

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA
500 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA
250 mg Y 500 mg

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.

1 NOMBRE DEL PRODUCTO

Divalproato de sodio comprimidos recubiertos de liberación prolongada
250 mg, comprimidos recubiertos de liberación prolongada
500 mg, comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Nombre comercial

Valcote ER

2 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUNATITATIVA

El divalproato de sodio comprimidos recubiertos de liberación prolongada contiene divalproato de sodio una sola dosis al día equivalente a 250 mg y 500 mg de ácido valproico.

Excipientes con efecto conocido:

Valcote ER 250 mg comprimidos recubiertos de liberación prolongada:
El recubrimiento del comprimido contiene Lactosa.

Valcote ER 500 mg comprimidos recubiertos de liberación prolongada:
Este medicamento contiene Lactosa.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3 FORMA FARMACÉUTICA

Valcote ER 250 mg, comprimidos recubiertos de liberación prolongada:
Comprimido recubierto ovalada color blanco a casi blanco, **sin impresión.**

Valcote ER 500 mg, comprimidos recubiertos de liberación prolongada:
Comprimido recubierto ovalada color gris, **sin impresión.**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA
500 mg

4 PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

Manía

Los comprimidos recubiertos de divalproato de sodio de liberación prolongada están indicados para el tratamiento de episodios maníacos agudos o mixtos asociados con trastorno bipolar, con o sin características psicóticas. Un episodio maníaco es un período distinto de ánimo anormalmente y persistentemente elevado, expansivo, o irritable. Los síntomas típicos de manía incluyen verborrea, hiperactividad motora, poca necesidad de sueño, ideas dispersas, grandiosidad, juicio pobre, agresividad y posible hostilidad. Un episodio mixto es caracterizado por los criterios de un episodio maníaco en conjunto con aquellos para un episodio depresivo mayor (ánimo depresivo, pérdida de interés o de placer en casi todas las actividades).

La eficacia de los comprimidos recubiertos de divalproato de sodio de liberación prolongada se basa en parte en los estudios de divalproato de sodio comprimidos de liberación retardada en esta indicación, y fue confirmado en un estudio de tres semanas con pacientes que cumplían los criterios DSM-IV para trastorno bipolar I, manía o tipo mixto, quienes fueron hospitalizados por manía aguda (*ver sección 5.1-Estudios Clínicos*).

La efectividad de los comprimidos recubiertos de divalproato de sodio de liberación prolongada para el uso a largo plazo en manía, i.e., más de 3 semanas, no se ha demostrado en estudios clínicos controlados. Por lo tanto, los médicos que eligen utilizar los comprimidos recubiertos de divalproato de sodio de liberación prolongada por períodos extensos deben re-evaluar continuamente los riesgos y beneficios a largo plazo de la droga para el paciente individual.

Epilepsia

El divalproato de sodio comprimidos recubiertos de liberación prolongada está indicado como monoterapia y terapia adyuvante en el tratamiento de adultos y niños de 10 años o mayores con convulsiones parciales complejas que ocurren ya sea en forma aislada o en asociación con otros tipos de convulsiones.

El divalproato de sodio comprimidos recubiertos de liberación prolongada también está indicado como terapia única y adyuvante en el tratamiento de las crisis de ausencia simples y complejas en adultos y niños de 10 años o mayores, y como terapia adyuvante en pacientes adultos y niños de 10 años o mayores con múltiples tipos de trastornos convulsivos que incluyen ausencia.

La ausencia simple se define como una muy breve obnubilación sensorial o pérdida de 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA
500 mg

Migraña

Los comprimidos recubiertos de Divalproato de Sodio de liberación prolongada están indicados en la profilaxis de los dolores de cabeza tipo migraña en adultos. No hay evidencia que el Divalproato de Sodio de liberación prolongada sea útil en el tratamiento agudo de los dolores de cabeza tipo migraña. Como el ácido valproico puede ser un peligro para el feto, el Divalproato de Sodio no se debe considerar para las 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*).

Ver sección 4.4 con respecto a la disfunción hepática fatal.

4.2 Posología y Administración**General**

El divalproato de sodio comprimidos recubiertos de liberación prolongada se ha elaborado para administración oral una vez al día.

