

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500-mg
(DIVALPROATO DE SODIO)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE**

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico o al químico farmacéutico. Guarde este folleto, puede necesitar leerlo nuevamente. Verifique que este medicamento corresponde exactamente al indicado por su médico.

NOMBRE DEL PRODUCTO

Divalproato de sodio comprimidos con recubrimiento entérico.

Nombre comercial

Valcote

DESCRIPCIÓN DE PRODUCTO:

Conforme a la última fórmula aprobada en el registro

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 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 $C_{16}H_{31}NaO_4$

El divalproato de sodio comprimidos está pensado para administración oral.

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.

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.

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 D&C N° 30.

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS OFICINA MODIFICACIONES
06 FEB. 2015
N° Ref.: <u>MT 608325/14</u>
N° Registro: <u>F-5278/10</u>
Firma Profesional: <u>[Firma]</u>

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg
(DIVALPROATO DE SODIO)

INDICACIONES Y USO**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 **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 períodos 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 **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Uso en mujeres en edad fértil**).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg
(DIVALPROATO DE SODIO)

Divalproato de Sodio está contraindicado para su uso en profilaxis de cefalea tipo migraña en mujeres embarazadas (Ver **CONTRAINDICACIONES** y **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Uso en el Embarazo**).

Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** con respecto a disfunción hepática fatal.

DOSIFICACIÓN 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 ausencia 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 **INTERACCIONES DE DROGAS**).

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 **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg
(DIVALPROATO DE SODIO)

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 concomitante puede presentar una amplia variación, y los pacientes se deben monitorear cercanamente durante este período 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 **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 **INTERACCIONES DE DROGAS**).

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 **FARMACOLOGÍA CLÍNICA**).

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 **INTERACCIONES DE DROGA**).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg
(DIVALPROATO DE SODIO)

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 establezca 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.

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 maníacos, 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 antimaníaco 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.

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.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg
(DIVALPROATO DE SODIO)

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 **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Somnolencia en Adultos Mayores y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – 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 **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - 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.

CONTRAINDICACIONES

El divalproato de sodio no se debe administrar a pacientes con enfermedad hepática o disfunción hepática significativa (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Hepatotoxicidad**).

El Valproato 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 **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Hepatotoxicidad**).

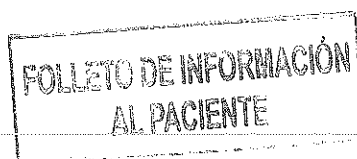
El divalproato de sodio está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Reacciones de Hipersensibilidad Multi-Orgánica**).

El divalproato de sodio está contraindicado en pacientes con trastorno conocido del ciclo de la urea (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Trastornos del Ciclo de la Urea**).

El Divalproato de Sodio está contraindicado para su uso en profilaxis de cefalea tipo migraña en mujeres embarazadas (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Uso en el Embarazo y EMBARAZO Y LACTANCIA**).

Valproato de Sodio está contraindicado en pacientes con porfiria.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg
(DIVALPROATO DE SODIO)

Hepatotoxicidad

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. La hepatotoxicidad seria o fatal puede estar precedida de síntomas inespecíficos tales como malestar, debilidad, letargo, edema facial, anorexia y vómitos. En pacientes con epilepsia, también se puede presentar una pérdida del control sobre las crisis. Los pacientes se deben monitorear de cerca por la aparición de estos síntomas. 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 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 **CONTRAINDICACIONES**).

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 en niños menores de dos años en quienes se sospecha un trastorno relacionado a POLG (Ver **CONTRAINDICACIONES**).

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.

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, oftalmoplejia o migraña

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg
(DIVALPROATO DE SODIO)

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 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.

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 anormalidades 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 ciclo de la urea subyacente. (Ver **CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Hiperamonemia y Encefalopatía Asociada con Uso Concomitante de Topiramato**).

