal

Los pacientes que experimentan irritación gastrointestinal pueden beneficiarse con la administración de la droga con las comidas o al aumentar lentamente la dosis desde un nivel inicial bajo.

4.3 Contraindicaciones

El divalproato de sodio no se debe administrar a pacientes con enfermedad hepática o disfunción hepática significativa (*ver sección 4.4 Hepatotoxicidad*).

El divalproato de sodio está contraindicado en pacientes que tienen trastornos mitocondriales causados por mutaciones en la γ -Polimerasa del ADN Mitocondrial (POLG; por ejemplo, Síndrome de Alpers-Huttenlocher) y niños menores de 2 años de edad en quienes se sospecha un trastorno relacionado a POLG (*ver sección 4.4 Hepatotoxicidad*).

El divalproato de sodio está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga (*ver sección 4.4 Reacciones de Hipersensibilidad Multi-Orgánica*).

El divalproato de sodio está contraindicado en pacientes con trastorno conocido del ciclo de la urea (*ver sección 4.4 Trastornos del Ciclo de la Urea*).

El divalproato de sodio está contraindicado en la siguiente situación:

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 125 mg (REG. ISP N° F-5276/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg (REG. ISP N° F-5277/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg (REG. ISP N° F-5278/15)

~~Profilaxis de ataques migrañosos en mujeres embarazadas o en edad fértil las cuales no están utilizando métodos anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con divalproato. El embarazo debe ser descartado antes de iniciar el tratamiento con divalproato.~~

Tratamiento de epilepsia

- durante el embarazo a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado (ver secciones 4.4 y 4.6).
- en mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las medidas para la prevención del embarazo que se mencionan en la sección 4.4 y 4.6.

Tratamiento de la manía y profilaxis de los ataques de migraña

- durante el embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- en mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las medidas para la prevención del embarazo que se mencionan en la sección 4.4 y 4.6.

Divalproato de sodio está contraindicado en pacientes con porfiria.

4.4 Advertencias y Precauciones especiales de uso

Hepatotoxicidad/ Disfunción hepática

Condiciones de ocurrencia: Se ha presentado insuficiencia hepática con desenlace fatal en pacientes que han recibido ácido valproico. Estos incidentes generalmente se presentaron durante los primeros seis meses de tratamiento.

Se debe tener precaución cuando se administren productos con divalproato de sodio a pacientes con antecedentes de enfermedad hepática. Los pacientes con múltiples anticonvulsivos, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, aquellos con trastornos convulsivos severos acompañados por retraso mental y aquellos con enfermedad cerebral orgánica pueden estar en riesgo particular. La experiencia ha indicado que los niños menores de dos años tienen un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las afecciones antes mencionadas. Cuando se usa divalproato de sodio en este grupo de pacientes, debe usarse con extrema precaución y como único agente. Los beneficios de la terapia (control de ataques) deben sopesarse contra los riesgos. Por encima de este grupo de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

Signos sugestivos: la hepatotoxicidad grave o mortal puede estar precedida por síntomas inespecíficos como malestar, debilidad, letargo, edema facial, anorexia y vómitos. En pacientes con epilepsia, también puede ocurrir una pérdida del control de las crisis. Los pacientes deben ser monitoreados de cerca ante la aparición de estos síntomas.

Detección: Las pruebas de función hepática se deben realizar antes de la terapia y durante intervalos frecuentes a continuación, especialmente durante los primeros seis meses. Sin embargo, los médicos no deben confiar únicamente en la bioquímica plasmática dado que estas

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 125 mg (REG. ISP N° F-5276/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg (REG. ISP N° F-5277/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg (REG. ISP N° F-5278/15)

pruebas pueden no ser anormales en todos los casos, sino que también deben considerar los resultados de una cuidadosa historia clínica y el examen físico.

Se debe tener precaución al administrar productos con valproato de sodio a pacientes con una historia de enfermedad hepática previa. Los pacientes que reciben múltiples anticonvulsivantes, los niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, con trastornos convulsivos severos acompañados por retardo mental y aquellos con enfermedad cerebral orgánica pueden estar en un riesgo especial. La experiencia ha indicado que los niños menores de dos años están en un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones antes mencionadas. Cuando se usa divalproato de sodio en este grupo de pacientes, esto se debe hacer con extrema precaución y como agente único. Se deberán sopesar los beneficios de la terapia contra los posibles riesgos. Más allá de este grupo etario, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal se reduce considerablemente en los grupos de pacientes progresivamente mayores.

La droga se debe discontinuar inmediatamente en presencia de disfunción hepática significativa, sospechada o aparente. En algunos casos, la disfunción hepática ha progresado a pesar de la discontinuación de la droga (ver sección 4.3).

Pacientes con enfermedad mitocondrial conocida o sospechada.

Divalproato de sodio está contraindicado en pacientes que tienen trastornos mitocondriales causados por mutaciones en la γ -Polimerasa del ADN Mitocondrial (POLG; por ejemplo Síndrome de Alpers-Huttenlocher) y en niños menores de dos años en quienes se sospecha un trastorno relacionado a POLG (ver sección 4.3).

El valproato indujo Insuficiencia Hepática Aguda y se ha reportado muerte asociada a causa hepática en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados por mutación en el gen de la γ -Polimerasa del ADN Mitocondrial (POLG) (por ejemplo, Síndrome de Alpers-Huttenlocher) a mayores tasas que en aquellos que no poseen dichos síndromes (ver sección 4.3).

Los trastornos asociados a POLG se deben sospechar en pacientes con historia familiar o síntomas sugerentes de un trastorno asociado a POLG, incluyendo, pero no limitado a, encefalopatía de causa no conocida, epilepsia refractaria (focal, mioclónica), estatus epiléptico al momento de su presentación, retraso del desarrollo, regresión psicomotora, neuropatía axonal sensoriomotora, miopatía cerebelar, ataxia, oftalmoplejía o migraña complicada con aura occipital. Se debe realizar el test de mutación de POLG de acuerdo con la práctica clínica actual para el diagnóstico y evaluación de tales trastornos.

En pacientes mayores de dos años, en quienes se sospeche clínicamente una enfermedad mitocondrial, se debe usar divalproato de sodio sólo después de que otros anticonvulsivantes hayan fallado. Este grupo de pacientes mayores debe ser estrictamente monitorizado durante el tratamiento con divalproato de sodio para pesquisar el desarrollo de falla hepática aguda, a través de la evaluación clínica y pruebas de función hepática.

Pancreatitis

Se han reportado casos de pancreatitis con riesgo vital tanto en niños como en adultos que recibieron valproato. Algunos de los casos se han descrito como hemorrágicos con progresión

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 125 mg (REG. ISP N° F-5276/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg (REG. ISP N° F-5277/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg (REG. ISP N° F-5278/15)

rápida desde los síntomas iniciales a la muerte. Algunos casos se han presentado poco después del uso inicial, mientras que otros después de muchos años de uso. La tasa basada en los casos reportados excede lo esperado para la población general y han existido casos en los cuales la pancreatitis recurrió después de un nuevo tratamiento con valproato. En estudios clínicos, se han descrito dos casos de pancreatitis sin etiología alternativa en 2416 pacientes, representando 1044 pacientes-años de experiencia. Se debe alertar a los pacientes y sus cuidadores que el dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia pueden ser síntomas de pancreatitis que requieren de rápida evaluación médica. Si se diagnostica pancreatitis, normalmente se debe discontinuar el valproato. El tratamiento alternativo para la condición médica subyacente se debe iniciar según indicación clínica.

Conducta e Ideación Suicida

Se ha reportado un aumento en el riesgo de pensamientos o conducta suicida en pacientes que toman drogas antiepilépticas (AEDs) para cualquier indicación. El aumento del riesgo de pensamientos o conducta suicida con AEDs se observó tan temprano como una semana después del inicio del tratamiento con AEDs y persistió por la duración del tratamiento evaluado. El riesgo relativo para pensamientos o conducta suicida fue mayor en estudios clínicos para epilepsia que en estudios clínicos para psiquiátricos u otras condiciones, pero las diferencias de riesgo absoluto fueron similares para las indicaciones de epilepsia y psiquiátricas. ~~Los pacientes tratados con un AED por cualquier indicación se deben monitorear para la emergencia o empeoramiento de depresión, pensamientos o conducta suicida, y/o cualquier cambio inusual en el ánimo o conducta.~~

Cualquiera que considere prescribir divalproato de sodio o cualquier otro AED debe balancear el riesgo de pensamientos o conducta suicida con el riesgo de no tratar la enfermedad. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las cuales se prescriben AED, están ellas mismas asociadas con morbilidad y un aumento del riesgo de pensamientos o conducta suicida. Si durante el tratamiento emergen pensamientos y conductas suicidas, el prescriptor necesita considerar si la emergencia de estos síntomas en cualquier paciente se puede relacionar a la enfermedad que está siendo tratada. Se debe informar a los pacientes, sus cuidadores y familiares que los AEDs aumentan el riesgo pensamientos y conducta suicida, y deben ser aconsejados sobre la necesidad de estar alertas a la emergencia o empeoramiento de signos y síntomas de depresión, cualquier cambio inusual en el ánimo o conducta, o la emergencia de pensamientos, conducta suicida, o pensamiento acerca de autoagresión. Conductas de preocupación se deben reportar inmediatamente al personal de salud.

Interacción con Antibióticos Carbapenem

El uso concomitante de INN y carbapenems no es recomendado (ver sección 4.5 Antibióticos Carbapenem).

Trombocitopenia – (ver sección 4.4- General)

Las niñas, las adolescentes, mujeres en edad fértil y mujeres embarazadas:

El Divalproato de sodio tiene un alto potencial teratogénico y los niños expuestos en el útero a Divalproato de sodio tienen un alto riesgo de malformaciones congénitas y trastornos del neuro-desarrollo (ver sección 4.6).

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Página 9 de 53

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 125 mg (REG. ISP N° F-5276/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg (REG. ISP N° F-5277/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg (REG. ISP N° F-5278/15)

El Divalproato de sodio está contraindicado en las siguientes situaciones:

Tratamiento de la epilepsia

- durante el embarazo, a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado (ver secciones 4.4 y 4.6).
- en mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las medidas de prevención del embarazo que se mencionan a continuación y en las secciones 4.3 y 4.6.

Tratamiento de la manía y profilaxis de los ataques de migraña

- durante el embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- en mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las medidas de prevención del embarazo que se mencionan a continuación y en las secciones 4.3 y 4.6.

El médico tratante debe asegurarse de que:

- Las circunstancias individuales deben evaluarse en cada caso, involucrando al paciente en la discusión, para garantizar su participación, analizar opciones terapéuticas y garantizar su comprensión de los riesgos y las medidas necesarias para minimizar los riesgos.
- el potencial de embarazo se evalúa para todas las pacientes femeninas.
- la paciente ha entendido y reconocido los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neuro-desarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos a Divalproato de sodio en el útero.
- la paciente comprende la necesidad de someterse a pruebas de embarazo antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento, según sea necesario.
- la paciente recibe asesoramiento sobre anticoncepción y que es capaz de cumplir con la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos efectivos (para más detalles, consulte la subsección anticoncepción de este recuadro de advertencia), sin interrupción durante toda la duración del tratamiento con Divalproato de sodio.
- la paciente comprende la necesidad de una revisión periódica (al menos anual) del tratamiento por parte del médico tratante, preferiblemente por un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia, o la manía o la profilaxis de la migraña.
- la paciente entiende la necesidad de consultar a su médico tan pronto como planifica el embarazo para garantizar una discusión oportuna y cambiar a opciones de tratamiento alternativas antes de la concepción, y antes de que se suspenda la anticoncepción.
- la paciente comprende los peligros y las precauciones necesarias asociadas con el uso de Divalproato de sodio y la necesidad de consultar urgentemente a su médico en caso de embarazo.
- la paciente ha recibido la guía del paciente.

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

Niñas

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 125 mg (REG. ISP N° F-5276/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg (REG. ISP N° F-5277/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg (REG. ISP N° F-5278/15)

- El médico tratante debe asegurarse de que los padres / cuidadores de niñas comprendan la necesidad de contactar al especialista una vez que la niña que usa Divalproato de sodio experimente menarquia.

El médico tratante debe asegurarse de que los padres / cuidadores de niñas con menarquia experimentada reciban información integral sobre los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neuro-desarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos a Divalproato de sodio en el útero.

En pacientes que experimentaron la menarquia, el especialista en la prescripción debe volver a evaluar la necesidad de tratamiento con Divalproato de sodio anualmente y considerar opciones de tratamiento alternativas. Si el Divalproato de sodio es el único tratamiento adecuado, se debe analizar la necesidad de usar anticonceptivos efectivos y todas las demás medidas descritas en las secciones 4.3, 4.4 y 4.6. El especialista debe hacer todos los esfuerzos posibles para cambiar a las niñas a un tratamiento alternativo antes de que alcancen el potencial de tener hijos.

El embarazo debe excluirse antes de comenzar el tratamiento con Divalproato de sodio.

Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil a quienes se prescriba Divalproato de sodio deben usar un método anticonceptivo eficaz, sin interrupción, durante toda la duración del tratamiento con Divalproato de sodio. A estos pacientes se les debe proporcionar información exhaustiva sobre la prevención del embarazo y se los debe recomendar para recibir consejos anticonceptivos si no están usando anticonceptivos efectivos. Se debe utilizar al menos un método anticonceptivo eficaz (preferiblemente una forma independiente del usuario, como un dispositivo intrauterino o implante) o dos formas complementarias de anticoncepción, incluido un método de barrera. Las circunstancias individuales deben evaluarse en cada caso, al elegir el método anticonceptivo que involucra al paciente en la discusión, para garantizar su compromiso y cumplimiento con las medidas elegidas. Incluso si tiene amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre anticoncepción eficaz.

Revisiones anuales del tratamiento preferiblemente por un especialista.

El médico tratante debe revisar al menos anualmente si el Divalproato de sodio es el tratamiento más adecuado para el paciente.

El médico tratante debe asegurarse de que el paciente haya entendido y reconocido los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neuro-desarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos a Divalproato de sodio en el útero.

Planificación del embarazo

Para la indicación de epilepsia, si una mujer está planeando quedar embarazada, un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia debe volver a evaluar el tratamiento con Divalproato de sodio y considerar opciones de tratamiento alternativas. Se debe hacer todo lo posible para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción y antes de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 125 mg (REG. ISP Nº F-5276/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg (REG. ISP Nº F-5277/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg (REG. ISP Nº F-5278/15)

suspender la anticoncepción (ver sección 4.6). Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir asesoramiento adicional sobre los riesgos de Divalproato de sodio para el feto para apoyar su toma de decisiones informadas con respecto a la planificación familiar.

Para las indicaciones de manía y profilaxis de la migraña, si una mujer planea quedar embarazada, se debe consultar a un especialista con experiencia en el manejo de la manía y la profilaxis de la migraña y suspender el tratamiento con Divalproato de sodio y si es necesario cambiarlo a un tratamiento alternativo antes de la concepción, y antes de que se suspenda la anticoncepción.

En caso de embarazo

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

El farmacéutico debe asegurarse de

- que se les advierta a los pacientes que no suspendan el uso de Divalproato de sodio y que se comuniquen inmediatamente con un especialista en caso de embarazo planificado o sospecha de embarazo.

Materiales educativos

Para ayudar a los profesionales sanitarios y pacientes a evitar la exposición al Divalproato de sodio durante el embarazo, el titular de la autorización de comercialización ha proporcionado materiales educativos como una guía médica para reforzar las advertencias y proporcionar orientación sobre el uso de Divalproato de sodio en mujeres en edad fértil y los detalles del programa de prevención del embarazo. Debe proporcionarse una guía del paciente a todas las mujeres en edad fértil que usen Divalproato de sodio.

Recordatorio visual en el estuche

Para informar y recordar a los pacientes sobre cómo evitar la exposición al Divalproato de sodio durante el embarazo, el titular de la autorización de comercialización ha agregado un Pictograma y advertencia en su envase secundario.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 125 mg (REG. ISP N° F-5276/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg (REG. ISP N° F-5277/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg (REG. ISP N° F-5278/15)



ADVERTENCIA PARA MUJERES Y NIÑAS

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

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

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

Lea el prospecto cuidadosamente antes de su uso.