Manía

Los comprimidos recubiertos de divalproato de sodio de liberación prolongada se administran por vía oral. La dosis inicial recomendada es 25 mg/kg/día dados una vez al día. La dosis se debe aumentar lo más rápido posible hasta alcanzar la dosis terapéutica más baja que produce el efecto clínico deseado o el rango deseado de concentración plasmática.

En un estudio clínico placebo controlado de manía aguda o tipo mixta, se dosificó a los pacientes para obtener una respuesta clínica con una concentración plasmática mínima entre 85 y 125 µg/mL. La dosis recomendada máxima es 60 mg/kg/día.

No hay evidencia disponible de estudios controlados para dirigir al médico en el manejo a largo plazo de un paciente con un episodio de manía aguda que mejora con el uso de los comprimidos recubiertos de divalproato de sodio de liberación prolongada. Sin embargo se está de acuerdo que generalmente el tratamiento farmacológico es deseable para obtener una respuesta rápida en manía, para el mantenimiento de la respuesta inicial y para la prevención de nuevos episodios de manía, no hay datos que apoyen los beneficios de los comprimidos recubiertos de divalproato de sodio de liberación prolongada en el tratamiento a largo plazo (es decir, más allá de 3 semanas).

Epilepsia

El divalproato de sodio está indicado como monoterapia y terapia adyuvante en crisis parciales complejas, y en crisis de ausencias simples y complejas en adultos y pacientes

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA
500 mg

pediátricos de 10 años o más. Como la dosis de divalproato de sodio se titula en forma ascendente, las concentraciones de fenobarbital, carbamazepina, y/o fenitoína pueden ser afectadas (*ver sección 4.5*).

Crisis Parciales Complejas (CPC) para adultos y niños de diez años de edad o más.

Monoterapia (Terapia inicial)

El Divalproato de Sodio no se ha estudiado en forma sistemática como terapia inicial. Los pacientes deben iniciar la terapia a un rango 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 alcanza con 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 dosis más altas debe ser contrapesado 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. La dosificación se debe incrementar en 5 a 10 mg/kg/semana para lograr la óptima respuesta clínica. Normalmente, la respuesta clínica óptima se logra con 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 se puede comenzar al inicio de la terapia con Divalproato de Sodio, o retardar en una a dos semanas si existe preocupación sobre el riesgo 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 crisis.

Terapia adyuvante

El divalproato de sodio se puede agregar al régimen del paciente a una dosificación de 10 a 15 mg/kg/día. La dosificación se puede incrementar en 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 deberán medir niveles plasmáticos para determinar si están o no en el rango terapéutico

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA
500 mg

generalmente aceptado (50 a 100 mcg/mL). No se pueden efectuar recomendaciones en relación a la seguridad de valproato para su uso en dosis superiores a 60 mg/kg/día.

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 valproato puede interactuar con estas o con otras drogas antiepilépticas administradas concomitantemente así como con otras drogas, se recomienda realizar determinaciones periódicas de concentraciones plasmáticas de las drogas antiepilépticas concomitantes durante el curso temprano de la terapia (*ver sección 4.5*).

Crisis de ausencia simple y compleja para adultos y niños de 10 años o más

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.

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

Dado que la dosificación de valproato de sodio se titula en forma ascendente, se pueden afectar las concentraciones sanguíneas de fenobarbital y/o fenitoína (*ver sección 5*).

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

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 o 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.

Profilaxis de Migraña

La dosis de inicio recomendada es de 500 mg una vez al día por una semana, después de eso aumentando a 1000 mg una vez al día. Aunque las dosis diarias de 1000 mg del divalproato de sodio de liberación prolongada no se han evaluado en los pacientes con migraña, el rango de dosis efectiva de divalproato de sodio comprimidos cubierta entérica en estos pacientes es de 500 a 1000 mg/día. Como con otros productos de valproato, las dosis de divalproato de sodio de liberación prolongada deben ser individualizadas y el

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

VALCOTE ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

500 mg

ajuste de la dosis puede ser necesario. Los comprimidos recubiertos de liberación prolongada no son bioequivalentes a los comprimidos de divalproato de sodio cubierta entérica (*ver sección 5.1 Estudios Clínicos*). Si un paciente requiere ajustes más pequeños de la dosis que se dispone de divalproato de sodio de liberación prolongada, en su lugar se deben utilizar los comprimidos de divalproato de sodio con recubrimiento entérico.