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg
(DIVALPROATO DE SODIO)

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 suicidas, o pensamiento acerca de autoagresión. Conductas de preocupación se deben reportar inmediatamente al personal de salud.

Interacción con Antibióticos Carbapenem

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 **INTERACCIONES DE DROGAS – 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg
(DIVALPROATO DE SODIO)

discontinuación de valproato en pacientes con una menor ingesta de alimentos o líquidos y en pacientes con excesiva somnolencia (ver **DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**).

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.

Mujeres en Edad Fértil

Debido al riesgo de malformaciones congénitas para el feto (incluyendo defectos del tubo neural), el ácido valproico se debe considerar para las mujeres en edad fértil solo después de haber discutido los riesgos a fondo con la paciente y pesado contra los beneficios potenciales del tratamiento (Ver **EMBARAZO Y LACTANCIA**).

Esto es especialmente importante cuando el uso de valproato es considerado para tratar una condición no usualmente asociada con una lesión permanente o muerte (por ejemplo, migraña).

Las mujeres en edad fértil deben usar un método de contracepción efectivo mientras reciben valproato.

Uso en Embarazo

Debido a que el Divalproato de Sodio ha sido asociado a ciertos tipos de defectos del nacimiento, las mujeres en edad fértil que consideren el uso de Divalproato de Sodio deben ser advertidas de los riesgos asociados al uso de Divalproato de Sodio durante el embarazo (Ver **EMBARAZO Y LACTANCIA**). El uso de Valproato está contraindicado durante el embarazo en mujeres que están recibiendo tratamiento profiláctico de cefalea tipo migraña (Ver **CONTRAINDICACIONES**).

Las mujeres que sufren epilepsia o trastorno bipolar y que están embarazadas o quienes planean embarazarse no deberían ser tratadas con valproato a menos que otros tratamientos hayan fallado en proveer un adecuado control de los síntomas o son de otra manera inaceptables. En estas mujeres, los beneficios del tratamiento con valproato durante el embarazo aún pueden superar los riesgos (Ver **EMBARAZO Y LACTANCIA**).

Las drogas antiepilépticas no se deben discontinuar abruptamente en pacientes en quienes la droga se administra para prevenir convulsiones mayores debido a la fuerte posibilidad de precipitar un status epiléptico con hipoxia asociada y riesgo de vida. En

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg
(DIVALPROATO DE SODIO)

casos individuales donde la severidad y frecuencia del trastorno convulsivo son tales que la remoción de la dosis del medicamento no lo expone a un riesgo serio para el paciente, la discontinuación de la droga se puede considerar previo a y durante el embarazo, aunque no se puede decir con confianza que aún convulsiones menores no lo expone a algún riesgo para el desarrollo del embrión o feto.

Disfunción hepática

Ver **CONTRAINDICACIONES** y **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** - Hepatotoxicidad.

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 **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – 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 **CONTRAINDICACIONES** y **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Trastornos del Ciclo de la Urea e Hiperamonemia y Encefalopatía Asociada con el Uso Concomitante de Topiramato**).

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.

Hiperamonemia y Encefalopatía Asociada al Uso Concomitante de Topiramato

La administración concomitante de topiramato y de ácido valproico se ha asociado con hiperamonemia con o sin encefalopatía en pacientes que han tolerado cualquiera de estas drogas por si solas. 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 **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg
(DIVALPROATO DE SODIO)

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 **CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Trastornos del Ciclo de la Urea e Hiperamonemia**).

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 **INTERACCIONES DE DROGAS – Topiramato y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – 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 **REACCIONES ADVERSAS**). 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 utero* a valproato se ha reportado atrofia cerebral con varias formas de alteraciones neurológicas, incluyendo retraso del desarrollo y trastornos psicomotores (ver **EMBARAZO Y LACTANCIA**).