Hiperamonemia

Se ha reportado hiperamonemia en asociación con terapia con valproato y puede estar presente a pesar de pruebas de función hepática normales. En pacientes que desarrollan inexplicables episodios de letargo y vómitos o cambios en su estado mental, se debe considerar encefalopatía hiperamonémica y se debe medir el nivel de amonio. También se debe considerar hiperamonemia en pacientes que se presentan con hipotermia (ver sección 4.4 Hipotermia). Si el amonio aumenta, la terapia de valproato se debe discontinuar. Deben ser iniciadas intervenciones apropiadas para el tratamiento de la hiperamonemia y tales pacientes someterse a investigación para trastornos del ciclo de la urea subyacente (ver sección 4.3 y 4.4).

Las elevaciones asintomáticas del amonio son más comunes y cuando se presentan requieren estrecho monitoreo de los niveles de amonio plasmáticos. Si la elevación persiste, se debe considerar la discontinuación de la terapia de valproato.

Trastornos del Ciclo de la Urea (TCU)

La encefalopatía hiperamonémica, algunas veces fatal, se ha reportado después de la iniciación de la terapia con valproato en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, un grupo de anomalías genéticas poco comunes, particularmente deficiencia de la ornitina transcarbamilasa. Previo a la iniciación de la terapia con valproato, se debe considerar una evaluación de TCU en los siguientes pacientes: 1) aquellos con una historia de coma o encefalopatía inexplicable, encefalopatía asociada con carga proteica, encefalopatía relacionada con el embarazo o post parto, retraso mental inexplicable o historia de glutamina o amonio plasmático elevado; 2) aquellos con letargo y vómitos cíclicos, episodios de irritabilidad extrema, ataxia, BUN bajo, que evitan las proteínas; 3) aquellos con una historia familiar de TCU o una historia familiar de muertes de niños inexplicables (particularmente hombres); 4) aquellos con otros signos o síntomas de TCU. Pacientes que desarrollan síntomas de encefalopatía hiperamonémica inexplicable mientras reciben terapia con valproato deben recibir tratamiento rápido (incluyendo discontinuación de la terapia con valproato) y ser evaluado por trastornos del

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Página 13 de 53

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 125 mg (REG. ISP N° F-5276/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg (REG. ISP N° F-5277/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg (REG. ISP N° F-5278/15)

ciclo de la urea subyacente. *ver sección 4.3 y 4.4 Hiperamonemia y Encefalopatía Asociada con Uso Concomitante de Topiramato*).

Hiperamonemia y Encefalopatía Asociada al Uso Concomitante de Topiramato

Los síntomas clínicos de encefalopatía hiperamonémica a menudo incluyen alteraciones agudas en el nivel de conciencia y/o función cognoscitiva con letargo o vómitos.

La hipotermia también puede ser una manifestación de hiperamonemia (ver sección 4.4 Hipotermia). En la mayoría de los casos, los síntomas y signos disminuyeron con la discontinuación de cualquiera de las drogas. Este evento adverso no es debido a una interacción farmacocinética.

No se sabe si la monoterapia con topiramato se asocia con hiperamonemia.

Pacientes con fallas innatas del metabolismo o reducción de la actividad mitocondrial hepática pueden estar en un riesgo mayor de hiperamonemia con o sin encefalopatía. Aunque no está estudiado, una interacción de topiramato y ácido valproico puede exacerbar defectos existentes o desenmascarar deficiencias en personas susceptibles (ver sección 4.3 y 4.4).

Hipotermia

Hipotermia, definido como una caída no intencional en la temperatura del cuerpo a $<35^{\circ}\text{C}$ (95°F), se ha reportado en asociación con la terapia con valproato tanto en conjunto con como en ausencia de hiperamonemia. Esta reacción adversa también puede ocurrir en pacientes que usan topiramato concomitante con valproato después del inicio del tratamiento con topiramato o después de aumentar la dosis diaria de topiramato (*ver sección 4.5 Topiramato y 4.4 Hiperamonemia y Encefalopatía asociada al Uso Concomitante de Topiramato e Hiperamonemia*). Se debe tener consideración para suprimir el valproato en pacientes que desarrollan hipotermia, el cual se puede manifestar por una variedad de anormalidades clínicas que incluyen letargia, confusión, coma y alteraciones significativas en otros sistemas de órganos importantes tales como los sistemas cardiovascular y respiratorio. El manejo y la evaluación clínica deben incluir examen de los niveles de amonio sanguíneo.

Atrofia cerebral

Existen reportes de post-comercialización de atrofia cerebral y cerebelosa reversible e irreversible asociada temporalmente al uso de valproato; en algunos casos los pacientes se recuperaron con secuelas permanentes (*ver sección 4.8*). Las funciones motoras y cognitivas de los pacientes que reciben valproato se deben monitorear rutinariamente y la droga debe ser discontinuada en presencia de signos sospechosos o aparentes de atrofia cerebral.

En niños expuestos *in útero* a valproato se ha reportado atrofia cerebral con varias formas de alteraciones neurológicas, incluyendo retraso del desarrollo y trastornos psicomotores (*ver sección 4.6*).

Interacción con Antibióticos Carbapenem

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 125 mg (REG. ISP N° F-5276/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg (REG. ISP N° F-5277/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg (REG. ISP N° F-5278/15)

Los antibióticos carbapenem (ertapenem, imipenem, meropenem) pueden reducir las concentraciones séricas de ácido valproico a niveles sub-terapéuticos, produciendo pérdida del control de las convulsiones. Las concentraciones séricas de ácido valproico se deben monitorear frecuentemente después del inicio de la terapia con carbapenem. Se deben considerar terapias anticonvulsivantes o antibacterianas alternativas si las concentraciones de ácido valproico caen significativamente o se deteriora el control de las convulsiones (ver sección 4.5 Antibióticos Carbapenem).

Somnolencia en Ancianos

En un estudio multicéntrico, doble ciego de valproato en pacientes ancianos con demencia (edad media = 83 años), las dosis se incrementaron en 125 mg/día a una dosis objetivo de 20 mg/kg/día. Una proporción significativamente mayor de pacientes con valproato presentó somnolencia en comparación con placebo, y aunque no fue estadísticamente significativa, se observó una mayor proporción de pacientes con deshidratación. Las discontinuaciones por somnolencia también fueron significativamente superiores a las observadas con placebo. En algunos pacientes con somnolencia (aproximadamente la mitad), se asoció con una menor ingesta alimenticia y pérdida de peso. Existió una tendencia entre los pacientes que experimentaron estos eventos a presentar una menor concentración basal de albúmina, menor clearance de valproato y un BUN más alto. En los pacientes mayores, la dosificación se debe incrementar más lentamente y con monitoreo regular de la ingesta de líquidos y alimentos, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. Se debe considerar reducciones de la dosis o discontinuación de valproato en pacientes con una menor ingesta de alimentos o líquidos y en pacientes con excesiva somnolencia (ver sección 4.2).

Trombocitopenia

La frecuencia de efectos adversos (especialmente niveles elevados de enzimas hepáticas y trombocitopenia), puede ser dosis relacionada. En un estudio clínico de Divalproato de Sodio como monoterapia en pacientes con epilepsia, 34/126 pacientes (27%) que recibieron aproximadamente 50 mg/kg/día en promedio, presentaron al menos un valor de plaquetas $\leq 75 \times 10^9/L$. Aproximadamente la mitad de estos pacientes discontinuaron el tratamiento, retornando el recuento de plaquetas a niveles normales. En los pacientes restantes, el recuento de plaquetas se normalizó mientras se continuaba el tratamiento. En este estudio, la probabilidad de trombocitopenia pareció aumentar significativamente en concentraciones totales de valproato de ≥ 110 mcg/mL (mujeres) o ≥ 135 mcg/mL (hombres). El beneficio terapéutico que puede acompañar a las dosis más altas debe por tanto ser sopesado contra la posibilidad de una mayor incidencia de efectos adversos.

General**Exámenes de laboratorio:**

Debido a reportes de trombocitopenia (ver sección 4.4 Trombocitopenia), inhibición de la fase secundaria de la agregación plaquetaria, y parámetros de coagulación anormal (por ejemplo, bajo fibrinógeno), se recomienda realizar recuentos de plaquetas, y pruebas de coagulación antes de iniciar la terapia y a intervalos periódicos durante la misma. Se recomienda que los pacientes que reciben divalproato de sodio sean monitoreados con recuento de plaquetas y parámetros de coagulación previa a cirugía electiva. En un estudio clínico de divalproato de

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 125 mg (REG. ISP N° F-5276/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg (REG. ISP N° F-5277/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg (REG. ISP N° F-5278/15)

~~sodio como monoterapia en pacientes con epilepsia, 34/126 pacientes (27%) que recibieron aproximadamente 50 mg/kg/día en promedio, presentaron al menos un valor de plaquetas $\leq 76 \times 10^9/L$. Aproximadamente la mitad de estos pacientes discontinuaron el tratamiento, con retorno de los recuentos de plaquetas a los valores normales. En los pacientes restantes, los recuentos de plaquetas se normalizaron mientras continuaban el tratamiento. En este estudio, la probabilidad de trombocitopenia pareció aumentar significativamente a concentraciones totales de valproato de ≥ 110 mcg/mL (mujeres) o ≥ 135 mcg/mL (hombres). La evidencia de hemorragia, equimosis o un trastorno de la hemostasis/coagulación es una indicación para reducción de la dosificación o discontinuación de la terapia.~~

Dado que el divalproato de sodio puede interactuar con fármacos administrados simultáneamente que son capaces de inducir enzimas, se recomiendan determinaciones periódicas de la concentración plasmática de valproato y fármacos concomitantes durante el inicio del tratamiento (ver sección 4.5).

El valproato se elimina parcialmente en la orina como un ceto-metabolito que puede llevar a una interpretación falsa del test de cetona urinaria.

Han existido reportes de pruebas de función tiroidea alterada asociados con valproato. La significancia clínica de la misma es desconocida.

Recomendaciones:

La evidencia de hemorragia, moretones o un trastorno de la hemostasia / coagulación es una indicación para la reducción de la dosis o la retirada de la terapia.

Dado que el divalproato de sodio puede interactuar con fármacos administrados simultáneamente que son capaces de inducir enzimas, se recomiendan determinaciones periódicas de la concentración plasmática de valproato y fármacos concomitantes durante el inicio del tratamiento (ver sección 4.5).

Existen estudios *in vitro* que sugieren que el valproato estimula la replicación de los virus VIH y CMV bajo ciertas condiciones experimentales. La consecuencia clínica de esto, si es que existe alguna, es desconocida. Adicionalmente, la relevancia de estos hallazgos *in vitro* es incierta para los pacientes que están recibiendo terapia antiretroviral con máxima actividad supresora. A pesar de ello, estos datos se deben tener en mente al interpretar los resultados del monitoreo regular de la carga viral en pacientes VIH infectados que están recibiendo valproato o al realizar el seguimiento clínico de pacientes infectados por CMV.

Pacientes con deficiencia de carnitina palmitotransferasa (CPT) tipo II deben ser advertidos de que hay mayor riesgo de rhabdomiólisis con el uso de valproato.

La frecuencia de los efectos adversos (particularmente las enzimas hepáticas elevadas y la trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. El beneficio terapéutico que puede acompañar a las dosis más altas debe sopesarse frente a la posibilidad de una mayor incidencia de efectos adversos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 125 mg (REG. ISP N° F-5276/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg (REG. ISP N° F-5277/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg (REG. ISP N° F-5278/15)

Parece prudente no usar valproato de sodio en pacientes con traumatismo craneoencefálico agudo para la profilaxis de las convulsiones postraumáticas hasta que haya más información disponible.

Reacción de Hipersensibilidad Multi-Orgánica

Raramente se han reportado reacciones de hipersensibilidad multiorgánica en asociación temporal cercana después del inicio de la terapia con valproato en adultos y pacientes pediátricos (mediana de tiempo a la detección 21 días: rango 1 a 40). Aunque ha habido un número limitado de informes, muchos de estos casos produjeron hospitalización y se ha reportado al menos una muerte. Los signos y síntomas de este trastorno fueron diversos; sin embargo, los pacientes típicamente, aunque no exclusivamente, presentaron fiebre y rash asociado con compromiso de otro sistema, órgano. Otras manifestaciones asociadas pueden incluir linfadenopatía, hepatitis, pruebas de función hepática alteradas, anormalidades hematológicas (ej., eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia), prurito, nefritis, oliguria, síndrome hepato renal, artralgia, y astenia. Debido a que el desorden es variable en su expresión, signos y síntomas de otros sistemas, órganos, no mencionados aquí, pueden ocurrir. Si se sospecha esta reacción, el valproato se debe discontinuar y comenzar un tratamiento alternativo. Aunque la existencia de sensibilidad cruzada con otras drogas que producen este síndrome no es clara, la experiencia entre las drogas asociadas con hipersensibilidad multi-orgánica indicaría ésta es una posibilidad.

Información para los Pacientes

~~Se deberá informar a los pacientes y sus apoderados que el dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia pueden ser síntomas de pancreatitis, y que, por consiguiente, requieren de una pronta evaluación médica adicional.~~

~~Los pacientes y sus apoderados deben ser informados sobre los signos y síntomas asociados con la encefalopatía hiperamonémica (ver sección 4.4 Hiperamonemia) y señalarles que deben informar al médico si cualquiera de estos síntomas aparece.~~

~~Dado que el divalproato de sodio puede producir depresión del SNC, especialmente al ser combinado con otro depresor del SNC (por ejemplo, el alcohol), se deberá recomendar a los pacientes que no realicen actividades riesgosas, tales como conducir un automóvil u operar máquinas peligrosas, hasta que se demuestre que no sufren de somnolencia con la droga.~~

~~Puesto que el divalproato de sodio se ha asociado a ciertos tipos de defectos de nacimiento, a las pacientes mujeres en edad fértil que estén considerando tomar divalproato de sodio se les debe aconsejar sobre los riesgos asociados al uso del divalproato de sodio durante el embarazo (ver sección 4.4 Uso en el Embarazo).~~

Información para pacientes Mujeres

Dado que el divalproato de sodio se ha asociado con ciertos tipos de defectos de nacimiento y riesgo de desarrollo, se debe informar a las pacientes en edad fértil que consideren el uso de divalproato de sodio de los riesgos asociados con el uso de divalproato de sodio durante el embarazo (ver sección 4.4).

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 125 mg (REG. ISP N° F-5276/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg (REG. ISP N° F-5277/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg (REG. ISP N° F-5278/15)

Residuo de medicamento en las heces

Ha habido raros reportes de residuo de medicamento en las heces, algunos de los cuales han ocurrido en pacientes con trastornos gastrointestinales anatómicos (incluyendo ileostomía o colostomía) o funcionales con tiempos de tránsito gastrointestinal acortados. En algunos reportes, los residuos de medicamentos han ocurrido en el contexto de una diarrea. Se recomienda que se chequeen los niveles de valproato plasmático en pacientes que presentan residuo de medicamento en las heces, y se debe monitorear la condición clínica de los pacientes. Se está clínicamente indicado, se puede considerar un tratamiento alternativo.

Uso Pediátrico

La experiencia con el uso oral de divalproato de sodio ha indicado que los niños menores de dos años presentan un considerable mayor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones antes mencionadas (ver sección 4.4 – *Hepatotoxicidad*). Cuando se usa una inyección de divalproato de sodio en este grupo de pacientes, debe usarse con extrema precaución y como único agente. Los beneficios de la terapia deben sopesarse contra los riesgos. Por encima de los 2 años de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal se reduce considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

Los niños más pequeños, especialmente aquellos que reciben drogas inductoras de enzimas, requerirán dosis de mantenimiento más grandes para alcanzar las concentraciones de ácido valproico totales y no ligados.

La variabilidad en la fracción libre limita la utilidad clínica de controlar las concentraciones séricas totales de ácido valproico. La interpretación de las concentraciones de ácido valproico en los niños debe incluir la consideración de los factores que afectan el metabolismo hepático y la unión a proteínas.

En pacientes mayores de dos años de edad que se sospeche clínicamente que tienen una enfermedad mitocondrial hereditaria, el divalproato de sodio solo debe usarse después de que otros anticonvulsivos hayan fallado. Este grupo más antiguo de pacientes debe ser estrechamente monitorizado durante el tratamiento con divalproato de sodio para el desarrollo de una lesión hepática aguda con evaluaciones clínicas regulares y monitorización de la función hepática.