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

Conversión a Divalproato de Sodio ER

En pacientes adultos y pacientes pediátricos de 10 años o más con epilepsia que previamente reciben divalproato de sodio, el divalproato de sodio ER debe ser administrado una vez al día, a una dosis un 8 a 20% superior a la dosis diaria total de divalproato de sodio (*ver Tabla 1*). Para los pacientes, en los cuales la dosis diaria total de divalproato de sodio no se puede convertir directamente a divalproato de sodio ER, se debe dar instrucciones a los médicos para aumentar la dosis diaria total de divalproato de sodio a la dosis siguiente más alta antes de convertir a la dosis diaria total apropiada de divalproato de sodio ER. Hay datos insuficientes para permitir una recomendación del factor de conversión para los pacientes con dosis de divalproato de sodio sobre 3125 mg/día.

Tabla 1
Dosis de conversión

Divalproato de Sodio Dosis diaria total (mg)	Divalproato de Sodio ER (mg)
500 * - 625	750
750 * - 875	1000
1000 *- 1125	1250
1250 - 1375	1500
1500 - 1625	1750
1750	2000
1875 - 2000	2250
2125 - 2250	2500
2375	2750
2500 - 2750	3000
2875	3250
3000 - 3125	3500
* Estas dosis diarias totales de divalproato de sodio no se pueden convertir directamente a una dosis diaria total de un 8 a 20% más altas de divalproato de sodio ER porque las concentraciones de dosificación requeridas de divalproato de sodio ER no están disponibles. Se debe dar instrucciones a los médicos que para aumentar la dosis diaria total de divalproato de sodio a los pacientes se debe hacer con la dosis siguiente más alta antes de convertir a la dosis diaria total apropiada de divalproato de sodio ER	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA
500 mg

Las concentraciones plasmáticas C_{min} de valproato para divalproato de sodio ER son equivalentes a divalproato de sodio, pero pueden variar a través de pacientes después de la conversión. Si la respuesta clínica satisfactoria no se ha alcanzado, se deben medir niveles plasmáticos para determinar si están o no en el rango terapéutico generalmente aceptado (50 a 100 mcg/mL).

Recomendaciones Generales de Dosificación

Dosificación en pacientes ancianos

Debido a una disminución 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. El comienzo de la dosificación con dosis más bajas de 250 mg sólo puede ser logrado con el uso de otras formulaciones de divalproato de sodio. Las dosis se deben incrementar lentamente y con un monitoreo regular de la ingesta de líquidos y alimentos, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. Se debe considerar reducción de dosis o discontinuación del valproato en pacientes con una menor ingesta de alimentos o líquidos y en pacientes con excesiva somnolencia.

La dosis terapéutica última se debe lograr tanto en base a la tolerancia como a la respuesta clínica (ver sección 4.4– *Somnolencia en Adultos Mayores y– Pacientes Ancianos*).

Eventos Adversos Dosis relacionados

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 en 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 debe ser sopesado contra la posibilidad de una mayor incidencia de reacciones adversas.

Irritación Gastrointestinal

Los pacientes que experimentan irritación GI se pueden beneficiar con la administración de la droga con las comidas o iniciar la terapia con dosis más bajas de Divalproato de Sodio con recubrimiento entérico.

Adherencia

Los pacientes deben ser informados de tomar el Divalproato de Sodio de liberación prolongada cada día según lo prescrito. Si se salta una dosis se debe tomar cuanto antes, a menos que casi sea hora para la dosis siguiente. Si se salta una dosis, el paciente no debe doblar la dosis siguiente.

Valcote ER comprimidos recubiertos de liberación prolongada son de uso oral
Valcote ER comprimidos recubiertos de liberación prolongada son de uso oral una vez al día.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA
500 mg

Valcote ER comprimidos recubiertos de liberación prolongada deben tragarse enteros y no deben ser triturados o masticados. Valcote ER comprimidos recubiertos de liberación prolongada está destinado para ser administrado una vez al día.

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 trastornos conocidos 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:

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.

Divalproato de sodio está contraindicado en pacientes con porfiria.

4.4 Advertencias y Precauciones especiales de uso

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA
500 mg

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. No se recomienda el uso de divalproato de sodio de liberación prolongada en niños para la profilaxis del dolor de cabeza tipo migraña (ver sección 4.4–*Uso Pediátrico*)

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).

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 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.