General

Debido a reportes de trombocitopenia (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – 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 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 $\leq 75 \times 10^9/\text{L}$. Aproximadamente la mitad de estos pacientes discontinuaron el tratamiento, con retorno de los recuentos de plaquetas a los valores normales. En los

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg
(DIVALPROATO DE SODIO)

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 drogas administradas concomitantemente que son capaces de inducción enzimática, se recomienda la realización de determinaciones periódicas de concentración plasmática de valproato y de las drogas concomitantes durante el curso temprano de la terapia (ver **INTERACCIONES DE DROGAS**).

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.

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.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg
(DIVALPROATO DE SODIO)

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 **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Hiperamonemia**) y señalarles que deben informar al médico si cualquiera de estos síntomas aparece.

Dado que el valproato 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 **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Uso en el Embarazo**).

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 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 **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Hepatotoxicidad**). Cuando se utiliza Divalproato de Sodio en este grupo de pacientes, se debe administrar con extrema cautela y como agente único. Los beneficios de la terapia se deben contrapesar contra los riesgos. Sobre 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg
(DIVALPROATO DE SODIO)

Los niños más jóvenes, especialmente aquellos que reciben drogas inductoras de las enzimas, requerirán dosis de mantenimiento más elevadas para obtener las concentraciones deseadas de ácido valproico libre y total.

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

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

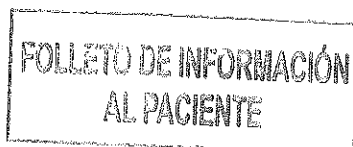
La toxicología básica y manifestaciones patológicas del divalproato de sodio en ratas recién nacidas (4 días de edad) y jóvenes (14 días de edad) son similares a aquellas observadas en ratas adultas jóvenes. Sin embargo, se han reportado hallazgos adicionales, incluyendo alteraciones renales en ratas 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.

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.

Un estudio de pacientes ancianos con demencia reveló somnolencia relacionada con la droga y discontinuación debido a somnolencia (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - 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 **DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**).

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.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg
(DIVALPROATO DE SODIO)

INTERACCIONES DE DROGAS***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) 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg
(DIVALPROATO DE SODIO)

significativamente o se deteriora el control de las convulsiones (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Interacciones con Antibióticos Carbapenem**).

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 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.

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 Titralac - 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 PACIENTE
VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg
(DIVALPROATO DE SODIO)

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg
(DIVALPROATO DE SODIO)

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.

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.

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.

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.

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 - La administración concomitante de ácido valproico y topiramato se ha asociado con hiperamonemia con y sin encefalopatía (ver **CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Trastornos del Ciclo De la Urea e Hiperamonemia y Encefalopatía asociada al Uso Concomitante de Topiramato e Hiperamonemia**).

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 **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Hipotermia e Hiperamonemia**).

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 PACIENTE
VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg
(DIVALPROATO DE SODIO)

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 – La administración de una dosis única de olanzapina a 10 voluntarios normales con Depakote ER (1000 mg OD) no afectó el C_{max} de la olanzapina ni la vida media de eliminación. Sin embargo, el AUC de la olanzapina fue 35% menor en presencia de Depakote ER. La significancia clínica de estas observaciones no se conoce.

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.

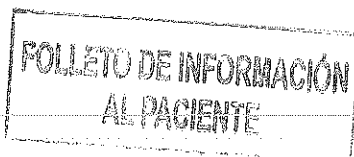
EMBARAZO Y LACTANCIA

Ver **CONTRAINDICACIONES** y **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** – Uso en el Embarazo y Mujeres en Edad Fértil.

Riesgos asociados al uso de Ácido Valproico:

En Humanos:

De acuerdo a los informes publicados y no publicados, el ácido valproico puede producir efectos teratogénicos, tales como defectos del tubo neural (por ejemplo, espina bífida) en



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg
(DIVALPROATO DE SODIO)

los recién nacidos de mujeres que reciben la droga durante el embarazo. Hay datos que sugieren un aumento en la incidencia de malformaciones congénitas asociadas al uso del ácido valproico durante el embarazo en comparación con algunas otras drogas antiepilépticas. Por lo tanto, el ácido valproico se debe considerar para las mujeres en edad fértil solo después de haber discutido los riesgos a fondo con la paciente y pesado contra los beneficios potenciales del tratamiento.