La toxicología básica y manifestaciones patológicas del divalproato de sodio en ratas recién nacidas (4 días de edad) y jóvenes (14 días de edad) son similares a aquellas observadas en ratas adultas jóvenes. Sin embargo, se han reportado hallazgos adicionales, incluyendo alteraciones renales en ratas jóvenes y alteraciones renales y displasia retinal en ratas recién nacidas. Estos hallazgos se presentaron a 240 mg/kg/día, una dosis que es aproximadamente equivalente a la dosis diaria máxima recomendada en seres humanos en una base mg/m². No se observaron con 90 mg/kg, o 40% de la dosis diaria máxima en seres humanos en una base de mg/m².

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 125 mg (REG. ISP N° F-5276/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg (REG. ISP N° F-5277/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg (REG. ISP N° F-5278/15)

La seguridad y la eficacia del divalproato de sodio comprimidos con recubrimiento entérico en el tratamiento de la manía aguda no han sido bien estudiadas en individuos menores de 18 años.

La seguridad y la eficacia del divalproato de sodio comprimidos con recubrimiento entérico para la profilaxis de migraña no han sido estudiadas en individuos menores de 16 años de edad.

Uso Geriátrico

No se han reclutado pacientes mayores de 65 años en estudios clínicos prospectivos, doble ciego de manía asociada con enfermedad bipolar. En un estudio de revisión de casos de 583 pacientes, 72 pacientes (12%) eran mayores de 65 años. Un porcentaje más alto de pacientes mayores de 65 años de edad reportó lesiones accidentales, infección, dolor, somnolencia y temblor. La discontinuación de valproato ocasionalmente se asoció con estos últimos dos eventos. No está claro si estos eventos indican un riesgo adicional o si resultan de enfermedades médicas preexistentes y el uso de medicamentos concomitantes entre estos pacientes.

Somnolencia en ancianos: Un estudio de pacientes ancianos con demencia reveló somnolencia relacionada con la droga y discontinuación debido a somnolencia (*ver sección 4.4 Somnolencia en Ancianos*). En estos pacientes se debe reducir la dosis de inicio, y se debe considerar reducción de la dosificación o discontinuación en pacientes con somnolencia excesiva (*ver sección 4.2*).

En los pacientes mayores, la dosificación se debe incrementar más lentamente y con monitoreo regular de la ingesta de líquidos y alimentos, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. Se debe considerar reducciones de la dosis o discontinuación de valproato en pacientes con una menor ingesta de alimentos o líquidos y en pacientes con excesiva somnolencia (*ver sección 4.2*).

Se dispone de insuficiente información con relación a la seguridad y la eficacia del divalproato de sodio en profilaxis de migraña en pacientes mayores de 65 años.

Convulsiones agravadas

Al igual que con otros fármacos antiepilépticos, algunos pacientes pueden experimentar, en lugar de una mejora, un empeoramiento reversible en la frecuencia y gravedad de las convulsiones (incluido el estado epiléptico), o la aparición de nuevos tipos de convulsiones con valproato. En caso de convulsiones que se agraven, los pacientes deben ser advertidos de consultar a su médico inmediatamente.

4.5 Interacciones con otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción**Efectos de las Drogas Co-administradas sobre el Clearance de Valproato**

Las drogas que afectan el nivel de expresión de las enzimas hepáticas, especialmente aquellas que elevan los niveles de las glucuronosiltransferasas (tales como ritonavir), pueden incrementar el clearance de valproato. Por ejemplo, la fenitoína, carbamazepina, y fenobarbital (o primidona)

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 125 mg (REG. ISP Nº F-5276/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg (REG. ISP Nº F-5277/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg (REG. ISP Nº F-5278/15)

puede duplicar el clearance de valproato. Por ello, los pacientes bajo monoterapia generalmente presentarán vidas medias más prolongadas y concentraciones más altas que los pacientes que están recibiendo politerapia con drogas antiepilépticas.

Por el contrario, se puede esperar que las drogas que son inhibidoras de las isoenzimas del citocromo P450, por ejemplo, los antidepresivos, ejerzan poco efecto sobre el clearance de valproato dado que la oxidación del citocromo P450 mediada microsomalmente es una vía metabólica secundaria relativamente menor en comparación con la glucuronidación y la beta-oxidación.

Debido a estos cambios en el clearance de valproato, se debe incrementar el monitoreo de las concentraciones de valproato y de las drogas concomitantes cada vez que se introducen o discontinúan drogas inductoras de las enzimas.

El siguiente listado entrega información acerca de la influencia potencial sobre la farmacocinética de valproato de numerosos fármacos de prescripción frecuente. La lista no es exhaustiva, y no puede serlo, dado que continuamente se reportan nuevas interacciones.

Drogas para las Cuales se ha Observado una Interacción Potencialmente Importante

Aspirina - Un estudio que involucró la administración conjunta de aspirina a dosis antipiréticas (11 a 16 mg/kg) con valproato a pacientes pediátricos (n= 6) reveló una reducción en la unión a proteínas y una inhibición del metabolismo de valproato. La fracción libre del valproato se incrementó en cuatro veces en presencia de aspirina en comparación a lo observado para valproato solo. La vía de β -oxidación consistente de 2-E-ácido valproico, 3-OH-ácido valproico, y 3-ceto ácido valproico se redujo desde un 25% de metabolitos totales excretados con valproato solo a 8.3% en presencia de aspirina. Se deberá ejercer cautela al co-administrar valproato y aspirina.

Antibióticos Carbapenem - Se ha reportado una reducción clínicamente significativa en la concentración sérica de ácido valproico en pacientes que reciben antibióticos carbapenem (ertapenem, imipenem, meropenem) y pueden producir pérdida del control de las convulsiones. El mecanismo de esta interacción no está bien entendido. Las concentraciones séricas de ácido valproico se deben monitorear frecuentemente después del inicio de la terapia con carbapenem. Se deben considerar terapias anticonvulsivantes o antibacterianas alternativas si las concentraciones séricas de ácido valproico caen significativamente o se deteriora el control de las convulsiones.

Anticonceptivos hormonales que contienen estrógenos: los anticonceptivos hormonales que contienen estrógenos pueden aumentar el aclaramiento de valproato, lo que puede resultar en una disminución de la concentración de valproato y potencialmente mayor frecuencia de ataques. Los prescriptores deben controlar las concentraciones séricas de valproato y respuesta clínica al agregar o suspender productos que contienen estrógenos, preferiblemente durante los intervalos inicio y término del ciclo anticonceptivo hormonal.

Felbamato - Un estudio que involucró la administración conjunta de 1200 mg/día de felbamato con valproato a pacientes con epilepsia (n =10) reveló un incremento en las concentraciones máxima medias de valproato en un 35% (de 86 a 115 mcg/mL) comparado con valproato solo. El

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 125 mg (REG. ISP N° F-5276/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg (REG. ISP N° F-5277/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg (REG. ISP N° F-5278/15)

incremento de la dosis de felbamato a 2400 mg/día elevó las concentraciones máximas medias de valproato a 133 mcg/mL (incremento adicional de 16%). Una reducción en la dosificación de valproato puede ser necesaria cuando se inicie la terapia con felbamato.

Rifampicina - Un estudio que involucró la administración de una dosis única de valproato (7 mg/kg), 36 horas después de cinco noches de dosificación diaria con rifampicina (600 mg) reveló un aumento del 40% en el clearance oral de valproato. Puede ser necesario un ajuste en la dosificación de valproato cuando se administra en forma conjunta con rifampicina.

Inhibidores de proteasa - Los inhibidores de proteasas tales como lopinavir, ritonavir, disminuyen los niveles plasmáticos de divalproato de sodio cuando se administra en forma conjunta.

Colestiramina: La colestiramina puede conducir a una disminución de la concentración plasmática de divalproato de sodio cuando se administran conjuntamente.

Drogas Para las Cuales no se ha Observado una Interacción o ésta Probablemente No Sea Clínicamente Importante

Antiácidos - Un estudio que involucró la administración conjunta de 500 mg de valproato con antiácidos de prescripción frecuente (Maalox, Trisogel y Titalac - dosis 160 mEq) no reveló ningún efecto sobre el nivel de absorción de valproato.

Clorpromazina - Un estudio que involucró la administración de 100 a 300 mg/día de clorpromazina a pacientes esquizofrénicos que ya estaban recibiendo valproato (200 mg dos veces al día) reveló un incremento de 15% en los niveles plasmáticos mínimos de valproato.

Haloperidol - Un estudio que involucró la administración de 6 a 10 mg/día de haloperidol a pacientes esquizofrénicos que ya estaban recibiendo valproato (200 mg dos veces al día) no reveló cambios significativos en los niveles plasmáticos mínimos de valproato.

Cimetidina y Ranitidina - Cimetidina y ranitidina no afectan el clearance de valproato.

Efectos del Valproato sobre otras Drogas

El valproato ha demostrado ser un inhibidor débil de algunas isoenzimas P450, epóxido de hidrasa y glucuroniltransferasas.

El siguiente listado entrega información sobre el potencial de influencia de la co-administración de valproato sobre las farmacocinéticas o farmacodinámicas de numerosos medicamentos de prescripción frecuente. La lista no es exhaustiva, dado que continuamente se están reportando nuevas interacciones.

Drogas Para las Cuales se ha Observado una Interacción Potencialmente Importante de Valproato

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 125 mg (REG. ISP N° F-5276/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg (REG. ISP N° F-5277/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg (REG. ISP N° F-5278/15)

Amitriptilina/Nortriptilina - La administración de una dosis oral única de 50 mg de amitriptilina a 15 voluntarios normales (10 hombres y cinco mujeres) que recibieron valproato (500 mg dos veces al día) resultó en una reducción de 21% en el clearance plasmático de amitriptilina y un descenso de 34% en el clearance neto de nortriptilina. Se han recibido raros reportes post-comercialización del uso concomitante de valproato y amitriptilina resultando en un incremento en el nivel de amitriptilina. El uso concomitante de valproato y amitriptilina raramente ha estado asociado con toxicidad. Se debe considerar el monitoreo de los niveles de amitriptilina para los pacientes que reciben valproato concomitantemente con amitriptilina. Se debe considerar reducir la dosis de amitriptilina/nortriptilina en presencia de valproato.

Carbamazepina/carbamazepina-10,11-Epóxido - Los niveles séricos de carbamazepina (CBZ) se redujeron en un 17%, mientras que los de carbamazepina-10,11-epóxido (CBZ-E) aumentaron en un 45% bajo administración conjunta de valproato y CBZ en pacientes epilépticos.

Clonazepam- El uso concomitante del ácido valproico y clonazepam puede inducir status de ausencia en pacientes con una historia de trastornos convulsivos tipo ausencia.

Diazepam - El valproato desplaza al diazepam desde sus sitios de unión a la albúmina plasmática e inhibe su metabolismo. La administración conjunta de valproato (1500 mg/día) incrementó la fracción libre de diazepam (10 mcg) en un 90% en voluntarios sanos (n=6). El clearance plasmático y el volumen de distribución del diazepam libre se redujeron en un 25% y 20%, respectivamente, en presencia de valproato. La vida media de eliminación de diazepam permaneció inalterada con la adición de valproato.

Etosuximida - El valproato inhibe el metabolismo de etosuximida. La administración de una dosis única de 500 mg de etosuximida con valproato (800 a 1600 mg/día) a voluntarios sanos (n=6) estuvo acompañada por un incremento de 25% en la vida media de eliminación de etosuximida y una reducción del 15% en su clearance total en comparación con etosuximida sola. Los pacientes que recibieron valproato y etosuximida, especialmente en conjunto con otros anticonvulsivantes, deben ser monitoreados por alteraciones en las concentraciones séricas de ambas drogas.

Lamotrigina - En un estudio de estado estable que involucró a 10 voluntarios sanos, la vida media de eliminación de lamotrigina aumentó desde 26 a 70 horas con la co-administración de valproato (un incremento de 165%). La dosis de lamotrigina se debe reducir al ser co-administrada con valproato. Se han reportado serias reacciones cutáneas (como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis tóxica epidérmica) con la administración concomitante de lamotrigina y valproato. Ver en el inserto del envase de lamotrigina los detalles de la dosis de lamotrigina en la administración concomitante con valproato.

Fenobarbital - Se encontró que valproato inhibe el metabolismo de fenobarbital. La administración conjunta de valproato (250 mg dos veces al día durante 14 días) con fenobarbital a sujetos sanos (n=6) resultó en un incremento de 50% en la vida media y una reducción del 30% en el clearance plasmático de fenobarbital (dosis única de 60 mg). La fracción de la dosis de fenobarbital excretada inalterada se incrementó en un 50% en presencia de valproato.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 125 mg (REG. ISP N° F-5276/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg (REG. ISP N° F-5277/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg (REG. ISP N° F-5278/15)

Existen evidencias de depresión severa del SNC, con o sin elevaciones significativas de las concentraciones séricas de barbiturato o valproato. Todos los pacientes que reciben terapia concomitante con barbiturato se deben monitorear cercanamente por toxicidad neurológica. Se deben obtener, si es posible, concentraciones séricas de barbiturato, y reducir la dosificación del barbiturato, si corresponde.

Fenitoína - Valproato desplaza a la fenitoína de sus sitios de unión con la albúmina plasmática e inhibe su metabolismo hepático. La administración conjunta de valproato (400 mg tres veces al día) con fenitoína (250 mg) en voluntarios normales (n=7) se asoció con un incremento del 60% en la fracción libre de fenitoína. El clearance plasmático total y el volumen de distribución aparente de fenitoína aumentaron en un 30% en presencia de valproato.

En pacientes con epilepsia, han existido reportes de crisis inesperadas con la combinación de valproato y fenitoína. La dosificación de fenitoína deberá ser ajustada según corresponda a la situación clínica.

Los niveles de metabolitos de ácido valproico pueden aumentarse en caso del uso concomitante de fenitoína y fenobarbital. Por lo tanto, los pacientes tratados con esos dos medicamentos deben ser vigilados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de hiperamonemia.

Primidona - La primidona es metabolizada a un barbiturato y por tanto, también puede estar involucrada en una interacción similar con valproato como la indicada para fenobarbital.

Propofol - una interacción clínicamente significativa entre el valproato y el propofol puede ocurrir y llevar a un aumento del nivel sanguíneo de propofol. Por lo tanto, cuando se co administra con valproato, la dosis de propofol debe ser reducida.

Nimodipino: El tratamiento concomitante de nimodipino con ácido valproico puede aumentar la concentración plasmática de nimodipino en un 50%.

Tolbutamida - A partir de experimentos *in vitro*, la fracción libre de tolbutamida se incrementó desde un 20% a un 50% cuando se agregó a muestras plasmáticas tomadas de pacientes tratados con valproato. La relevancia clínica de este desplazamiento es desconocida.

Topiramato y acetozolamida - La administración concomitante de divalproato de sodio y topiramato o acetozolamida han sido asociada con encefalopatía con o sin hiperamonemia. Pacientes tratados con estas drogas deberían ser monitoreados cuidadosamente para signos y síntomas de encefalopatía hiperamonémica.

La administración concomitante de topiramato con ácido valproico se ha asociado con hipotermia en pacientes que han tolerado cualquier droga sola. Se deben medir los niveles de amonio sanguíneos en pacientes que reporten inicio de hipotermia (ver sección 4.4).

Warfarina - En un estudio *in vitro*, valproato aumentó la fracción libre de warfarina por hasta un 32.6%. Se desconoce la relevancia terapéutica de esta situación; sin embargo, se deberán monitorear los tests de coagulación si se instituye terapia con divalproato de sodio en pacientes que están recibiendo anticoagulantes.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Página 23 de 53

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 125 mg (REG. ISP N° F-5276/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg (REG. ISP N° F-5277/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg (REG. ISP N° F-5278/15)

Zidovudina - En seis pacientes que eran seropositivos para VIH, el clearance de zidovudina (100 mg cada ocho horas) se redujo en un 38% a continuación de la administración de valproato (250 ó 500 mg cada ocho horas); la vida media de zidovudina no se vio afectada.