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 rápida desde los síntomas iniciales a la muerte. Algunos casos se han

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA
500 mg

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 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 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 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA
500 mg

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 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA
500 mg

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.

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

El divalproato de sodio no debe ser utilizado en las niñas, las adolescentes, mujeres en edad fértil y embarazada a menos que las alternativas de tratamiento sea ineficaz o mal toleradas debido al potencial riesgo teratogénico y al riesgo de trastornos del desarrollo en los neonatos expuestos in útero al divalproato. El riesgo beneficio debería ser cuidadosamente considerado durante las revisiones regulares del tratamiento, durante la pubertad y con urgencia cuando una mujer en edad fértil tratada con divalproato de sodio planea un embarazo o queda embarazada.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y ser informadas de los riesgos asociados al uso de divalproato de sodio durante el embarazo.

Divalproato de sodio está contraindicado en la profilaxis de cefaleas migrañosas en mujeres embarazadas y en edad fértil, las cuales no están utilizando métodos anticonceptivo eficaz, debido a la presencia de suficientes alternativas terapéuticas.

El médico debe asegurarse de que la paciente cuenta con la información completa de los riesgos, tales como el folleto de información al paciente, para apoyar su comprensión de los riesgos.

En particular el médico debe asegurarse de que el paciente entiende:

- La naturaleza y la magnitud de los riesgos de exposición durante el embarazo, en particular los riesgos teratogénicos y los riesgos de trastornos del desarrollo.
- La necesidad del usar métodos anticonceptivos eficaces.
- La necesidad de una revisión periódica del tratamiento.
- La necesidad de consultar rápidamente a su médico si está pensando en quedar embarazada o si hay posibilidad de un embarazo.

En las mujeres que planean quedar embarazadas deben hacerse todos los esfuerzos para cambiar a una alternativa de tratamiento previo a la concepción, si fuera posible.

Profilaxis de ataques migrañosos: En mujeres que planean quedar embarazadas o embarazadas la terapia con valproato de sodio debe ser interrumpida.

La terapia con divalproato de sodio solo debe continuar después de una reevaluación de los beneficios y riesgos del tratamiento con divalproato para el paciente por un médico con experiencia en el manejo de la epilepsia o la manía.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA
500 mg

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.

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°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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA
500 mg

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 $\leq 75 \times 10^9/L$. 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 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**).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA
500 mg

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 las drogas asociadas con hipersensibilidad multi-orgánica indicaría ésta es una posibilidad.

Información para los pacientes

Se debe informar a los pacientes y sus cuidadores 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 cuidadores 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA
500 mg

Dado que los productos con valproato de sodio pueden producir depresión del SNC, especialmente cuando se combinan con otro depresor del SNC (por ejemplo, alcohol), se debe 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 con ciertos tipos de defectos de nacimiento, a las mujeres en edad fértil que estén considerando el uso de divalproato de sodio deben ser advertidas de los riesgos asociados al uso de divalproato de sodio durante el embarazo (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Uso en el Embarazo y EMBARAZO Y LACTANCIA**).

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. Si está clínicamente indicado, se puede considerar un tratamiento alternativo.

Uso Pediátrico

La seguridad y efectividad del divalproato de sodio comprimidos recubiertos de liberación prolongada para la profilaxis de cefalea tipo migraña no se ha establecido en pacientes menores de 18 años.

La seguridad y efectividad de los comprimidos recubiertos de divalproato de sodio de liberación prolongada para el tratamiento de crisis parciales complejas, crisis de ausencia simple y compleja y múltiples tipos de crisis que incluyen crisis de ausencia, no se han establecido en pacientes pediátricos bajo los diez años de edad.

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**). 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.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA
500 mg

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

La seguridad y efectividad del divalproato de sodio ER en la profilaxis de migraña en pacientes mayores de 65 años no se ha establecido.

No se han reclutado pacientes mayores de 65 años en estudios clínicos prospectivos, doble ciego sobre manía asociada con enfermedad bipolar usando comprimidos recubiertos de divalproato de sodio de liberación prolongada. En un estudio de revisión de casos de 583 pacientes, 72 pacientes (12%) fueron mayores de 65 años. Un porcentaje más alto de pacientes mayores de 65 años de edad reportó lesión accidental, 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**).