Existen múltiples reportes en la literatura clínica que indican que el uso de drogas antiepilépticas durante el embarazo resulta en una mayor incidencia de defectos de nacimiento en los recién nacidos. Por lo tanto, las drogas antiepilépticas se deben administrar a mujeres en edad fértil sólo si han demostrado ser esenciales para el manejo de su enfermedad.

Los datos descritos abajo fueron obtenidos casi exclusivamente de mujeres que recibieron valproato para tratar la epilepsia. La incidencia de defectos del tubo neural en el feto puede verse aumentada en mujeres que reciben valproato durante el primer trimestre del embarazo. El Centro para Control de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC) ha estimado que el riesgo de las mujeres expuestas a ácido valproico de tener hijos con espina bífida es de aproximadamente 1 a 2%.

Se han reportado otras anomalías congénitas (por ejemplo, defectos craneofaciales, malformaciones cardiovasculares, hipospadias y anomalías que comprometen diferentes sistemas corporales), compatibles e incompatibles con la vida.

Los datos provenientes de un meta-análisis (incluyendo registros y estudios de cohorte) han mostrado una mayor incidencia de malformaciones congénitas en niños nacidos de mujeres epilépticas expuestas a monoterapia con valproato durante el embarazo. La información disponible indica que este efecto es dosis dependiente.

El Valproato puede causar disminución del Coeficiente Intelectual luego de la exposición *in utero*. Estudios epidemiológicos publicados han indicado que los niños expuestos *in utero* a valproato tienen puntajes menores en los tests cognitivos que los niños expuestos *in utero* a otros fármacos antiepilépticos o que no fueron expuestos a fármacos antiepilépticos. El más grande de esos estudios es un estudio de cohorte prospectivo realizado en Estados Unidos y el Reino Unido que encontró que la exposición fetal al valproato tenía una asociación dosis-dependiente con la reducción de las capacidades cognitivas a través de una gama de dominios a los 6 años de edad comparado con la monoterapia de otra droga antiepiléptica.

Ha habido informes de retraso en el desarrollo, autismo y/o trastornos del espectro del autismo en los recién nacidos de mujeres que han estado expuestas al ácido valproico durante el embarazo.

La exposición *in utero* a Valproato se ha asociado con atrofia cerebral con diferentes grados/manifestaciones de compromiso neurológico, incluyendo retraso del desarrollo y

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg
(DIVALPROATO DE SODIO)

alteraciones psicomotoras (ver **REACCIONES ADVERSAS** y **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

En Animales:

Los estudios en animales han demostrado teratogenicidad inducida por valproato. Se ha observado un incremento en la frecuencia de malformaciones, así como también retardo del crecimiento intrauterino y muerte en ratones, ratas, conejos y monos a continuación de la exposición prenatal al valproato. Las malformaciones del sistema esquelético son las anormalidades estructurales más comúnmente observadas en los animales de experimentación, aunque se han observado defectos de cierre del tubo neural en ratones expuestos a concentraciones plasmáticas maternas de valproato que excedieron de 230 mcg/mL (2.3 veces el límite superior del rango terapéutico para la epilepsia en humanos) durante periodos susceptibles del desarrollo embrionario. La administración de una dosis oral de 200 mg/kg/día o más (50% de la dosis diaria humana máxima o más en una base de mg/m²) a ratas preñadas durante organogénesis produjo malformaciones (esqueléticas, cardíacas y urogenitales) y retardo del crecimiento en las crías. Estas dosis resultaron en niveles plasmáticos máximos maternos de valproato de aproximadamente 340 mcg/mL o más (3.4 veces el límite superior del rango terapéutico para la epilepsia en humanos o más). Se han reportado déficit conductuales en las crías de ratas que recibieron una dosis de 200 mg/kg/día a través de gran parte del embarazo. Una dosis oral de 350 mg/kg/día (aproximadamente el doble de la dosis diaria humana máxima en una base de mg/m²) produjo malformaciones esqueléticas y viscerales en conejos expuestos durante organogénesis. Las malformaciones esqueléticas, retardo del crecimiento y muerte se observaron en monos rhesus a continuación de la administración de una dosis oral de 200 mg/kg/día (igual a la dosis diaria humana máxima en una base de mg/m²) durante organogénesis. Esta dosis resultó en niveles plasmáticos maternos máximos de valproato de aproximadamente 280 mcg/mL (2.8 veces el límite superior del rango terapéutico para la epilepsia en seres humanos).

