



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2024-08051879-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2024-08051879-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ABBOTT LABORATOIRES ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada VALCOTE ER / DIVALPROATO DE SODIO, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN CONTROLADA / DIVALPROATO DE SODIO 250 mg y 500 mg; aprobada por Certificado N° 38.638.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma ABBOTT LABORATOIRES ARGENTINA S.A. propietaria de la

Especialidad Medicinal denominada VALCOTE ER / DIVALPROATO DE SODIO, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN CONTROLADA / DIVALPROATO DE SODIO 250 mg y 500 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2024-15525112-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 38638, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2024-08051879-APN-DGA#ANMAT

Js

Mbv

Digitally signed by PEARSON Enriqueta Maria
Date: 2024.02.23 16:34:47 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.23 16:34:49 -03:00

**PROYECTO DE PROSPECTO****VALCOTE ER**

LISTA Nº: 7126 /3826

DIVALPROATO DE SODIO**250 mg/500 mg de Ácido Valproico**

COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN CONTROLADA - Venta bajo receta –Industria Norteamericana

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido de liberación controlada de VALCOTE ER 500 mg contiene: Divalproato De Sodio 538.10 Mg (Equivalente A 500 Mg De Acido Valproico), Hidroxipropilmetilcelulosa 300.00 Mg, Lactosa Monohidratada 81.90 Mg, Celulosa Microcristalina 50.00 Mg, Dióxido De Silicio 30.00 Mg, Sorbato De Potasio 0.40 Mg, Opadry li-Y-22-17515-Gris 40.00 Mg, Opadry Ys-1-19025-A-Claro 10.00 Mg

Cada comprimido de liberación controlada de VALCOTE ER 250 mg contiene: Divalproato de sodio (equivalente a 250 mg de Ácido Valproico) 269,10 mg; Hipromelosa, 292,5 mg; Celulosa microcristalina, 62,4 mg; Dióxido de silicio, 26,0 mg; Opadry YS – 1-19025-A Claro, 9,75 mg; Opadry II -30-18037 Blanco, 26,0 mg; Sorbato de potasio, 0,13 mg; Tinta azul (para impresión de comprimido), 0,737 µl.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiepiléptico. ATC N03AG01

INDICACIONES

Manía: Valcote ER es un valproato y está indicado para el tratamiento de episodios maníacos agudos o mixtos asociados con el trastorno bipolar, con o sin características psicóticas.. Los síntomas típicos de la manía incluyen presión del habla, hiperactividad motora, reducción de la necesidad de dormir, huida de ideas, grandiosidad, mal juicio, agresividad y posible hostilidad.

La eficacia de Valcote ER se basa en parte en estudios de Valcote (comprimidos de liberación retardada de divalproato de sodio) en esta indicación, y se confirmó en un ensayo de 3 semanas con pacientes que cumplan los criterios DSM-IV TR para el trastorno bipolar I, maníaco o de tipo mixto, que fueron hospitalizados por manía aguda.

La eficacia del valproato para el uso a largo plazo en la manía, es decir, más de 3 semanas, no se ha demostrado en ensayos clínicos controlados. Por lo tanto, los proveedores de atención médica que eligen usar Valcote ER durante períodos prolongados deben reevaluar continuamente los beneficios de riesgo a largo plazo del medicamento para el paciente individual.

Epilepsia: Valcote ER está indicado como monoterapia y terapia adyuvante en el tratamiento de pacientes adultos y pacientes pediátricos hasta la edad de 10 años con convulsiones parciales complejas que ocurren de forma aislada o en asociación con otros tipos de convulsiones. Valcote ER también está indicado para su uso como terapia única y complementaria en el tratamiento de crisis de ausencia simples y complejas en adultos y niños

de 10 años o más. y como complemento en adultos y niños de 10 años o mayores con múltiples tipos de convulsiones que incluyen convulsiones de ausencia.

Migraña: Valcote ER está indicado para la profilaxis de las migrañas. No hay evidencia de que Valcote ER sea útil en el tratamiento agudo de las migrañas.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción: Divalproato de sodio se disocia al ion valproato en el tracto gastrointestinal. No se han establecido los mecanismos por los cuales el valproato ejerce sus efectos terapéuticos. Se ha sugerido que su actividad en la epilepsia está relacionada con el aumento de las concentraciones cerebrales de ácido gamma-aminobutírico (GABA).

Farmacodinámica: La relación entre la concentración plasmática y la respuesta clínica no está bien documentada.

Un factor que contribuye es la unión a proteínas no lineales, dependientes de la concentración de valproato que afecta el aclaramiento de la droga. Por lo tanto, el monitoreo del valproato sérico total puede no proporcionar un índice confiable de las especies bioactivas de valproato.



Por ejemplo, debido a que la unión a proteínas plasmáticas del valproato depende de la concentración, la fracción libre aumenta de aproximadamente el 10% a 40 mcg / ml a 18.5% a 130 mcg / ml. Las fracciones libres superiores a las esperadas ocurren en los ancianos, en pacientes hiperlipidémicos y en pacientes con enfermedades hepáticas y renales.

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

Manía: En ensayos clínicos controlados con placebo de manía aguda, los pacientes recibieron dosis a la respuesta clínica con concentraciones plasmáticas mínimas entre 85 y 125 mcg/ml.