Valcote ER 250 mg y 500 mg: Este producto medicinal contiene lactosa. Los pacientes con trastornos hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacciones con otros productos 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 glucuronosiltransferasas (tales como ritonavir), pueden incrementar el clearance de valproato. Por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, y fenobarbital (o primidona) pueden 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 drogas que son inhibidoras de las isoenzimas del citocromo P450, por ejemplo, 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA
500 mg

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 han observado importante interacción

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. El divalproato de sodio ER no está indicado para uso en niños (ver sección 4.4 – *Uso Pediátrico*). Si la interacción observada en este estudio aplica o no a adultos se desconoce, pero se debe tener precaución si se co-administran 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 (ver sección 4.5 – *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.

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA
500 mg

Colerstimamina: 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 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

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

El siguiente listado entrega información sobre la potencial influencia de la co-administración de valproato sobre las farmacocinéticas o farmacodinamias 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

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA
500 mg

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 a 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 mg) 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 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 Steven-Johnson y necrosis 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.

Existe evidencia de depresión severa de SNC, con o sin elevaciones significativas de las concentraciones séricas de barbiturato o valproato. Todos los pacientes que reciben terapia concomitante con barbiturato deben ser monitoreados de cerca por toxicidad neurológica. Se deben obtener, si es posible, concentraciones séricas de barbiturato, y reducir la dosificación del barbiturato, si corresponde.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA
500 mg

Fenitoína - Valproato desplaza la fenitoína de sus sitios de unión en 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 debe 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 puede ocurrir entre el valproato y el propofol que conduce a un aumento en el nivel sanguíneo de propofol. Por lo tanto, cuando es co administrado con valproato la dosis de propofol debe ser reducida.

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 – *Hipotermia e Hiperamonemia*).

Warfarina - En un estudio *in vitro*, valproato aumentó la fracción libre de warfarina hasta un 32.6%. Se desconoce la relevancia terapéutica de esta situación; sin embargo, se deben 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 ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA
500 mg

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 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 esteroideos - 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

Divalproato de sodio 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 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA
500 mg

Riesgos relacionados al uso de valproato en Embarazo

Valproato como monoterapia y valproato como politerapia están asociados con resultados anormales en el embarazo. Datos disponibles sugieren que politerapias con antiepilépticos como el valproato 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.

Datos disponibles muestran 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, craneoestenosis, defectos cardíacos, renales y urogenitales, defectos de las extremidades (incluyendo aplasia bilateral del radio), y múltiples anomalías que involucran a varios sistemas del cuerpo.

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.

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 materno.

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 limitados sugieren que niños expuestos a valproato in útero pueden tener mayor probabilidad de desarrollar síntomas del trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH).

Las niñas, las adolescentes y las mujeres en edad fértil

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA
500 mg

- Si la mujer tiene plan de embarazo.
- Durante el embarazo, las convulsiones tónico-clónicas de la madre y el estado epiléptico con hipoxia pueden llevar a un particular riesgo de muerte de la madre y el neonato.
- En mujeres planeando quedar embarazadas o que estén embarazadas, la terapia con valproato debe ser reevaluada.
- En mujeres planeando quedar embarazada todos los esfuerzos deben estar dirigidos a cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción, si fuera posible.

La terapia con valproato no debe ser discontinuada sin una reevaluación de los riesgos y beneficios del tratamiento con valproato para el paciente por un médico con experiencia en el manejo de la epilepsia o manía.

Sí basado en una cuidadosa evaluación de los riesgos y beneficios el tratamiento con valproato es continuado durante el embarazo, es recomendable que:

- Usar la menor dosis efectiva y dividir la dosis diaria de valproato en muchas pequeñas dosis a ser tomadas durante el día. El uso de formulaciones de liberación prolongada puede ser preferible a otras formulaciones de tratamiento en orden de evitar concentraciones plasmáticas máximas elevadas.
- La administración de suplementos de folato antes del embarazo puede disminuir los riesgos de defectos en el tubo neural comunes en todos los embarazos. Sin embargo, la evidencia disponible no sugiere que esto previene los defectos de nacimiento o malformaciones debido a la exposición a valproato.
- Instituir monitoreo prenatal especializado en orden de detectar la posible ocurrencia del defecto del tubo neural u otras malformaciones.

Profilaxis de ataques migrañosos: Divalproato de sodio está contraindicado para 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

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,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA
500 mg

convulsiones y desórdenes alimenticios) pueden ocurrir en neonatos cuyas madres han tomado valproato durante el último trimestre de sus embarazos.