Riesgos en el Neonato:

Las mujeres embarazadas que reciben valproato pueden desarrollar alteraciones de la coagulación, incluyendo trombocitopenia, hipofibrogenemia, y/o disminución de otros factores de la coagulación lo que puede producir complicaciones hemorrágicas en el neonato incluyendo la muerte (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Trombocitopenia y – General**). Si se utiliza valproato durante el embarazo, se deben monitorear cuidadosamente los parámetros de coagulación.

Se ha reportado insuficiencia hepática, resultando en la muerte de un recién nacido y de un lactante, a continuación del uso de valproato durante el embarazo.

Se han recibido reportes de hipoglicemia para neonatos cuyas madres han tomado valproato durante el embarazo. Se han reportado casos de hipotiroidismo en neonatos cuyas madres han tomado valproato durante el embarazo. Se deben considerar exámenes para detectar defectos del tubo neural y otros usando procedimientos actualmente aceptados, como parte de la rutina pre-natal en mujeres embarazadas que reciben valproato.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg
(DIVALPROATO DE SODIO)

Se puede producir Síndrome de Abstinencia (particularmente agitación, irritabilidad, hiperexcitabilidad, nerviosismo, hiperkinesia, alteraciones del tono muscular, temblor, convulsiones y trastornos de alimentación) en recién nacidos cuyas madres recibieron valproato durante el último trimestre del embarazo.

Las drogas antiepilépticas no se deben discontinuar abruptamente en pacientes en quienes la droga se administra para prevenir convulsiones mayores debido a la fuerte posibilidad de precipitar un status epiléptico con hipoxia asociada y riesgo de vida. En casos individuales donde la severidad y frecuencia del trastorno convulsivo son tales que la remoción de la dosis del medicamento no lo expone a un riesgo serio para el paciente, la discontinuación de la droga se puede considerar previo a y durante el embarazo, aunque no se puede decir con confianza que aún convulsiones menores no lo expone a algún riesgo para el desarrollo del embrión o feto.

Lactancia:

El valproato se excreta en la leche materna. Se ha reportado que las concentraciones en la leche materna alcanzan entre el 1 y el 10% de las concentraciones séricas. Se desconoce el efecto que esta situación pudiese tener en un lactante. Se debe considerar la discontinuación de la lactancia cuando se administra divalproato de sodio a una mujer que amamanta (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Uso en el Embarazo**).

REACCIONES ADVERSAS

Manía

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 PACIENTE
VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg
(DIVALPROATO DE SODIO)

Tabla 1 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%
¹ Los 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.		

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 Músculoesquelético: 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 Fanéreos: alopecia, lupus eritematoso discoide, piel seca, furunculosis, rash maculo papular, seborrea.

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

Sistema Urogenital: dismenorrea, disuria, incontinencia urinaria.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg
(DIVALPROATO DE SODIO)

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 (6%), 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.