Quetiapina - La coadministración de valproato y quetiapina puede aumentar el riesgo de neutropenia/leucopenia.

Drogas con las Cuales No se ha Observado una Interacción o ésta Probablemente No Presenta Importancia Clínica

Acetaminofeno - El valproato no tuvo efecto sobre ninguno de los parámetros farmacocinéticos de acetaminofeno cuando éste se administró en forma conjunta a tres pacientes epilépticos.

Clozapina - En pacientes psicóticos (n=11), no se observó interacción alguna cuando el valproato se administró en forma conjunta con clozapina.

Litio - La co-administración de valproato (500 mg dos veces al día) y carbonato de litio (300 mg tres veces al día) a voluntarios masculinos sanos (n=16) no tuvo efecto sobre la cinética de estado estable del litio.

Lorazepam - La administración concomitante de valproato (500 mg dos veces al día) y lorazepam (1 mg dos veces al día) en voluntarios masculinos sanos (n=9) estuvo acompañada por una reducción de 17% en el clearance plasmático de lorazepam.

Olanzapina - Ácido valproico puede disminuir la concentración plasmática de olanzapina.

Rufinamida - El ácido valproico puede conducir a un incremento en los niveles plasmáticos de rufinamida. Este incremento es dependiente de la concentración de ácido valproico. Se debe tener precaución especialmente en los niños, éste efecto es mayor en esta población.

Anticonceptivos orales esteroidales - La administración de una sola dosis de etinilestradiol (50 mcg)/levonorgestrel (250 mcg) a seis mujeres bajo terapia con valproato (200 mg dos veces al día) durante dos meses no reveló ninguna interacción farmacocinética.

4.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia

El Valproato de sodio está contraindicado como tratamiento para la manía y la profilaxis de la migraña durante el embarazo. El Valproato de sodio está contraindicado como tratamiento para la epilepsia durante el embarazo a menos que no haya una alternativa adecuada para tratar la epilepsia. El Valproato de sodio está contraindicado para su uso en mujeres en edad fértil a menos que las medidas para la prevención del embarazo que se mencionan en la sección 4.3 y 4.4 se cumplen.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 125 mg (REG. ISP N° F-5276/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg (REG. ISP N° F-5277/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg (REG. ISP N° F-5278/15)

~~Divalproato de sodio tienen que utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento. En mujeres que planean quedar embarazadas, todos los esfuerzos deben estar orientados a un tratamiento alternativo apropiado previo a la concepción, si es posible no debe ser utilizado en niñas mujeres, mujeres adolescentes, mujeres en edad fértil y mujeres embarazadas a menos que otros tratamientos sean ineficaces o no tolerados. Mujeres en edad fértil.~~

Se demostró que valproato cruza la barrera placentaria tanto en especies animales como en humanos (ver sección 5.2)

Riesgos relacionados al uso de valproato en Embarazo

Ambos Valproato como monoterapia y valproato como politerapia son frecuentemente asociados con resultados anormales en el embarazo. Datos disponibles sugieren que politerapias con antiepilépticos que incluyen valproato de sodio están asociadas con mayores riesgos de malformaciones congénitas que con monoterapias con valproato.

Malformaciones congénitas

Datos derivados de un meta-análisis (incluyendo registros y estudio de cohorte) han mostrado que el 10,73% de niños de mujeres epilépticas expuestas a monoterapia con valproato durante su embarazo sufren de malformaciones congénitas (95% CI: 8.16-13.29). Este es un riesgo mayor de malformaciones mayores que en la población general, para quienes el riesgo es alrededor de un 2-3%. El riesgo es dosis dependiente, pero el umbral menor de dosis donde no existe riesgo no puede ser establecido basado en los datos disponibles.

Datos disponibles muestra un incremento de incidencia de malformaciones menores y mayores. Los tipos más comunes de malformaciones incluyen defectos en el tubo neural, dimorfismo facial, labio leporino y paladar hendido, craneostenosis, defectos cardíacos, renales y urogenitales, defectos de las extremidades (incluyendo aplasia bilateral del radio), y múltiples anomalías que involucran a varios sistemas del cuerpo.

La exposición a valproato en el útero también puede ocasionar deficiencia auditiva o pérdida debido a malformaciones en el oído y/o nariz (efecto secundario) y/o toxicidad directa en la función auditiva.

Los casos describen sordera o discapacidad auditiva unilateral y bilateral. Se recomienda monitorizar signos y síntomas de ototoxicidad.

Trastornos del desarrollo

Datos han evidenciado que la exposición in útero a valproato puede tener efectos adversos en el desarrollo mental y físico de los niños expuestos. El riesgo parece ser dosis dependiente, pero el umbral menor de dosis donde no existe riesgo no puede ser establecido basado en los datos disponibles. El exacto período gestacional de riesgo para estos efectos es incierto y la posibilidad de riesgo durante todo el embarazo no puede ser excluida.

Estudios en niños en edad preescolar expuestos a valproato in útero muestran que hasta un 30-40% experimentan un retraso en su desarrollo temprano tales como caminar y hablar tardíamente, menores habilidades intelectuales, pobreza de habilidades en el lenguaje (hablar y entender) y problemas de memoria, posiblemente indicando desordenes en el neuro-desarrollo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 125 mg (REG. ISP N° F-5276/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg (REG. ISP N° F-5277/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg (REG. ISP N° F-5278/15)

El cociente de inteligencia (IQ) medido en niños en edad escolar (6 años) con historia de exposición a valproato in útero fue en promedio 7-10 puntos menor que niños expuestos a otros antiepilépticos.

Aunque el rol de factores de confusión no puede ser excluido, hay evidencia en niños expuestos a valproato que el riesgo de incapacidad intelectual puede ser independiente del IQ maternal. Existen datos limitados de resultados a largo plazo.

Datos disponibles muestran que niños expuestos a valproato in útero tienen un mayor riesgo de trastornos del espectro autista (aproximadamente tres veces) y autismo infantil (aproximadamente 5 veces) comparado con la población general en estudio.

Datos disponibles sugieren que los niños expuestos al valproato en el útero tienen mayor riesgo de desarrollar síntomas de trastorno por déficit de atención / hiperactividad (TDAH) (aproximadamente 1.5 veces) en comparación a la población general.

Las niñas, adolescentes y mujeres en edad fértil (ver arriba y sección 4.4)

Si una mujer quiere planear un embarazo

- Para indicación de epilepsia: durante el embarazo, convulsiones clónicas tónicas maternas y estado epiléptico con hipoxia puede conllevar un riesgo particular de muerte para la madre y el feto.

- Para la indicación de epilepsia y / o manía / trastorno bipolar: en mujeres que planean quedar embarazadas o quienes están embarazadas, la terapia con valproato debe ser reevaluada

- Para la indicación de epilepsia y / o manía / trastorno bipolar: si una mujer planea un embarazo o se embaraza, la terapia con valproato debe suspenderse.

- Para la indicación de epilepsia y / o manía / trastorno bipolar: en mujeres que planean quedar embarazadas, todas deben hacer esfuerzos para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción, si es posible

Si una mujer planea un embarazo

Para la indicación de epilepsia, si una mujer planea quedar embarazada, un especialista (preferentemente) con experiencia en el tratamiento de la epilepsia, debe volver a evaluar el tratamiento con Divalproato de sodio y considerar opciones de tratamiento alternativas. Se debe hacer todo lo posible para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción y antes de suspender la anticoncepción (ver sección 4.4). Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir asesoramiento adicional sobre los riesgos de Divalproato de sodio para el feto para apoyar su toma de decisiones informadas con respecto a la planificación familiar.

Para la (s) indicación (es) manía y profilaxis de la migraña, si una mujer planea quedar embarazada, preferiblemente se debe consultar a un especialista con experiencia en el manejo de la manía o la profilaxis de la migraña con Divalproato de sodio descontinuado su uso y si es necesario cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción, y antes de que se suspenda la anticoncepción.

Mujeres embarazadas

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 125 mg (REG. ISP N° F-5276/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg (REG. ISP N° F-5277/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg (REG. ISP N° F-5278/15)

El Divalproato de sodio como tratamiento para la manía y la profilaxis de los ataques de migraña está contraindicado para su uso durante el embarazo. El Divalproato de sodio como tratamiento para la epilepsia está contraindicado en el embarazo a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado (ver secciones 4.3 y 4.4), según lo evaluado y decidido por el médico tratante.

Si una mujer que usa Divalproato de sodio queda embarazada, debe ser referida inmediatamente a un especialista (preferiblemente) para considerar opciones de tratamiento alternativas. Durante el embarazo, las convulsiones clónicas tónicas maternas y el estado epiléptico con hipoxia pueden conllevar un riesgo particular de muerte para la madre y el feto.

Si, a pesar de los riesgos conocidos de Divalproato de sodio en el embarazo, y después de una cuidadosa consideración del tratamiento alternativo preferiblemente por el especialista, en circunstancias excepcionales una mujer embarazada debe recibir Divalproato de sodio para la epilepsia, se recomienda:

- Usar la dosis efectiva más baja y dividir la dosis diaria de Divalproato de sodio en varias dosis pequeñas para tomar durante el día. El uso de una formulación de liberación prolongada puede ser preferible a otras formulaciones de tratamiento para evitar altas concentraciones plasmáticas máximas (ver sección 4.2).

Todas las pacientes con un embarazo expuesto al Divalproato de sodio y sus parejas deben considerar una monitorización prenatal especializada para detectar la posible aparición de defectos del tubo neural u otras malformaciones.

La evidencia disponible no sugiere que la administración de suplementos de folato antes del embarazo pueda prevenir el riesgo de defectos del tubo neural que pueden ocurrir en todos los embarazos

Riesgo en el neonato

- Casos de síndrome hemorrágico han sido reportados muy raramente en neonatos cuyas madres han tomado valproato durante el embarazo. Este síndrome hemorrágico se relaciona con trombocitopenia, hipofibrinogenemia y/o a la disminución de otros factores de coagulación. Afibrinogenemia también ha sido reportada y puede ser fatal. Sin embargo, éste síndrome debe distinguirse de la disminución de los factores de vitamina-K inducidos por fenobarbital e inductores enzimáticos. Por lo tanto, el recuento de plaquetas, nivel plasmático de fibrinógeno, pruebas de coagulación y factores de coagulación deben ser investigados en neonatos.

- Casos de hipoglicemia han sido reportados en neonatos cuyas madres han tomado valproato durante el tercer trimestre de sus embarazos.

- Casos de hipotiroidismo han sido reportados en neonatos cuyas madres han tomado valproato durante su embarazo.

- Síndrome de abstinencia (tales como, en particular, agitación, irritabilidad, hiperexcitabilidad, nerviosismo, hiperquinesia, trastornos de la tonicidad, temblor, convulsiones y desórdenes alimenticios) pueden ocurrir en neonatos cuyas madres han tomado valproato durante el último trimestre de sus embarazos.

LactanciaFOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 125 mg (REG. ISP N° F-5276/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg (REG. ISP N° F-5277/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg (REG. ISP N° F-5278/15)

Valproato se excreta por la leche materna con un rango de concentración del 1% al 10% en los niveles de suero materno. Desórdenes hematológicos han sido evidenciados en recién nacidos/infantes amamantados de madres tratadas

Se debe tomar una decisión cualquiera sea, de interrumpir la lactancia o discontinuar/abstenerse de la terapia con divalproato de sodio tomando en consideración el beneficio de la lactancia para el bebé y el beneficio de la terapia para la madre.

Fertilidad

Amenorrea, ovario poliquístico y aumento de los niveles de testosterona han sido reportados en mujeres usando valproato. La administración de valproato puede también perjudicar la fertilidad masculina. Los informes de casos indican que las disfunciones de la fertilidad son reversibles tras discontinuar el tratamiento.

4.7 Efectos en la capacidad para conducir y usar máquinas

Dado que el divalproato de sodio puede producir depresión del SNC, especialmente cuando es combinado con otro depresor del SNC (por ej. Alcohol), los pacientes deben ser advertidos de no participar en actividades peligrosas, tales como conducir automóviles u operar maquinaria peligrosa, hasta que se demuestre que no sufren de somnolencia con la droga.

4.8 Reacciones Adversas**Mania**

~~La incidencia de eventos tratamiento emergentes se ha comprobado basado en datos combinados a partir de dos estudios clínicos placebo controlados con divalproato de sodio en el tratamiento de los episodios maníacos asociados con trastorno bipolar. Los eventos adversos fueron generalmente leves o moderados en intensidad, pero algunas veces fueron lo suficientemente serios para interrumpir el tratamiento. En estudios clínicos, las tasas de terminación prematura debido a intolerancia no fueron estadísticamente diferentes entre placebo, divalproato de sodio, y carbonato de litio. Un total de 4%, 8% y 11% de pacientes discontinuaron la terapia debido a intolerancia en los grupos de placebo, divalproato de sodio, y carbonato de litio, respectivamente.~~

~~La Tabla 1 resume aquellos eventos adversos reportados para los pacientes en estos estudios donde la tasa de incidencia en el grupo tratado con divalproato de sodio fue mayor que 5% y mayor que la incidencia de placebo, o donde la incidencia del grupo tratado con divalproato de sodio era estadística y significativamente mayor que el grupo placebo. El vómito fue el único evento que fue reportado por significativamente ($p \leq 0.05$) más pacientes que recibían divalproato de sodio comparado con placebo.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 125 mg (REG. ISP N° F-5276/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg (REG. ISP N° F-5277/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg (REG. ISP N° F-5278/15)

Tabla 4
Eventos Adversos Reportados por > 5% de los Pacientes Tratados con Divalproato de Sodio durante Estudios Placebo Controlados en Manía Aguda¹

Evento adverso	Divalproato de sodio (n = 89)	Placebo (n = 97)
Náuseas	22%	15%
Somnolencia	19%	12%
Vértigos	12%	4%
Vómitos	12%	3%
Lesión accidental	11%	5%
Astenia	10%	7%
Dolor abdominal	9%	8%
Dispepsia	9%	8%
Rash	6%	3%

¹Los siguientes eventos adversos ocurrieron en una incidencia igual o mayor para placebo que para divalproato de sodio: dolor de espalda, cefalea, dolor (sin especificar), constipación, diarrea, temblor y faringitis.