Lactancia

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

Manía

La incidencia de eventos emergentes del tratamiento ha sido comprobada basado en datos combinados a partir de dos estudios clínicos de tres-semanas, placebo controlado con comprimidos recubiertos de divalproato de sodio de liberación prolongada en el tratamiento de episodios de manía asociados a trastorno bipolar.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA
500 mg

La tabla 2 resume estos eventos adversos reportados por los pacientes en estos estudios donde la tasa de incidencia en el grupo tratado con comprimidos recubiertos de divalproato

Tabla 2 Eventos Adversos reportados por > 5% de los Pacientes Tratados con Comprimidos de Divalproato de Sodio de Liberación Prolongada durante Estudios Placebo Controlados en Manía Aguda ¹		
Evento adverso	Comprimidos de divalproato de sodio de liberación prolongada (n=338)	Placebo (n=263)
Somnolencia	26%	14%
Dispepsia	23%	11%
Náuseas	19%	13%
Vómitos	13%	5%
Diarrea	12%	8%
Vértigo	12%	7%
Dolor	11%	10%
Dolor abdominal	10%	5%
Lesión accidental	6%	5%
Astenia	6%	5%
Faringitis	6%	5%
¹ Los siguientes eventos adversos ocurrieron con una incidencia igual o mayor para placebo como para los comprimidos de divalproato de sodio de liberación prolongada: cefalea.		

de sodio de liberación prolongada fue mayor del 5% y mayor que la incidencia de placebo.

Los siguientes eventos adversos adicionales fueron reportados por más del 1% pero no más que el 5% de los pacientes tratados con divalproato de sodio de liberación prolongada comprimidos en estudios clínicos controlados:

Cuerpo como un todo: Dolor de espalda, Síndrome Gripal, Infección, Infección por hongos

Sistema Cardiovascular: Hipertensión

Sistema Digestivo: Constipación, Boca seca, Flatulencia

Sistema hematológico y linfático: Equimosis

Trastornos metabólicos y nutricionales: Edema Periférico

Sistema Músculo esquelético: Mialgia

Sistema Nervioso: Paso Anormal, Hipertonía, Temblor

Sistema Respiratorio: Rinitis

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA
500 mg

Piel y accesorios: Prurito, Rash

Sentidos Especiales: Conjuntivitis

Sistema Urogenital: Infección del Tracto Urinario, Vaginitis

Epilepsia

Crisis parciales complejas (CPC)

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA
500 mg

Tabla 3 Eventos Adversos reportados por $\geq 5\%$ de los Pacientes Tratados con Divalproato de Sodio durante el Estudio Clínico Controlado con Placebo de Terapia Adyuvante para Crisis Parciales Complejas		
Sistema Corporal/Evento Adverso	DVPX*(%) (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
Diplopia	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

La Tabla 4 lista los eventos adversos emergentes del tratamiento 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 clínico

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA
500 mg

controlado de monoterapia con divalproato de sodio en el tratamiento de crisis parciales complejas. Dado que los pacientes estaban siendo retirados de otras drogas antiepilépticas durante la primera parte del estudio, no es posible, en la mayoría de los casos, determinar si los siguientes eventos adversos pueden ser atribuidos al 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 Complejas¹		
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
Disnea	5	1
Piel y apéndices		

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA
500 mg

Alopecia	24	13
Sentidos especiales		
Ambliopía/Visión borrosa	8	4
Tinnitus	7	1
(1) Cefalea fue el único evento adverso que se presentó 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 del 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 de 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 de SGOT, elevación de SGPT.

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

Sistema nervioso: Ansiedad, confusión, trastorno del habla, marcha anormal, parestesia, hipertonía, descoordinación, sueños anormales, trastorno de personalidad.

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

Piel y Apéndices: rash, prurito, piel seca.

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

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

Profilaxis de Migraña

Basado en los resultados de un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, el divalproato de sodio ER fue bien tolerado en el tratamiento profiláctico de la cefalea tipo migraña. De los 122 pacientes expuestos a divalproato de sodio ER en un estudio controlado con placebo, el 8% discontinuaron por eventos adversos comparado con el 9% para los 115 pacientes con placebo.