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 Placebo¹		
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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg
(DIVALPROATO DE SODIO)

Los siguientes eventos adversos adicionales 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 Músculoesquelético: 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, pervisión del gusto, tinitus.

Sistema Urogenital: Cistitis, metrorragia, hemorragia vaginal.

Epilepsia

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 tratamiento 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 PACIENTE
VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg
(DIVALPROATO DE SODIO)

Tabla 3 Eventos Adversos Reportados por $\geq 5\%$ 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	31	21
Astenia	27	7
Fiebre	6	4
Sistema Gastrointestinal		
Náuseas	48	14
Vómitos	27	7
Dolor abdominal	23	6
Diarrea	13	6
Anorexia	12	0
Dispepsia	8	4
Constipación	5	1
Sistema Nervioso		
Somnolencia	27	11
Temblor	25	6
Mareos	25	13
Diplopía	16	9
Ambliopía/Visión Borrosa	12	9
Ataxia	8	1
Nistagmus	8	1
Labilidad emocional	6	4
Pensamiento anormal	6	0
Amnesia	5	1
Sistema Respiratorio		
Síndrome gripal	12	9
Infección	12	6
Bronquitis	5	1
Rinitis	5	4
Otros		
Alopecia	6	1
Pérdida de peso	6	0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg
(DIVALPROATO DE SODIO)

La Tabla 4 lista los eventos adversos tratamiento emergentes que fueron reportados por $\geq 5\%$ de los pacientes en el grupo de divalproato 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 antiepiléptica 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 antiepilépticas.

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	10
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	1
Equimosis	5	4
Metabólico/Nutricional		
Aumento de peso	9	4
Edema periférico	8	3
Sistema Nervioso		
Temblor	57	19
Somnolencia	30	18
Mareos	18	13
Insomnio	15	9
Nerviosismo	11	7
Amnesia	7	4
Nistagmo	7	1
Depresión	5	4
Sistema Respiratorio		
Infección	20	13
Faringitis	8	2

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg
(DIVALPROATO DE SODIO)

Disnea	5	1
Piel y Apéndices		
Alopecia	24	13
Sentidos Especiales		
Ambliopía/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		

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 Músculoesquelético: 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: Rash, 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg
(DIVALPROATO DE SODIO)

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, diplopía, 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 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 **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Trastornos del Ciclo de la Urea e Hiperamonemia y Encefalopatía asociada al Uso Concomitante de Topiramato e Hiperamonemia**).

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 **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES- Atrofia cerebral**). 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 (ver **EMBARAZO Y LACTANCIA**).

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 necrólisis 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 **INTERACCIONES DE DROGAS – Lamotrigina**).

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg
(DIVALPROATO DE SODIO)

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 **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - General** e **INTERACCIONES DE DROGAS – Warfarina**).

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 **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – 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 **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - General**). Han existido raros reportes espontáneos de enfermedad de ovario poliquístico. No se ha establecido una relación de causa y efecto.

Pancreático

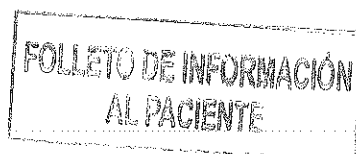
Pancreatitis aguda incluyendo casos fatales (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Pancreatitis**).

Metabólico

Hiperamonemia (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - 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.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg
(DIVALPROATO DE SODIO)

Se ha presentado hiperglicemia (concentración elevada de la glicina plasmática) y ésta estuvo asociada con un resultado fatal en un paciente con hiperglicemia no cetónica preexistente.

Genitourinario

Enuresis, insuficiencia renal, nefritis tubulo intersticial e infección al tracto urinario.

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)
Síndrome mielodisplásico

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.

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 2120 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 500 mg
(DIVALPROATO DE SODIO)

ALMACENAJE

Se recomienda que Divalproato de Sodio en comprimidos sea almacenado bajo los 25° C (77° F).

PRESENTACIÓN

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 PACIENTE**