Las siguientes reacciones adversas posiblemente relacionadas con los valproatos se muestran mediante la clasificación de clase de órganos del sistema MedDRA. Los grupos de frecuencias se clasifican según las siguientes convenciones: muy frecuentes ($\geq 1 / 10$), frecuentes ($\geq 1 / 100$ a $< 1 / 10$), Poco frecuentes ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1 / 100$), Raras ($\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1.000$), Muy raras ($< 1 / 10.000$) y No conocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Clase órgano sistema	Frecuencia	Reacción Adversa
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo (ver sección 4.4 y 4.6)	
	No conocido	Porfiria aguda
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuente	Trombocitopenia
	Poco frecuentes	Anemia, anemia hipocrómica, leucopenia, púrpura trombocitopénica
	No conocido	Agranulocitosis, anemia por deficiencia de folato, anemia macrocítica, anemia aplásica, insuficiencia de la médula ósea, eosinofilia, hipofibrinogenemia, linfocitosis, macrocitosis, pancitopenia, inhibición de la agregación plaquetaria.
Investigaciones	Frecuente	Pérdida de peso, subida de peso
	Poco Frecuente	Aumento de alanina aminotransferasa ¹ , aumento de aspartato aminotransferasa ¹ , aumento de creatinina en sangre, disminución de folato en sangre, aumento de lactato deshidrogenasa en sangre ¹ , aumento de urea en sangre, aumento del nivel de fármaco, prueba de función hepática anormal ¹ , aumento de yodo unido a proteína,

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 125 mg (REG. ISP N° F-5276/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg (REG. ISP N° F-5277/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg (REG. ISP N° F-5278/15)

	<u>No conocido</u>	<u>disminución del recuento de glóbulos blancos,</u> <u>Incremento en la bilirrubina en sangre¹,</u> <u>disminución de carnitina, prueba de función</u> <u>tiroidea anormal,</u>
<u>Desordenes del sistema nervioso</u>	<u>Muy Frecuente</u>	<u>Somnolencia, Tremor</u>
	<u>Frecuente</u>	<u>Amnesia, Ataxia, Mareos, Disgeusia, Dolor de</u> <u>cabeza, Nistagmo, Parestesia, Trastorno del</u> <u>habla</u>
	<u>Poco frecuente</u>	<u>Afasia, coordinación anormal, disartria, distonia,</u> <u>encefalopatía², hipercinesia, hiperreflexia,</u> <u>hipertonía, hipoestesia, hiporeflexia, convulsión³,</u> <u>estupor, discinesia tardía, defecto del campo</u> <u>visual</u>
	<u>No conocido</u>	<u>Asterixis, atrofia cerebelosa⁴, atrofia cerebral⁴,</u> <u>trastorno cognitivo, coma,</u> <u>Trastorno extrapiramidal, alteración de la</u> <u>atención, deterioro de la memoria,</u> <u>parkinsonismo, hiperactividad psicomotora,</u> <u>deficiencias en las habilidades psicomotrices,</u> <u>sedación⁵</u>
<u>Trastornos del oído y del laberinto</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Tinnitus</u>
	<u>Poco frecuente</u>	<u>Sordera⁶, trastorno del oído, hiperacusia, vértigo</u>
	<u>No conocido</u>	<u>Dolor de oído</u>
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>	<u>Poco frecuente</u>	<u>Tos, disnea, disfonía, epistaxis</u>
	<u>No conocido</u>	<u>Derrame pleural</u>
<u>Desordenes gastrointestinales</u>	<u>Muy Frecuente</u>	<u>Nausea⁷</u>
	<u>Frecuente</u>	<u>Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea,</u> <u>dispepsia⁷, flatulencia, vómitos⁷</u>
	<u>Poco frecuente</u>	<u>Incontinencia anal, Trastorno ano-rectal, Mal</u> <u>aliento, Boca seca, Disfagia, Eructos, Sangrado</u> <u>gingival, Glositis, Hematemesis, Melena,</u> <u>Pancreatitis, Tenesmo rectal, Hipersecreción</u> <u>salival</u>
	<u>No conocido</u>	<u>Trastorno gingival, hipertrofia gingival,</u> <u>agrandamiento de la glándula parótida</u>
<u>Trastornos renales y urinarios</u>	<u>Poco frecuente</u>	<u>Hematuria, urgencia miccional, polaquiuria,</u> <u>incontinencia urinaria</u>
	<u>No conocido</u>	<u>Enuresis, síndrome de Fanconi⁸, insuficiencia</u> <u>renal, nefritis tubulointersticial</u>
<u>Trastornos de la piel y tejidos</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Alopecia¹⁰, equimosis, prurito, erupción</u>
	<u>Poco frecuente</u>	<u>Acné, Dermatitis exfoliativa, Piel seca, Eccema,</u> <u>Eritema nodoso, Hiperhidrosis, Trastorno de las</u> <u>uñas, Petequias, Seborrea</u>
	<u>No conocido</u>	<u>Vasculitis cutánea, erupción farmacológica con</u> <u>eosinofilia y síntomas sistémicos</u> <u>síndrome (DRESS) (ver sección 4.4), Eritema</u>

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 125 mg (REG. ISP N° F-5276/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg (REG. ISP N° F-5277/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg (REG. ISP N° F-5278/15)

		multiforme, Trastorno del cabello, Trastornos de la uña, Reacción de fotosensibilidad, Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis epidérmica tóxica
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>	<u>Poco frecuente</u>	<u>Espasmo muscular, espasmos musculares, debilidad muscular</u>
	<u>No conocido</u>	<u>Disminución de la densidad ósea, dolor óseo, osteopenia, osteoporosis, rabdomiólisis, lupus eritematoso sistémico</u>
<u>Trastornos endocrinos</u>	<u>No Conocido</u>	<u>Hiperandrogenismo¹¹, hipotiroidismo, secreción inapropiada de hormona antidiurética</u>
<u>Trastornos metabólicos y nutricionales</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Disminución del apetito, aumento del apetito</u>
	<u>Poco frecuente</u>	<u>Hipercalemia, hipernatremia, hipoglucemia, hiponatremia, hipoproteinemia</u>
	<u>No conocido</u>	<u>Deficiencia de Biotina, Dislipidemia, Hiperamonemia, Resistencia a la Insulina, Obesidad</u>
<u>Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos)</u>	<u>Poco frecuente</u>	<u>Hemangioma de la piel</u>
	<u>No conocido</u>	<u>Síndrome mielodisplásico</u>
<u>Trastornos vasculares</u>	<u>Poco frecuente</u>	<u>Hipotensión ortostática, palidez, trastorno vascular periférico, vasodilatación</u>
<u>Desórdenes generales y condiciones administrativas del sitio</u>	<u>Muy Frecuente</u>	<u>Astenia</u>
	<u>Frecuente</u>	<u>Alteración de la marcha, edema periférico</u>
	<u>Poco frecuente</u>	<u>Dolor en el pecho, escalofríos, edema facial, inflamación del sitio de inyección¹³, dolor en el sitio de inyección¹³, reacción en el sitio de inyección¹³, pirexia</u>
	<u>No conocido</u>	<u>Hipotermia</u>
<u>Trastornos hepatobiliares</u>	<u>No conocido</u>	<u>Hepatotoxicidad</u>
<u>Sistema reproductivo y trastornos mamarios</u>	<u>Poco frecuente</u>	<u>Amenorrea, Dismenorrea, Disfunción eréctil, Menorragia, Desorden menstrual, Metrorragia, hemorragia vaginal</u>
	<u>No conocido</u>	<u>Aumento de senos, galactorrea, infertilidad masculina¹², menstruación irregular, ovarios poliquísticos</u>
<u>Desórdenes psiquiátricos</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Sueños anormales, Labilidad afectiva, Estado de confusión, Depresión, Insomnio, Nerviosismo, Pensamiento anormal</u>
	<u>Poco frecuente</u>	<u>Agitación, Ansiedad, Apatía, Catatonía, Delirio, Estado de ánimo eufórico, Alucinación, Hostilidad, Trastorno de la personalidad</u>
	<u>No conocido</u>	<u>Comportamiento anormal, Agresión, Angustia emocional, Trastorno de aprendizaje, Trastorno psicótico</u>

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 125 mg (REG. ISP Nº F-5276/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg (REG. ISP Nº F-5277/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg (REG. ISP Nº F-5278/15)

Trastornos cardíacos	Poco frecuente	Bradicardia, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca congestiva, taquicardia
Trastornos oculares	Frecuente	Ambliopía, Diplopía
	Poco frecuente	Cromatopsia, Ojo seco, Trastorno ocular, Dolor ocular, Trastorno de lagrimeo, Miosis, Fotofobia, Discapacidad visual
Trastornos del sistema inmunitario	No conocido	Reacción anafiláctica, Hipersensibilidad
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Infección
	Poco frecuente	Bronquitis, Forúnculo, Gastroenteritis, Herpes simple, Influenza, Rinitis, Sinusitis
	No conocido	Otitis media, neumonía, infección del tracto urinario
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento	Frecuente	Lesión

1. Puede reflejar potencialmente hepatotoxicidad seria (ver sección 4.4)
2. Se ha desarrollado encefalopatía con o sin fiebre poco después de iniciada la monoterapia, sin evidencia de disfunción hepática o niveles plasmáticos de valproato inadecuadamente altos. Aunque la recuperación se ha descrito después de la retirada del fármaco, se han producido muertes en pacientes con encefalopatía hiperamonémica, en particular en pacientes con trastornos subyacentes del ciclo de la urea (ver sección 4.4). También se observó encefalopatía en ausencia de niveles elevados de amoníaco
3. Aquí, considerar convulsión agravada y referencia a la sección 4.4
4. Reversible e irreversible. La atrofia cerebral observada en niños expuestos a valproato en el útero condujo a diversas formas de eventos neurológicos, incluidos retrasos en el desarrollo y deterioro psicomotor (ver sección 4.4)
5. Se observó en pacientes que recibieron valproato solo, pero se presentan con mayor frecuencia en pacientes que reciben terapia de combinación. La sedación generalmente disminuye con la reducción de otros medicamentos antiepilépticos.
6. ya sea reversible o irreversible
7. Estos efectos suelen ser transitorios y rara vez requieren la interrupción del tratamiento
8. incluye pancreatitis aguda incluyendo muertes
9. ocurre principalmente en niños
10. reversibles
11. con eventos de hirsutismo, virilismo, acné, Alopecia de patrón masculino, aumento de andrógenos.
12. incluyendo azoospermia, análisis de semen anormal, disminución del conteo de espermatozoides, morfología anormal de espermios, aspermia y disminuir la motilidad de los espermatozoides
13. ADRs específico para valproato inyectable

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 125 mg (REG. ISP N° F-5276/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg (REG. ISP N° F-5277/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg (REG. ISP N° F-5278/15)

Los siguientes eventos adversos adicionales fueron reportados por más de 1% pero no más de 5% de los 89 pacientes tratados con divalproato de sodio en estudios clínicos controlados:

Cuerpo como un Todo: Dolor de pecho, escalofríos, escalofríos y fiebre, quiste, fiebre, infección, dolor de cuello, rigidez del cuello.

Sistema Cardiovascular: hipertensión, hipotensión, palpitaciones, hipotensión postural, taquicardia, vasodilatación.

Sistema Digestivo: Anorexia, incontinencia fecal, flatulencia, gastroenteritis, glositis, absceso periodontal.

Sistema Hemático y Linfático: Equimosis.

Trastornos Metabólicos y Nutricionales: edema, edema periférico.

Sistema Músculo-esquelético: Artralgia, artrosis, calambres de la pierna, espasmo muscular.

Sistema Nervioso: Sueños anormales, marcha anormal, agitación, ataxia, reacción catatónica, confusión, depresión, diplopía, disartria, alucinaciones, hipertonia, hipokinesia, insomnio, parestesia, reflejos aumentados, diskinesia tardía, pensamiento anormal, vértigo.

Sistema Respiratorio: disnea, rinitis.

Piel y Fanéreas: alopecia, lupus eritematoso discóide, piel seca, furunculosis, rash maculo papular, seborrea.

Sentidos Especiales: ambliopía, conjuntivitis, sordera, ojos secos, dolor de oído, dolor de ojo, tinnitus.

Sistema Urogenital: dismenorrea, disuria, incontinencia urinaria.

Migraña

Basado en dos estudios clínicos controlados con placebo y su extensión a largo plazo, el divalproato de sodio fue generalmente bien tolerado con la mayoría de los eventos adversos clasificados como leves a moderados en severidad. De los 202 pacientes expuestos al divalproato de sodio en los estudios controlados con placebo, 17% discontinuaron por intolerancia. Esto se compara a una tasa de 5% para los 81 pacientes con placebo. Incluyendo la extensión del estudio a largo plazo, los eventos adversos reportados como razón primaria para discontinuación por $\geq 1\%$ de 248 pacientes tratados con divalproato de sodio fueron alopecia (8%), náuseas y/o vómitos (5%), aumento de peso (2%), temblor (2%), somnolencia (1%), SGOT y/o SGPT elevados (1%), y depresión (1%).

La tabla 2 incluye aquellos eventos adversos reportados para pacientes en los estudios placebo controlados donde la tasa de incidencia en el grupo tratado con divalproato de sodio fue mayor de 5% y fue mayor que para los pacientes con placebo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 125 mg (REG. ISP Nº F-5276/15)
VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg (REG. ISP Nº F-5277/15)
VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg (REG. ISP Nº F-5278/15)

Tabla 2		
Eventos Adversos Reportados por > 5% de Pacientes Tratados con Divalproato de Sodio durante Estudios de Migraña Controlados con Placebo con una Incidencia Mayor que los Pacientes que Tomaban Placebo ¹		
Evento Adverso / 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%
Vértigos	12%	6%
Temblor	9%	0%
Otros		
Aumento de peso	8%	2%
Dolor de espalda	8%	6%
Alopecia	7%	1%

¹ Los siguientes eventos adversos ocurrieron en al menos 5% de los pacientes tratados con divalproato de sodio y en igual o mayor incidencia para placebo que para divalproato: dolor (inespecífico), infección, síndrome gripal y faringitis.

Los siguientes eventos adversos fueron reportados en más

de 1% pero no más de 5% de los 202 pacientes tratados con divalproato de sodio en estudios clínicos controlados:

- Cuerpo como un Todo: Dolor en el pecho, escalofríos, edema facial, fiebre y malestar
- Sistema Cardiovascular: Vasodilatación.
- Sistema Digestivo: Anorexia, constipación, boca seca, flatulencia, trastornos gastrointestinales (inespecíficos) y estomatitis
- Sistema Hemático y Linfático: Equimosis.
- Trastornos Metabólicos y Nutricionales: Edema periférico, aumento del SGOT, aumento del SGPT.
- Sistema Músculo-esquelético: Calambres de las piernas y mialgias.
- Sistema Nervioso: Sueños anormales, amnesia, confusión, depresión, labilidad emocional, insomnio, nerviosismo, parestesias, trastornos del habla, pensamiento anormal, vértigo.
- Sistema Respiratorio: Aumento de la tos, disnea, rinitis y sinusitis
- Piel y Accesorios: Prurito, rash.
- Sentidos Especiales: Conjuntivitis, trastornos auditivos, perversión del gusto, tinitus.
- Sistema Urogenital: Cistitis, metrorragia, hemorragia vaginal.

Epilepsia

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 125 mg (REG. ISP N° F-5276/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg (REG. ISP N° F-5277/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg (REG. ISP N° F-5278/15)

Crisis Parciales Complejas (CPC)

~~Basado en un estudio controlado con placebo de terapia adyuvante para el tratamiento de crisis parciales complejas, el divalproato de sodio fue generalmente bien tolerado siendo la mayoría de los eventos adversos evaluados como leves a moderados en severidad. La intolerancia fue la razón principal para discontinuación en los pacientes tratados con divalproato de sodio (6%) comparado con 1% de los pacientes tratados con placebo.~~

~~La Tabla 3 lista los eventos adversos tratamientos emergentes que fueron reportados por $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con divalproato de sodio y para los cuales la incidencia fue mayor que en el grupo placebo, en el estudio controlado con placebo de terapia adyuvante para el tratamiento de crisis parciales complejas. Puesto que los pacientes también fueron tratados con otras drogas antiepilépticas, no es posible, en la mayoría de los casos, determinar si los siguientes eventos adversos pueden ser adscritos a divalproato de sodio solo, o a la combinación de divalproato de sodio y otras drogas antiepilépticas.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 125 mg (REG. ISP N° F-5276/15)
VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg (REG. ISP N° F-5277/15)
VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg (REG. ISP N° F-5278/15)

Tabla 3 Eventos Adversos Reportados por ≥ 5% de los Pacientes Tratados con Divalproato de Sodio durante el Estudio Controlado con Placebo de Terapia Adyuvante para Crisis Parciales Complejas		
Sistema Corporal/Evento Adverso	Divalproato de Sodio (%) (n=77)	Placebo (%) (n=70)
Cuerpo como un Todo		
Cefalea	34	21
Astenia	27	7
Fiebre	6	4
Sistema Gastrointestinal		
Náuseas	48	14
Vómitos	27	7
Dolor abdominal	23	6
Diarrea	13	6
Anorexia	12	0
Dispepsia	8	4
Constipación	5	4
Sistema Nervioso		
Somnolencia	27	11
Temblor	25	6
Mareos	25	13
Diplopia	16	9
Ambliopía/Visión Borrosa	12	9
Ataxia	8	4
Nistagmus	8	4
Labilidad emocional	6	4
Pensamiento anormal	6	0
Amnesia	5	4
Sistema Respiratorio		
Síndrome gripal	12	9
Infección	12	6
Bronquitis	6	4
Rinitis	6	4
Otros		
Alopecia	6	4
Pérdida de peso	6	0

oato de sodio de dosis alta, y para los cuales la incidencia fue superior que en el grupo de dosis baja, en un estudio controlado de monoterapia con divalproato de sodio en el tratamiento de crisis parciales complejas. Dado que los pacientes estaban siendo retirados de otra droga antiépiléptica durante la primera parte del estudio, no es posible, en muchos casos, determinar si los siguientes eventos adversos pueden ser adscritos a divalproato de sodio solo, o a la combinación de divalproato de sodio y otras drogas antiépilépticas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 125 mg (REG. ISP N° F-5276/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg (REG. ISP N° F-5277/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg (REG. ISP N° F-5278/15)

Tabla 4
Eventos Adversos Reportados por $\geq 5\%$ de los Pacientes en el Grupo de Dosis Alta en el Estudio Controlado de Monoterapia con Divalproato de Sodio para Crisis Parciales Complejas

Sistema Corporal/Evento Adverso	Dosis alta (%) (n=131)	Dosis baja (%) (n=134)
Cuerpo como un Todo		
Astenia	21	40
Sistema Digestivo		
Náuseas	34	26
Diarrea	23	19
Vómitos	23	15
Dolor abdominal	12	9
Anorexia	11	4
Dispepsia	11	10
Sistema Hemático/Linfático		
Trombocitopenia	24	4
Equimosis	5	4
Metabólico/Nutricional		
Aumento de peso	9	4
Edema periférico	8	3
Sistema Nervioso		
Tembor	57	19
Somnolencia	30	18
Mareos	18	13
Insomnio	15	9
Nerviosismo	11	7
Amnesia	7	4
Nistagmo	7	1
Depresión	5	4
Sistema Respiratorio		
Infección	20	13
Faringitis	8	2
Disnea	5	1
Piel y Apéndices		
Alopecia	24	13
Sentidos Especiales		
Amблиopia/Visión borrosa	8	4
Tinnitus	7	1

(1) Cefalea fue el único evento adverso que ocurrió en $\geq 5\%$ de los pacientes en el grupo de dosis alta y en una incidencia equivalente o superior en el grupo de dosis baja

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 125 mg (REG. ISP N° F-5276/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg (REG. ISP N° F-5277/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg (REG. ISP N° F-5278/15)

Los siguientes eventos adversos adicionales fueron reportados por más de 1% pero menos del 5% de los 358 pacientes tratados con divalproato de sodio en los estudios controlados de crisis parciales complejas:

Cuerpo como un Todo: Lumbago, dolor en el pecho, malestar.