La Tabla 5 incluye aquellos eventos adversos reportados para los pacientes en el estudio controlado con placebo donde la tasa de incidencia del grupo tratado con divalproato de sodio ER fue mayor al 5% y superior que en los pacientes con placebo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA
500 mg

Tabla 5 Eventos Adversos Reportados en > 5% de los Pacientes Tratados con Divalproato de Sodio de Liberación Prolongada durante el Estudio Controlado con Placebo para Migraña, con una Incidencia Mayor que en los Pacientes que Tomaban Placebo¹			
Sistema Corporal	Evento Adverso	Divalproato de sodio de liberación prolongada (n=122)	Placebo (n=115)
Sistema Gastrointestinal			
	Náuseas	15%	9%
	Dispepsia	7%	4%
	Diarrea	7%	3%
	Vómitos	7%	2%
	Dolor abdominal	7%	5%
Sistema nervioso			
	Somnolencia	7%	2%
Otros			
	Infección	15%	15%
¹ Los siguientes eventos adversos ocurrieron en más del 5% de los pacientes tratados con Valcote ER y una incidencia mayor para placebo que para Valcote ER: Astenia y síndrome gripal.			

Los siguientes eventos adversos adicionales fueron reportados en más del 1% pero no más del 5% de los pacientes tratados con divalproato de sodio de liberación prolongada y con mayor incidencia que con placebo el estudio clínico controlado con placebo para profilaxis de migraña:

Cuerpo como un todo: Lesión accidental, infección viral

Sistema digestivo: Aumento del apetito, trastornos dentales

Trastornos metabólicos y Nutricionales: Edema, ganancia de peso.

Sistema nervioso: Marcha anormal, mareo, hipertonía, insomnio, nerviosismo, temblor, vértigo.

Sistema respiratorio: Faringitis, Rinitis

Piel y apéndices: Rash.

Sentidos especiales: Tinnitus.

Basado en dos estudios clínicos controlados con placebo y su extensión a largo plazo, los comprimidos de divalproato de sodio con recubrimiento entérico fueron generalmente bien tolerados con la mayoría de los eventos adversos clasificados como leves a moderados en severidad. De los 202 pacientes expuestos a los comprimidos de divalproato de sodio con recubrimiento entérico en los estudios controlados con placebo, el 17% discontinuaron por intolerancia. Esto se compara a una tasa de 5% para los 81 pacientes con placebo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA
500 mg

Incluyendo la extensión del estudio a largo plazo, los eventos adversos reportados como la razón primaria para la discontinuación en $\geq 1\%$ de 248 pacientes tratados con divalproato de sodio con recubrimiento entérico 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 6 incluye aquellos eventos adversos reportados para pacientes en estudios controlados con placebo donde la tasa de incidencia en el grupo tratado con divalproato de sodio con recubrimiento entérico fue mayor que 5% y fue mayor que en los pacientes tratados con placebo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA
500 mg

Tabla 6 Eventos Adversos Reportados por > 5% de Pacientes Tratados con Divalproato de Sodio con Recubrimiento Entérico durante Estudios de Migraña Controlados con Placebo con una Incidencia Mayor que en los Pacientes que Tomaban Placebo²			
Sistema Corporal	Evento Adverso	Divalproato de sodio con recubrimiento entérico (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%
	Vértigo	12%	6%
	Temblor	9%	0%
Otros			
	Aumento de peso	8%	2%
	Dolor de espalda	8%	6%
	Alopecia	7%	1%

² Los siguientes eventos adversos ocurrieron en más del 5% de los pacientes tratados con divalproato de sodio con recubrimiento entérico y en mayor incidencia para placebo que para divalproato de sodio con recubrimiento entérico: Síndrome gripal y faringitis

Los siguientes eventos adversos adicionales no referidos arriba fueron reportados por más del 1% pero no más del 5% de los pacientes tratados con divalproato de sodio con recubrimiento entérico y con una mayor incidencia que placebo en los estudios clínicos controlados con placebo:

Cuerpo como un todo: Dolor en el pecho

Sistema cardiovascular: Vasodilatación.

Sistema digestivo: Constipación, boca seca, flatulencia, estomatitis

Sistema Hemático y linfático: Equimosis.

Trastornos Metabólicos y Nutricionales: Edema periférico

Sistema Músculo esquelético: calambres en las piernas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA
500 mg

Sistema nervioso: Sueños anormales, confusión, parestesia, trastornos del habla, pensamiento anormal.