Sistema Cardiovascular: Taquicardia, hipertensión, palpitaciones.

Sistema Digestivo: Aumento del apetito, flatulencia, hematemesis, eructos, pancreatitis, absceso periodontal.

Sistema Hemático y Linfático: Petequias.

Trastornos Metabólicos y Nutricionales: elevación del SGOT, elevación del SGPT.

Sistema Músculo-esquelético: Mialgia, espasmo muscular, artralgia, calambres en las piernas, miastenia.

Sistema Nervioso: Ansiedad, confusión, marcha anormal, parestesias, hipertonía, incoordinación, sueños anormales, trastornos de la personalidad.

Sistema Respiratorio: Sinusitis, incremento en la tos, neumonía, epistaxis.

Piel y Apéndices: Rush, prurito, piel seca.

Sentidos Especiales: Perversión del gusto, visión anormal, sordera, otitis media.

Sistema Urogenital: Incontinencia urinaria, vaginitis, dismenorrea, amenorrea, frecuencia de la micción.

Otras poblaciones de pacientes

Los eventos adversos que se han reportado, se listan a continuación por sistema corporal con todas las presentaciones de dosis de valproato de los estudios en epilepsia, reportes espontáneos, y otras fuentes:

Gastrointestinal

Los efectos adversos más comúnmente reportados al inicio de la terapia son náuseas, vómitos e indigestión. Estos efectos son generalmente transitorios y raramente requieren discontinuación de la terapia. Se han reportado diarrea, calambres abdominales, constipación y alteraciones gingivales (principalmente hiperplasia gingival). También se ha reportado tanto anorexia con cierta pérdida de peso como incremento en el apetito con aumento de peso. La administración de comprimidos con recubrimiento entérico de divalproato de sodio puede resultar en la reducción de los efectos colaterales gastrointestinales en algunos pacientes.

Obesidad ha sido también reportada en raros casos en el marco de la experiencia post-comercialización.

Efectos sobre el SNC

Se han observado efectos sedantes en pacientes que reciben valproato solo, pero esto sucede con mayor frecuencia en los pacientes que reciben terapia combinada. La sedación generalmente remite con la reducción de otros medicamentos antiepilépticos. Temblor (puede ser dosis-relacionado), alucinaciones, ataxia, cefalea, nistagmo, diplopia, asterixis, "manchas ante los ojos", disartria, mareos, confusión, hiperestesia, vértigo, falta de coordinación, alteraciones de la memoria, trastornos cognitivos y parkinsonismo han sido reportados con el uso de valproato. Casos raros de coma se han presentado en pacientes que reciben valproato solo o en conjunto con fenobarbital. En casos raros, se ha desarrollado encefalopatía con o sin fiebre poco después de la introducción de monoterapia con valproato sin evidencia de disfunción hepática o niveles inadecuadamente altos de valproato plasmático. Aunque se ha informado de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 125 mg (REG. ISP N° F-5276/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg (REG. ISP N° F-5277/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg (REG. ISP N° F-5278/15)

recuperación después del retiro de la droga, han existido casos fatales en pacientes con encefalopatía hiperamonémica, particularmente en pacientes con trastornos del ciclo de la urea subyacentes. (ver sección 4.4 *Trastornos del Ciclo de la Urea e Hiperamonemia y Encefalopatía asociada al Uso Concomitante de Topiramato e Hiperamonemia*). Convulsiones agravadas (frecuencia: poco frecuentes) también han sido reportados en pacientes con epilepsia y tratados con monoterapia con valproato.

Existen reportes de post comercialización de atrofia cerebral y cerebelosa reversible e irreversible asociada temporalmente al uso de valproato; en algunos casos los pacientes se recuperaron con secuelas permanentes (ver sección 4.4). La atrofia cerebral observada en niños expuestos *in utero* a valproato condujo a variadas formas de eventos neurológicos, incluyendo retraso del desarrollo y trastornos psicomotores. Malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo han sido también reportados (ver sección 4.4).

Dermatológicos

Caída transitoria del cabello, alteraciones del cabello (textura anormal, cambios de color y crecimiento anormal del pelo), rash cutáneo, fotosensibilidad, prurito generalizado, eritema multiforme, y síndrome de Steven Johnson. Se han reportado casos raros de necrosis epidérmica tóxica incluyendo un caso fatal de un lactante de seis meses de edad que recibió valproato y numerosos otros medicamentos concomitantes. Un caso adicional de necrosis epidérmica tóxica que resultó en muerte fue reportado en un paciente de 35 años de edad con SIDA que recibía numerosos medicamentos concomitantes y con una historia de múltiples reacciones cutáneas a drogas. Se han reportado reacciones cutáneas serias con la administración concomitante de lamotrigina y valproato (ver sección 4.5 *Lamotrigina*).

Desórdenes de las uñas y el lecho ungueal han sido también reportados en el marco de la experiencia de post comercialización.

Psiquiátrico

Alteración emocional, depresión, psicosis, agresión, hiperactividad psicomotora, hostilidad, agitación, alteración de la atención, comportamiento anormal, trastorno de aprendizaje y deterioro del comportamiento.

Músculo esquelético**Debilidad**

Se han recibido reportes de disminución de la masa ósea, llevando potencialmente a osteoporosis y osteopenia, durante la terapia a largo plazo con medicamentos anticonvulsivantes, incluyendo valproato. Algunos estudios han indicado que el suplemento de calcio y de vitamina D puede ser beneficioso para los pacientes que están en terapia crónica con valproato.

Hematológico

Trombocitopenia e inhibición de la fase secundaria de la agregación plaquetaria se pueden reflejar en tiempos de sangrado alterados, petequias, moretones, formación de hematomas, epistaxis y hemorragia (ver sección 4.4 y sección 4.5 *Warfarina*).

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 125 mg (REG. ISP N° F-5276/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg (REG. ISP N° F-5277/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg (REG. ISP N° F-5278/15)

Linfocitosis relativa, macrocitosis, hipofibrinogenemia, leucopenia, eosinofilia, anemia incluyendo macrocítica con o sin deficiencia de folato, supresión de la médula ósea, pancitopenia, anemia aplásica, agranulocitosis y porfiria intermitente aguda.

Hepático

Elevaciones menores de transaminasas (Ej. SGOT y SGPT) y LDH son frecuentes y parecen ser dosis relacionadas. Ocasionalmente, los resultados de las pruebas de laboratorio también pueden incluir elevaciones en la bilirrubina sérica y cambios anormales en otros tests de función hepática. Estos resultados pueden reflejar hepatotoxicidad potencialmente seria (ver sección 4.4 - Hepatotoxicidad).

Endocrinológico

Menstruaciones irregulares, amenorrea secundaria, agrandamiento de las mamas, galactorrea, e inflamación de la glándula parótida, hiperandrogenismo (hirsutismo, virilización, acné, alopecia androgénica y/o aumento de los andrógenos). Test anormales de función tiroidea, incluyendo hipotiroidismo (ver sección 4.4 - General). Han existido raros reportes espontáneos de enfermedad de ovario poliquístico. No se ha establecido una relación de causa y efecto.

Pancreático

Pancreatitis aguda incluyendo casos fatales (ver sección 4.4 - Pancreatitis).

Metabólico

Hiperamonemia (ver sección 4.4 - Hiperamonemia), hiponatremia, y secreción inadecuada de ADH.

Han existido raros reportes de síndrome de Fanconi presentándose primordialmente en niños. Se han reportado menores concentraciones de carnitina aunque se desconoce su relevancia clínica.

Se ha presentado hiperglicinemia (concentración elevada de la glicina plasmática) y ésta estuvo asociada con un resultado fatal en un paciente con hiperglicinemia no cetónica preexistente. Resistencia a la insulina y dislipidemia han sido también reportados en el marco de la experiencia post-comercialización.

Genitourinario

Enuresis, insuficiencia renal, nefritis tubulointersticial e infección al tracto urinario.

Reproductivo

La infertilidad masculina incluyendo azoospermia, análisis de semen anormal, disminución del recuento de espermatozoides, morfología anormal de espermatozoides, aspermia y disminución de la motilidad han sido reportadas.

Sentidos especiales

Se han reportado pérdida de la audición, ya sea reversible o irreversible; sin embargo, no se ha establecido una relación de causa y efecto. También se ha reportado dolor de oídos.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 125 mg (REG. ISP N° F-5276/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg (REG. ISP N° F-5277/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg (REG. ISP N° F-5278/15)

Síndrome miedisplásico

Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos

Derrame pleural

Otros

~~Reacción alérgica, anafilaxis, edema de las extremidades, lupus eritematoso, rabdomiolisis, déficit de biotina/déficit de biotinidasa, dolor óseo, aumento de la tos, neumonía, otitis media, bradicardia, vasculitis cutánea, fiebre e hipotermia.~~

La notificación de sospecha de reacciones adversas

El reporte de sospecha de reacciones adversas después de la autorización de un producto farmacéutico es importante. Esto permite continuar monitoreando el balance riesgo/beneficio de un producto farmacéutico. Profesionales de la salud son llamados a reportar cualquier sospecha de reacciones adversas por medio del sistema nacional de reporte.

4.9 Sobredosificación

La sobredosificación con valproato puede resultar en somnolencia, bloqueo cardíaco, hipotensión y shock circulatorio y coma profundo. Se han reportado fatalidades; sin embargo, los pacientes se han recuperado de niveles de valproato tan altos como 2,120 mcg/mL.

El contenido de sodio presente en las formulaciones de valproato puede llevar a hipernatremia cuando se toma una sobredosis.

En situaciones de sobredosificación, la fracción de droga no unida a proteínas es alta y la hemodiálisis o hemodiálisis seguidas más hemoperfusión puede resultar en una significativa remoción de la droga. El beneficio del lavado gástrico o emesis puede variar con el tiempo desde la ingestión. Se deberán aplicar medidas generales de soporte con especial atención al mantenimiento de un adecuado débito urinario.

Se ha reportado que la naloxona revierte los efectos depresores del SNC de la sobredosificación con valproato. Dado que naloxona también puede, en teoría, revertir los efectos antiepilépticos de valproato, deberá ser utilizado con cautela en pacientes con epilepsia.

5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Drogas anticonvulsivantes y estabilizadores del ánimo
Código ATC: N03AG01

El divalproato de sodio es un compuesto estable combinado que incluye valproato de sodio y ácido valproico en una relación 1:1 molar y formado durante la neutralización parcial de ácido

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 125 mg (REG. ISP N° F-5276/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg (REG. ISP N° F-5277/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg (REG. ISP N° F-5278/15)

valproico con 0.5 equivalentes de hidróxido de sodio. El divalproato de sodio es designado químicamente como bis (2- propilpentanoato) ácido de sodio. El divalproato de sodio tiene un peso molecular de 310,41 y se presenta como un polvo blanco con un olor característico. Su fórmula empírica es $C_{16}H_{31}NaO_4$.

Mecanismo de acción y propiedades farmacodinámicas

El divalproato de sodio se disocia a ion valproato en el tracto gastrointestinal. Los mecanismos por los cuales el valproato ejerce sus efectos terapéuticos no se han establecido. Se ha sugerido que su actividad en la epilepsia está relacionada con el aumento de las concentraciones cerebrales de ácido gamma-aminobutírico (GABA).

Descripción de estudios clínicos**Epilepsia****Crisis Parciales Complejas (CPC)**

Los estudios descritos en la siguiente sección fueron realizados utilizando divalproato de sodio en comprimidos.

La eficacia de divalproato de sodio para reducir la incidencia de crisis parciales complejas (CPC) que ocurren en forma aislada o en asociación con otros tipos de crisis se estableció en dos estudios controlados.

En un estudio multicéntrico, controlado con placebo, que utilizó un diseño aditivo (terapia adyuvante), 144 pacientes que continuaron experimentando ocho o más crisis parciales complejas (CPC) por ocho semanas durante un período de ocho semanas de monoterapia con dosis de ya sea carbamazepina o fenitoína suficientes para asegurar concentraciones plasmáticas dentro del "rango terapéutico" fueron randomizados para recibir, además de su droga antiepiléptica original (AED), ya sea divalproato de sodio o placebo. Los pacientes randomizados fueron seguidos por un total de 16 semanas. La tabla 11 presenta los hallazgos.

Tabla 11 Estudio Terapia Adyuvante Incidencia Media de CPC durante 8 semanas			
Terapia Aditiva	Número de Pacientes	Incidencia Basal	Incidencia Experimental
Divalproato de Sodio	75	16.0	8.9*
Placebo	69	14.5	11.5
* Reducción desde el estado basal significativa y estadísticamente mayor para divalproato de sodio que para placebo con nivel $p \leq 0.05$.			

La Figura 1 presenta la proporción de pacientes (eje X) cuyo porcentaje de reducción desde el estado basal en las tasas de crisis parciales complejas fue al menos tan grande como la indicada en el eje Y en el estudio de terapia adyuvante. Un porcentaje de reducción positivo indica una mejoría (es decir, una disminución en la frecuencia de crisis), mientras que un porcentaje de reducción negativo indica un empeoramiento. Por lo tanto, en una imagen de este tipo, la curva para un tratamiento efectivo está desviada hacia la izquierda de la curva para placebo. Esta

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

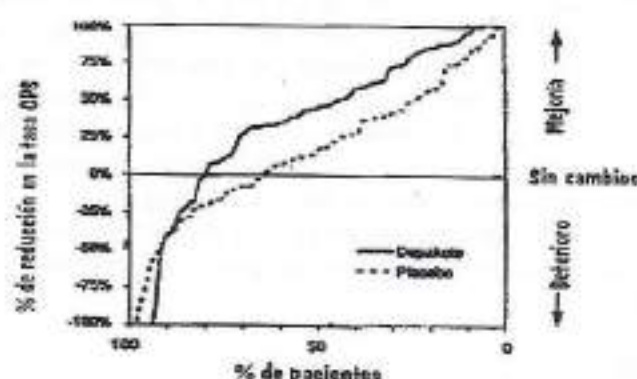
VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 125 mg (REG. ISP N° F-5276/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg (REG. ISP N° F-5277/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg (REG. ISP N° F-5278/15)

figura muestra que la proporción de pacientes que lograron algún nivel específico de mejoría fue consistentemente mayor para divalproato de sodio que para placebo. Por ejemplo, 45% de los pacientes tratados con divalproato de sodio tuvo una reducción $\geq 50\%$ en la tasa de crisis parciales complejas comparado con 23% de los pacientes tratados con placebo

Figura 1



El segundo estudio evaluó la capacidad de divalproato de sodio para reducir la incidencia de crisis parciales complejas (CPC) al ser administrado como droga antiepiléptica (AED) única. El estudio comparó la incidencia de CPC entre los pacientes randomizados ya sea a un brazo de tratamiento con dosis alta o uno con dosis baja. Los pacientes calificaban para ingresar a la fase comparativa randomizada de este estudio sólo si: 1) continuaban experimentando una o más CPC por cuatro semanas durante un período de 8 a 12 semanas de duración de monoterapia con dosis adecuadas de una AED (vale decir, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, o primidona); y 2) habían realizado una transición exitosa a través de un intervalo de dos semanas a divalproato de sodio. Los pacientes que ingresaron a la fase randomizada se les llevó a su dosis objetivo-asignada, retirando gradualmente su AED concomitante, y seguidos por un intervalo de hasta 22 semanas. Sin embargo, menos del 50% de los pacientes randomizados completaron el estudio. En pacientes convertidos a monoterapia con divalproato de sodio, las concentraciones totales medias de valproato durante monoterapia fueron 71 y 123 mcg/mL, en los grupos de dosis baja y dosis alta, respectivamente.

La tabla 12 presenta los hallazgos para todos los pacientes randomizados que tuvieron al menos una evaluación post-randomización.

Tabla 12
Estudio de Monoterapia
Incidencia Media de CPC durante 8 semanas

Tratamiento	Número de Pacientes	Incidencia Basal	Incidencia en la Fase Randomizada
Divalproato de Sodio en Dosis Alta	131	13.2	10.7*
Divalproato de Sodio en Dosis Baja	134	14.2	13.8

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 125 mg (REG. ISP N° F-5276/15)

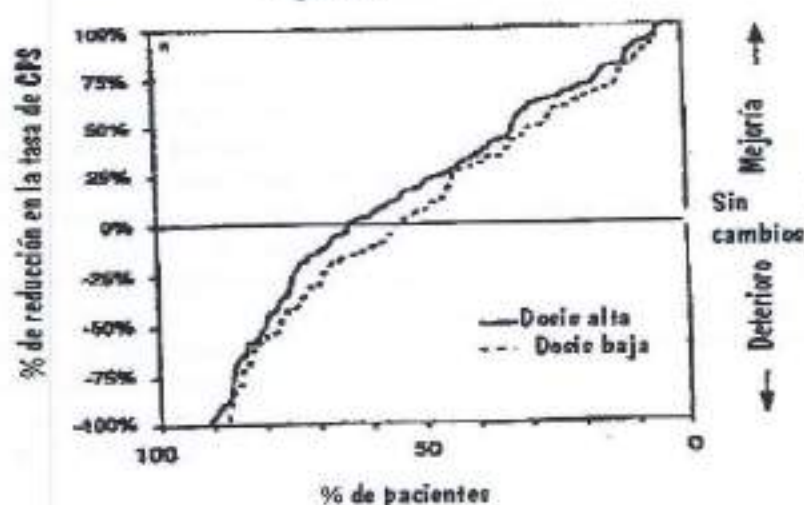
VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg (REG. ISP N° F-5277/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg (REG. ISP N° F-5278/15)

* Reducción desde el estado basal estadística y significativamente mayor para la dosis alta que para la dosis baja con nivel $p < 0.05$

La Figura 2 presenta la proporción de pacientes (eje X) cuya reducción porcentual desde el estado basal en las tasas de crisis parciales complejas fue al menos tan elevada como la indicada en el eje Y en el estudio de monoterapia. Una reducción positiva del porcentaje indica una mejoría (vale decir, una disminución en la frecuencia de crisis), mientras que una reducción negativa del porcentaje indica empeoramiento. Por lo tanto, en una imagen de este tipo, la curva para un tratamiento más efectivo está desviada hacia la izquierda de la curva para un tratamiento menos efectivo. Esta figura muestra que la proporción de pacientes que lograron cualquier nivel dado de reducción fue consistentemente más alta para divalproato de sodio en dosis alta que para divalproato de sodio en dosis baja. Por ejemplo, cuando se cambia desde monoterapia con carbamazepina, fenitoina, fenobarbital o primidona a monoterapia con divalproato de sodio en dosis alta, 63% de los pacientes no experimentaron cambios o una reducción en las tasas de crisis parciales complejas comparado con 54% de los pacientes que recibieron divalproato de sodio en dosis baja.

Figura 2



En un ensayo clínico de divalproato de sodio como monoterapia en pacientes con epilepsia, 34/126 pacientes (27%) recibiendo aproximadamente 50 mg/kg/día en promedio, tenía al menos un valor de plaquetas $\leq 75 \times 10^9 / L$.

Aproximadamente a la mitad de estos pacientes se les suspendió el tratamiento, y el recuento de plaquetas volvió a la normalidad. En los pacientes restantes, el recuento de plaquetas se normalizó con el tratamiento continuo. En este estudio, la probabilidad de trombocitopenia pareció aumentar significativamente a concentraciones totales de valproato ≥ 110 mcg / ml (mujeres) o ≥ 135 mcg / ml (hombres).

En un ensayo doble ciego y multicéntrico de valproato en pacientes de edad avanzada con demencia (la edad media fue de 83 años), las dosis se incrementaron en 125 mg/día a una dosis objetivo de 20 mg/kg/día. Una significativamente mayor proporción de pacientes con valproato

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 125 mg (REG. ISP N° F-5276/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg (REG. ISP N° F-5277/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg (REG. ISP N° F-5278/15)

tenía somnolencia en comparación con el placebo, y aunque no estadísticamente significativo, hubo una mayor proporción de pacientes con deshidratación. Descontinuaciones por somnolencia también fueron significativamente más altas que con placebo. En algunos pacientes con somnolencia (aproximadamente la mitad), hubo una reducción en la ingesta nutricional y en la pérdida de peso. Había una tendencia para los pacientes que experimentaron estos eventos para tener una concentración de albúmina basal más baja, un aclaramiento de valproato más bajo, y un BUN más alto.

Manía

La efectividad de divalproato de sodio en el tratamiento de la manía aguda se demostró en dos estudios de 3 semanas, controlados con placebo, grupo paralelo.

Estudio 1

El primer estudio reclutó pacientes adultos que cumplieran los criterios DSM-III-R para trastorno bipolar y que fueron hospitalizados por manía aguda. Además, tenían una historia de falla para responder a o intolerancia a tratamientos previos con carbonato de litio. El divalproato de sodio se inició en una dosis de 250 mg tres veces al día y se ajustó para alcanzar concentraciones séricas de valproato en un rango de 50 a 100 mcg/mL al día 7. Las dosis medias de divalproato de sodio para los que completaron este estudio fueron 1,118, 1,525, y 2,402 mg/kg/día en los días 7, 14, y 21, respectivamente. Los pacientes se evaluaron de acuerdo al Young Mania Rating Scale (YMRS; rangos de puntaje desde 0 a 60), un Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS-A) ampliado, y la Global Assessment Scale (GAS). Los análisis de los puntajes en el estado basal y el cambio desde el estado basal en el objetivo de la semana 3 (última observación llevada a cabo) fueron los siguientes:

Tabla 13 Estudio 1 Puntaje Total YMRS			
Grupo	Estado Basal ¹	EB a Semana 3 ²	Diferencia ³
Placebo	28.8	+0.2	
Divalproato de sodio	28.5	-9.5	9.7
Puntaje Total BPRS-A			
Grupo	Estado Basal ¹	EB a Semana 3 ²	Diferencia ³
Placebo	76.2	+1.8	
Divalproato de sodio	76.4	-17.0	18.8
Puntaje GAS			
Grupo	Estado Basal ¹	EB a Semana 3 ²	Diferencia ³
Placebo	31.8	0.0	
Divalproato de sodio	30.3	+18.1	18.1
1. Puntaje medio en el estado basal 2. Cambio desde el estado basal a la semana 3 (LOCF) 3. Diferencia en el cambio desde el estado basal al objetivo de la semana 3 (LOCF) entre Divalproato de Sodio y placebo			

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 125 mg (REG. ISP N° F-5276/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg (REG. ISP N° F-5277/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg (REG. ISP N° F-5278/15)

El divalproato de sodio fue estadística y significativamente superior a placebo en las tres mediciones de resultado.

Estudio 2

El segundo estudio reclutó pacientes adultos que cumplieron los Criterios Diagnósticos de Investigación (Research Diagnostic Criteria) para trastorno maniaco y que fueron hospitalizados por manía aguda. Divalproato de sodio se inició en una dosis de 250 mg tres veces al día y se ajustó dentro de un rango de dosis de 750 a 2,500 mg/día para alcanzar concentraciones séricas de valproato en un rango de 40 a 150 mcg/mL. Las dosis medias de divalproato de sodio para los pacientes que completaron este estudio fueron 1,116, 1,683 y 2,006 mg/día en los días 7, 14 y 21, respectivamente.

El estudio 2 también incluyó un grupo con litio para el cual las dosis de litio para quienes completaron el estudio fueron 1,312, 1,869, y 1,984 mg/día en los días 7, 14, y 21, respectivamente. Los pacientes se evaluaron con la Manic Rating Scale (MRS; rangos de puntaje desde 11 a 63), y las medidas de objetivo primario fueron el puntaje MRS total, y los puntajes para 2 subescalas de la MRS, es decir, la Manic Syndrome Scale (MSS) y la Behavior and Ideation Scale (BIS). El análisis de los puntajes del estado basal y el cambio desde el estado basal en el objetivo de la semana 3 (última observación llevada a cabo) fueron los siguientes:

Tabla 14 Estudio 2 Puntaje Total MRS			
Grupo	Estado Basal ¹	EB al Día ^{1,2}	Diferencia ³
Placebo	38.9	-4.4	
Litio	37.9	-10.5	6.1
Divalproato de Sodio	38.1	-9.5	5.1
Puntaje Total MSS			
Grupo	Estado Basal ¹	EB al Día 21 ²	Diferencia ³
Placebo	18.9	-2.5	
Litio	18.5	-6.2	3.7
Divalproato de Sodio	18.9	-6.0	3.5
Puntaje Total BIS			
Grupo	Estado Basal ¹	EB al Día 21 ²	Diferencia ³
Placebo	16.4	-1.4	
Litio	16.0	-3.8	2.4
Divalproato de Sodio	15.7	-3.2	1.8
1. Puntaje medio en el estado basal 2. Cambio desde el estado basal al día 21 (LOCF) 3. Diferencia en el cambio desde el estado basal al objetivo del día 21 (LOCF) entre Divalproato de Sodio y placebo y litio y placebo			

El divalproato de sodio fue estadística y significativamente superior a placebo en las tres mediciones de resultado. Un análisis exploratorio sobre los efectos de la edad y del género sobre el resultado no sugirió ninguna diferencia en la respuesta basados en la edad o género.

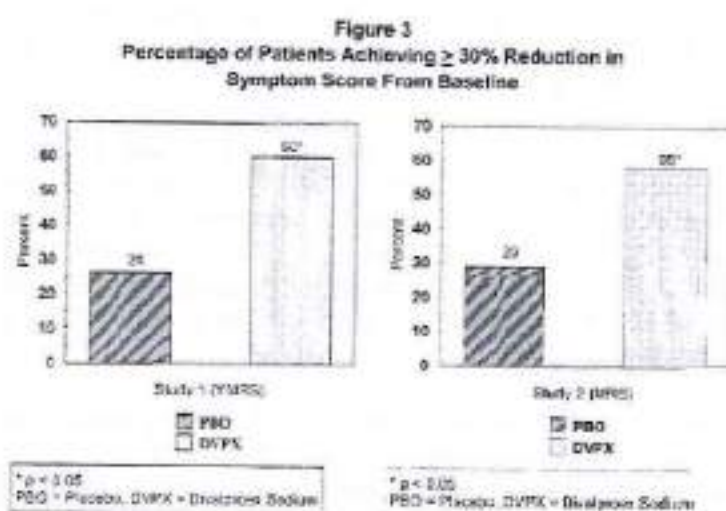
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 125 mg (REG. ISP N° F-5276/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg (REG. ISP N° F-5277/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg (REG. ISP N° F-5278/15)

Una comparación del porcentaje de pacientes que mostraron una reducción $\geq 30\%$ en el puntaje de síntomas desde el estado basal en cada grupo de tratamiento, separados por estudio, se muestra en la Figura 4.

**Fig 4****Migraña**

Los resultados de dos estudios clínicos multicéntricos, randomizados, doble ciego, placebo-controlados establecieron la efectividad de divalproato de sodio en el tratamiento profiláctico de cefalea tipo migraña.

Ambos estudios emplearon diseños esenciales idénticos y reclutaron pacientes con una historia de migraña con o sin aura (de al menos seis meses de duración) que experimentaron al menos dos cefaleas tipo migraña al mes durante los tres meses previos al reclutamiento. Los pacientes con cefaleas tipo cluster se excluyeron. Mujeres en edad fértil se excluyeron totalmente de un estudio, pero se permitieron en el otro si aceptaban usar un método anticonceptivo efectivo.

En cada estudio después de un período basal de 4 semanas, simple ciego con placebo, los pacientes fueron randomizados, bajo condiciones de doble ciego, a divalproato de sodio o placebo para una fase de tratamiento de 12 semanas, que incluía un período de titulación de dosis de 4 semanas, seguido por un período de mantención de 8 semanas. El objetivo del tratamiento se evaluó en base a las tasas de cefalea tipo migraña en cuatro semanas, durante la fase de tratamiento.

En el primer estudio, un total de 107 pacientes (24 hombres, 83 mujeres), en un rango etario desde 26 a 73 años fueron randomizados en una relación 2:1, a divalproato de sodio o placebo. Noventa pacientes completaron el período de mantención de 8 semanas.

La titulación de dosis de la droga, usando comprimidos de 250 mg, fue individualizada a discreción del investigador. Los ajustes fueron guiados por los niveles séricos mínimos de valproato total, reales o supuestos para mantener el estudio ciego. En pacientes con divalproato de sodio, las dosis variaron desde 500 a 2,500 mg al día. Las dosis sobre 500 mg fueron dadas

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 125 mg (REG. ISP Nº F-5276/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg (REG. ISP Nº F-5277/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg (REG. ISP Nº F-5278/15)

en tres dosis divididas (tres veces al día). La dosis media durante la fase de tratamiento fue 1,087 mg/día dando por resultado un nivel medio mínimo de valproato total de 72,5 mcg/mL, con un rango de 31 a 133 mcg/mL.

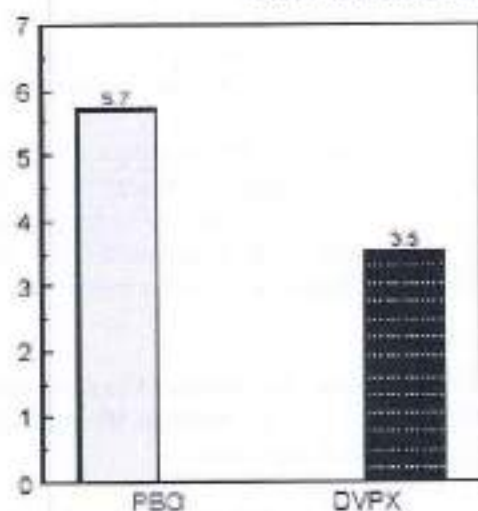
La tasa media de cefalea tipo migraña en cuatro semanas durante la fase de tratamiento fue 5,7 en el grupo placebo comparado con 3,5 en el grupo de divalproato de sodio (ver Figura 5). Estas tasas fueron significativamente diferentes.

En el segundo estudio, un total de 176 pacientes (19 hombres y 157 mujeres), en un rango etario desde 17 a 76 años, fueron randomizados equilibradamente a uno de tres grupos de dosis de divalproato de sodio (500, 1000, ó 1500 mg/día) o placebo. Los tratamientos fueron administrados en dos dosis divididas (dos veces al día). Ciento treinta y siete pacientes completaron el período de mantención de ocho semanas. La eficacia fue determinada por una comparación de la tasa de cefalea tipo migraña en cuatro semanas en el grupo combinado de 1000/1500 mg/día y el grupo placebo.