Sistema respiratorio: Disnea, sinusitis

Piel y apéndices: Prurito.

Sistema urogenital: Metrorragia

Otras poblaciones de pacientes

Los siguientes eventos adversos no enumerados previamente fueron reportados por más del 1% de los pacientes tratados con divalproato de sodio con recubrimiento entérico y con una mayor incidencia que placebo en estudios controlados con placebo de epilepsia o de episodios maníacos asociados con trastorno bipolar:

Cuerpo como un todo: Calofríos, calofríos y fiebre, aumento en el nivel de la droga, fiebre, cefalea, malestar, dolor de cuello, rigidez del cuello.

Sistema Cardiovascular: Arritmia, hipertensión, hipotensión, palpitación, hipotensión postural.

Sistema Digestivo: Anorexia, disfagia, eructos, incontinencia fecal, gastroenteritis, glositis, hemorragia de la encía, hematemesis, ulceración de la boca, absceso periodontal.

Sistema Hemático y linfático: Anemia, Aumento en el tiempo de sangría, leucopenia, petequias.

Trastornos Metabólicos y Nutricionales: Hipoproteinemia, aumento de SGOT, aumento de SGPT, pérdida de peso.

Sistema Músculo esquelético: Artralgia, artrosis, calambres.

Sistema Nervioso: Agitación, amnesia, ataxia, reacción catatónica, depresión, diplopia, disartria, labilidad emocional, alucinaciones, hipokinesia, incoordinación, nistagmo, psicosis, aumento de reflejos, trastorno del sueño, diskinesia tardía.

Sistema Respiratorio: Bronquitis, hipo, neumonía.

Piel y apéndices: Lupus Eritematoso discoide, piel seca, eritema nodoso, furunculosis, rash maculo papular, seborrea, sudoración, rash.

Sentidos Especiales: Ambliopía, conjuntivitis, sordera, ojos secos, trastornos del ojo, dolor del ojo, fotofobia, perversión del gusto.

Sistema Urogenital: Cistitis, dismenorrea, disuria, trastorno menstrual, incontinencia urinaria, vaginitis.

Los eventos adversos que se han reportado con todas las formas de dosificación de valproato en estudios de epilepsia, informes espontáneos, y otras fuentes son enumerados abajo por sistema corporal.

Puesto que el divalproato de sodio se ha utilizado generalmente con otras drogas antiepilépticas en el tratamiento de la epilepsia, no es posible, en la mayoría de los casos, determinar si las reacciones adversas siguientes se pueden atribuir al divalproato de sodio solo, o la combinación de drogas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA
500 mg

Gastrointestinal

Los efectos colaterales más comúnmente reportados al inicio de la terapia son náuseas, vómitos e indigestión. Estos efectos suelen ser transitorios y raramente requieren de la discontinuación de la terapia. Se ha reportado diarrea, calambres abdominales, constipación y alteraciones gingivales (principalmente hiperplasia gingival). También se ha reportado anorexia con alguna pérdida de peso y un incremento en el apetito con aumento de peso. En algunos pacientes, muchos de los cuales tienen trastornos gastrointestinales funcionales o anatómicos (incluyendo ileostomía o colostomía) con tiempos reducidos de tránsito GI, han reportado en la post-comercialización la aparición de los comprimidos en las deposiciones.

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 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. Malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo han sido también reportados (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 necrosis

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA
500 mg

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**).

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 **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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA
500 mg

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 muerte (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 ha reportado menores concentraciones de carnitina aunque se desconoce su relevancia clínica.

Se ha presentado hiperglicinemia y estuvo asociada con un resultado fatal en un paciente con hiperglicinemia preexistente no cetónica.

Genitourinario

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

Sentidos especiales

Se ha 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.

La notificación de sospecha de reacciones adversas

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
VALCOTE ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA
500 mg

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 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 deben 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, debe ser utilizado con cautela en pacientes con epilepsia.

6 PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de Excipientes

Valcote ER 250 mg:

Incorporar según última fórmula aprobada.

Valcote ER 500 mg:

Incorporar según última fórmula aprobada.

6.4 Condiciones de Almacenamiento

De acuerdo a lo aprobado en el registro.

6.5 Presentación

Valcote ER 250 mg:

Envases que contienen 2 y 50 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

Valcote ER 500 mg:

Envases que contienen 2 y 50 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.