La dosis inicial fue 250 mg diarios. El régimen se incrementó en 250 mg cada cuatro días (ocho días para el grupo 500 mg/día), hasta alcanzar la dosis randomizada. Los niveles medios mínimos de valproato total durante la fase de tratamiento fueron 39,6, 62,5, y 72,5 mcg/mL en los grupos de divalproato de sodio 500, 1000 y 1500 mg/día, respectivamente.

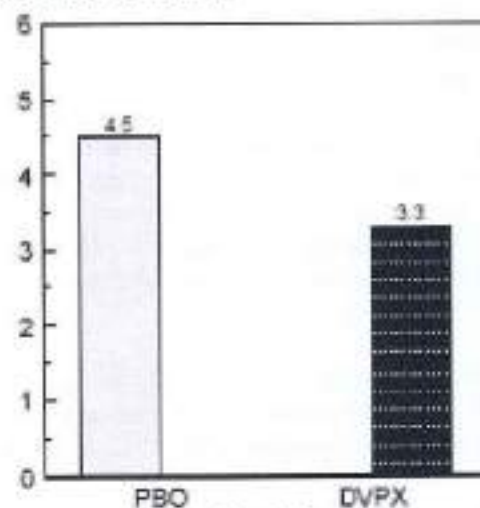
Las tasas medias de cefalea tipo migraña en 4 semanas durante la fase de tratamiento, ajustados por diferencias en las tasas del estado basal, fueron 4,5 en el grupo placebo, comparado con 3,3 en los grupos de divalproato de sodio 500, 1,000, y 1,500 mg/día, respectivamente, basados en resultados de intención de tratar (ver Figura 5). Las tasas de cefalea tipo migraña en el grupo combinado de divalproato de sodio 1000/1500 mg fueron significativamente más bajas que en el grupo placebo.

Tasa Medias de Migraña en 4 Semanas



Study 1

Mean Dose of Divalproex Sodium was 1087 mg/day
PBO = Placebo DVPX = Divalproex Sodium



Study 2

Dose of Divalproex Sodium was 500 or 1000 mg/day
PBO = Placebo DVPX = Divalproex Sodium

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 125 mg (REG. ISP N° F-5276/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg (REG. ISP N° F-5277/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg (REG. ISP N° F-5278/15)

Fig.5

5.2 Propiedades Farmacocinéticas**Absorción/Biodisponibilidad**

Dosis orales equivalentes de productos de divalproato de sodio (Valcote) y cápsulas de ácido valproico (Depakene) liberan cantidades equivalentes de ión valproato sistémicamente. Aunque la tasa de absorción de ión valproato puede variar con la formulación administrada (líquida, sólida, o espolvoreado), las condiciones de uso (por ejemplo, en ayunas o postprandial) y el método de administración (es decir, ya sea que los contenidos de la cápsula sean espolvoreados sobre los alimentos o que se ingiera la cápsula intacta), estas diferencias deben ser de importancia clínica menor bajo condiciones de estado estable inalcanzadas con el uso crónico en el tratamiento de epilepsia. Sin embargo, es posible que las diferencias entre los diferentes productos de valproato en T_{max} y C_{max} pudieran ser importantes al inicio del tratamiento. Por ejemplo, en estudios de dosis única, el efecto de la alimentación tuvo una mayor influencia sobre la tasa de absorción del comprimido (incremento en T_{max} de 4 a 8 horas) que sobre la absorción de las cápsulas sprinkle (incremento en T_{max} de 3.3 a 4.8 horas.)

A pesar que la tasa de absorción desde el tracto gastrointestinal y la fluctuación en las concentraciones plasmáticas de valproato varían con el régimen de dosificación y formulación, es improbable que la eficacia de valproato como un anticonvulsivante de uso crónico se vea afectada. La experiencia utilizando regímenes de dosificación de una vez al día a cuatro veces al día, así como también estudios realizados en modelos de primates epilépticos sometidos a una tasa constante de infusión, indican que la biodisponibilidad sistémica diaria total (extensión de la absorción) es la principal determinante del control de las convulsiones y que las diferencias en las razones de concentraciones plasmáticas máxima a mínima entre las formulaciones de valproato no son consecuentes desde un punto de vista clínico práctico.

(Se desconoce si la tasa de absorción influencia o no la eficacia de valproato como un agente antimaniaco o antimigrañoso.)

La administración conjunta de productos orales de valproato con alimentos y la sustitución entre las diferentes formulaciones de divalproato de sodio y ácido valproico no debe causar problemas clínicos en el manejo de pacientes con epilepsia (ver sección 4.2). No obstante, cualquier cambio en el régimen de administración, o la adición o discontinuación de medicamentos concomitantes normalmente debe estar acompañada por un monitoreo cercano del status clínico y de las concentraciones plasmáticas de valproato.

Distribución**Unión a Proteínas**

La unión a proteínas plasmáticas de valproato es concentración dependiente y la fracción libre aumenta de aproximadamente 10% en 40 mcg/mL a 18,5% en 130 mcg/mL. La unión a proteínas de valproato se reduce en los ancianos, en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas, en pacientes con daño renal, y en la presencia de otras drogas (e.j., aspirina).

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 125 mg (REG. ISP N° F-5276/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg (REG. ISP N° F-5277/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg (REG. ISP N° F-5278/15)

Inversamente, el valproato puede desplazar ciertas drogas de su unión a proteínas (e.j., fenitoína, carbamazepina, warfarina, y tolbutamida) (ver sección 4.5 para información más detallada sobre las interacciones farmacocinéticas del valproato con otras drogas).

Distribución en el SNC

Las concentraciones de valproato en el líquido cefalorraquídeo (LCR) se aproximan a las concentraciones libres en el plasma (cerca del 10% de concentración total).

Transferencia placentaria (ver sección 4.6)

El valproato cruza la barrera placentaria en especies animales y en humanos:

- En especies animales, el valproato cruza la placenta, en un grado similar al de los humanos.
- En humanos, varias publicaciones evaluaron la concentración de valproato en el cordón umbilical de los recién nacidos en el momento del parto. La concentración sérica de valproato en el cordón umbilical representa que, en los fetos, fue similar o ligeramente superior a la de las madres.

Metabolismo

El valproato se metaboliza casi enteramente por el hígado. En pacientes adultos con monoterapia, 30 a 50% de una dosis administrada aparece en la orina como glucurónido conjugado. La β -oxidación mitocondrial es la otra vía metabólica importante, involucrando comúnmente a más del 40% de la dosis. Generalmente, menos de 15 a 20% de la dosis es eliminada por otros mecanismos oxidativos. Menos del 3% de una dosis administrada se excreta sin cambios en la orina.

La relación entre la dosis y la concentración total de valproato es no lineal, la concentración no aumenta proporcionalmente con la dosis, sino que aumenta en una extensión menor debido a la unión a proteínas plasmáticas saturables. La cinética de la droga libre es lineal.

Eliminación

El clearance plasmático medio y el volumen de distribución del valproato total son 0,56 L/hr/1.73 m² y 11 L/1.73 m², respectivamente. El clearance plasmático medio y el volumen de distribución para el valproato libre son de 4,6 L/hr/1.73 m² y 92 L/1.73 m². La vida media terminal media para la monoterapia con valproato varió entre 9 y 16 horas después de la administración de dosis orales de 250 a 1000 mg.

Los estimados citados aplican principalmente a pacientes que no están recibiendo drogas que afectan los sistemas hepáticos de metabolización enzimática. Por ejemplo, los pacientes que están recibiendo drogas antiepilépticas inductoras de enzimas (carbamazepina, fenitoína, y fenobarbital) eliminarán más rápidamente el valproato. Debido a estos cambios en el clearance de valproato, se debe intensificar el monitoreo de las concentraciones del antiepiléptico cada vez que se introducen o retiran antiepilépticos concomitantes.

Poblaciones especiales**Recién nacidos**

Los niños dentro de los primeros dos meses de vida tienen una capacidad notoriamente reducida para eliminar valproato en comparación con los niños de mayor edad y los adultos. Esto es

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Página 50 de 53

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 125 mg (REG. ISP N° F-5276/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg (REG. ISP N° F-5277/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg (REG. ISP N° F-5278/15)

resultado de un menor clearance (quizás debido a un retardo en el desarrollo de la glucuronosiltransferasa y otros sistemas enzimáticos involucrados en la eliminación de valproato) así como también un mayor volumen de distribución (debido en parte a una menor unión a proteínas plasmáticas). Por ejemplo, en un estudio, la vida media en niños menores de diez días de edad varió de 10 a 67 horas en comparación con un rango de 7 a 13 horas en niños mayores a los dos meses.

Ancianos

La capacidad de los pacientes ancianos (rango de edad: 68 a 89 años) para eliminar valproato ha mostrado ser reducida en comparación con los adultos más jóvenes (rango de edad: 22 a 26). El clearance intrínseco se reduce en 39%; la fracción libre de valproato se aumenta en 44%. Por consiguiente, la dosis inicial se debe reducir en los ancianos (ver sección 4.2).

Niños

Los pacientes pediátricos (vale decir, entre los tres meses y diez años de edad) tienen clearances 50% más altos expresados sobre el peso (es decir, mL/min/kg) en comparación con adultos. Sobre los diez años de edad, los niños tienen parámetros farmacocinéticos que se aproximan a aquellos de los adultos.

Género

No se han observado diferencias en el clearance libre ajustado por área de superficie corporal entre sujetos masculinos y femeninos (4.8 ± 0.17 y 4.7 ± 0.07 L/hr por 1.73 m^2 , respectivamente).

Origen étnico

No se han estudiado los efectos del origen étnico sobre la cinética de valproato.

Enfermedad renal

Se ha reportado una leve reducción (27%) en el clearance de valproato libre en pacientes con insuficiencia renal (clearance de creatinina < 10 mL/minuto); sin embargo, la hemodiálisis típicamente reduce las concentraciones de valproato en alrededor de 20%. Por lo tanto, no parece ser necesario efectuar ajustes de dosificación en pacientes con insuficiencia renal. La unión a proteínas en estos pacientes se reduce substancialmente; por lo tanto, el monitoreo de las concentraciones totales puede llevar a error.

Enfermedad hepática

Ver sección 4.3 y sección 4.4 - Hepatotoxicidad.

La enfermedad hepática deteriora la capacidad para eliminar valproato. En un estudio, el clearance de valproato libre se redujo en 50% en siete pacientes con cirrosis y en 16% en cuatro pacientes con hepatitis aguda, comparado con seis sujetos sanos. En ese estudio, la vida media de valproato se incrementó desde 12 a 18 horas. La enfermedad hepática también se asocia con concentraciones disminuidas de albúmina y mayores fracciones libres (incremento de 2 a 2.6 veces) de valproato. Por consiguiente, el monitoreo de las concentraciones totales puede llevar a error dado que las concentraciones libres pueden estar substancialmente elevadas en pacientes con enfermedad hepática mientras que las concentraciones totales pueden parecer normales.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 125 mg (REG. ISP N° F-5276/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg (REG. ISP N° F-5277/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg (REG. ISP N° F-5278/15)

Niveles Plasmáticos y Efecto Clínico

La relación entre concentración plasmática y respuesta clínica no está bien documentada. Un factor contribuyente es la unión a proteínas no lineal, concentración-dependiente de valproato que afecta el clearance de la droga. Por lo tanto, el monitoreo de valproato sérico total no puede entregar un índice confiable de las especies bioactivas de valproato.

Por ejemplo, dado que la unión de valproato a las proteínas plasmáticas es concentración-dependiente, la fracción libre aumenta desde aproximadamente 10% en 40 mcg/mL a 18.5% en 130 mcg/mL. Fracciones libres más altas que lo esperado se presentan en los ancianos, en pacientes hiperlipidémicos y en pacientes con enfermedad hepática y renal.

Manía

En estudios clínicos placebo-controlados en manía aguda, los pacientes fueron dosificados para una respuesta clínica con concentraciones plasmáticas mínimas entre 50 y 125 mcg/mL (ver sección 4.2).

Epilepsia

El rango terapéutico en epilepsia comúnmente se considera ser de 50 a 100 mcg/mL de valproato total, aunque algunos pacientes pueden ser controlados con concentraciones plasmáticas más bajas o más elevadas.

Dosis equivalentes de valproato de sodio y divalproato de sodio producen niveles equivalentes en plasma del ion valproato.

5.3 Datos preclínicos de Seguridad**Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad****Carcinogénesis**

Los estudios de carcinogenicidad de 2 años se realizaron en ratones y ratas que recibieron dosis orales de valproato de aproximadamente 80 y 160 mg/kg/día (que son las dosis máximas toleradas en estas especies, pero inferiores que la dosis humana máxima recomendada basada en el área de superficie corporal). Fibrosarcomas subcutáneos fueron observados en ratas macho y se observaron carcinomas hepatocelulares y adenomas bronquioloalveolares en ratones macho con incidencias ligeramente más altas que los controles de estudio concurrentes pero comparables a datos de control históricos.

Mutagénesis

El valproato no fue mutagénico en un ensayo bacteriano *in vitro* (test de Ames), no produjo efectos letales dominantes en ratones, y no incrementó la frecuencia de aberración cromosómica en un estudio de citogenicidad *in vivo* en ratas.

El Valproato fue no mutagénico en bacterias (prueba de Ames) o células de linfoma de ratón L5178Y en el locus de timidina quinasa (ensayo de linfoma de ratón) y no indujo actividad de reparación de ADN en el cultivo primario de hepatocitos de rata. No indujo aberraciones cromosómicas en la médula ósea de rata ni efectos dominantes letales en ratones después de la administración oral.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Página 52 de 53

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 125 mg (REG. ISP N° F-5276/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg (REG. ISP N° F-5277/15)

VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg (REG. ISP N° F-5278/15)

En la literatura, después de la exposición intraperitoneal al valproato, se reportó el aumento de la incidencia de daño en ADN y cromosomas (roturas de cadena de ADN, aberraciones cromosómicas o micronúcleos) en roedores. Sin embargo, la relevancia de los resultados obtenidos con la vía de administración intraperitoneal es desconocido.

Se han observado incidencias estadísticamente significativas más altas de intercambio de cromátidas hermanas (SCE) en pacientes expuestos al valproato en comparación con sujetos sanos no expuestos al valproato. Sin embargo, estos datos pueden haber sido afectados por factores de confusión. Dos estudios publicados que examinaron la frecuencia de SCE en pacientes epilépticos tratados con valproato versus pacientes epilépticos no tratados, proporcionaron resultados contradictorios. Se desconoce la importancia biológica de un aumento en la frecuencia de SCE.

Deterioro de la Fertilidad

Los estudios de toxicidad crónica en ratas y perros jóvenes y adultos demostraron una espermatogénesis disminuida y atrofia testicular a dosis orales de 400 mg/kg/día o más en ratas (aproximadamente equivalente a o superior a la dosis diaria humana máxima en una base de mg/m²) y 150 mg/kg/día o más en perros (aproximadamente 1.4 veces la dosis diaria humana máxima o más en una base de mg/m²). Los estudios de fertilidad del segmento I en ratas han mostrado que dosis orales de hasta 350 mg/kg/día (aproximadamente igual a la dosis diaria humana máxima en una base de mg/m²) durante 60 días no tuvieron efecto sobre la fertilidad.

Se han demostrado en efectos teratogénicos (malformaciones de sistemas de múltiples órganos) ratones, ratas y conejos. En la literatura publicada, se han informado anomalías de comportamiento en la primera generación de crías de ratones y ratas después de exposiciones in útero a dosis clínicamente relevantes de valproato. En ratones, también se han observado cambios de comportamiento en la segunda y tercera generación, aunque menos pronunciados en la tercera generación después de una exposición aguda in útero de la primera generación. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los humanos.

6 DATOS FARMACEUTICOS**6.1 Lista de Excipientes**

Ver sección 2

6.2 Incompatibilidades

No aplica

6.3 Vida útil

36 meses

6.4 Precauciones especiales de almacenaje

Se recomienda que divalproato de sodio comprimido con recubrimiento entérico sea almacenado a temperatura no mayor a 25° C

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Valcote 125 mg: Envases conteniendo 2 y 20 comprimidos

Valcote 250 mg: Envases conteniendo 2, 20 y 50 comprimidos.

Valcote 500 mg: Envases conteniendo 2, 20 y 50 comprimidos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