Farmacocinética:

Absorción/Biodisponibilidad: La biodisponibilidad absoluta de los comprimidos de Valcote ER administrados como dosis única después de una comida fue de aproximadamente el 90% en relación con la infusión intravenosa.

Cuando se administra en dosis diarias totales iguales, la biodisponibilidad de Valcote ER es menor que la de Vacote (tabletas de liberación retardada de divalproato de sodio). En cinco estudios de dosis múltiples en sujetos sanos (N = 82) y en sujetos con epilepsia (N = 86), cuando se administró en condiciones de ayuno y no ayuno, Valcote ER administrado una vez al día produjo una biodisponibilidad promedio del 89% en relación con una dosis diaria total igual de Valcote administrada BID, TID o QID. La mediana del tiempo hasta las concentraciones plasmáticas máximas de valproato ($C_{m\acute{a}x.}$) después de la administración de Valcote ER varió de 4 a 17 horas. Después de la dosificación múltiple una vez al día de Valcote ER, la fluctuación de peak a mínimo en las concentraciones plasmáticas de valproato fue un 10-20% más baja que la de Valcote regular administrada por BID, TID o QID.

Conversión de Valcote a Valcote ER

Cuando Valcote ER se administra en dosis de 8 a 20% más altas que la dosis diaria total de Valcote, las dos formulaciones son bioequivalentes. En dos estudios aleatorizados y cruzados, se compararon dosis diarias múltiples de Valcote con dosis de 8 a 20% más altas una vez al día de Valcote ER. En estos dos estudios, los regímenes Valcote ER y Valcote fueron equivalentes con respecto al área bajo la curva (AUC; una medida del grado de biodisponibilidad). Además, la $C_{m\acute{a}x.}$ de valproato fue más baja y la $C_{m\acute{i}n}$ fue más alta o no diferente para Valcote ER en relación con los regímenes de Valcote.

Biodisponibilidad de las tabletas de Valcote ER en relación con Valcote cuando la dosis de Valcote ER es de 8 a 20 % más alta

Población de estudio	Regímenes	Biodisponibilidad relativa		
		AUC24	$C_{m\acute{a}x.}$	$C_{m\acute{i}n}$
Voluntarios sanos (N=35)	1,000 y 1,500 mg Valcote ER vs. 875 y 1.250 mg Valcote	1.059	0.882	1.173
Pacientes con epilepsia en tratamiento concomitante con fármacos antiepilépticos inductores de enzimas (N = 64)	1,000 a 5,000 mg Valcote ER vs. 875 a 4.250 mg de Valcote	1.008	0.899	1.022

Los fármacos antiepilepsia concomitantes (se evaluaron topiramato, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína y lamotrigina) que inducen el sistema de isoenzimas del citocromo P450 no alteraron significativamente la biodisponibilidad del valproato al convertir entre Valcote y Valcote ER.

Distribución

Unión a proteínas: La unión a proteínas plasmáticas del valproato depende de la concentración y la fracción libre aumenta de aproximadamente el 10% a 40 mcg/mL al 18,5% a 130 mcg/mL. La unión a proteínas del valproato se reduce en los ancianos, en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas, en pacientes con insuficiencia renal y en presencia de otros fármacos (por ejemplo, aspirina). Por el contrario, el valproato puede desplazar a ciertos fármacos unidos a proteínas (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, warfarina y tolbutamida).

Distribución CNS: Las concentraciones de valproato en el líquido cefalorraquídeo (LCR) se aproximan a las concentraciones no unidas en plasma (aproximadamente el 10% de la concentración total).

Metabolismo: El valproato es metabolizado casi en su totalidad por el hígado. En pacientes adultos en



monoterapia, el 30-50% de una dosis administrada aparece en la orina como un conjugado glucurónico. La β -oxidación mitocondrial es la otra vía metabólica principal, que generalmente representa más del 40% de la dosis. Por lo general, menos del 15-20% de la dosis se elimina por otros mecanismos oxidativos. Menos del 3% de una dosis administrada se excreta sin cambios en la orina.

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

Eliminación: El aclaramiento plasmático medio y el volumen de distribución del valproato total son 0,56 L/h/1,73 m² y 11 L/1,73 m², respectivamente. El aclaramiento plasmático medio y el volumen de distribución del valproato libre son 4,6 L/h/1,73 m² y 92 L/1,73 m². La vida media terminal media para la monoterapia con valproato varió de 9 a 16 horas después de los regímenes de dosificación oral de 250 a 1.000 mg.

Las estimaciones citadas se aplican principalmente a pacientes que no están tomando medicamentos que afectan los sistemas enzimáticos metabolizadores hepáticos. Por ejemplo, los pacientes que toman fármacos antiepilépticos inductores de enzimas (carbamazepina, fenitoína y fenobarbital) eliminarán el valproato más rápidamente. Debido a estos cambios en el aclaramiento de valproato, se debe intensificar la monitorización de las concentraciones antiepilépticas siempre que se introduzcan o retiren antiepilépticos concomitantes.

Transferencia Placentaria

Valproato cruza la barrera placentaria en especies animales y en humanos:

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

Poblaciones especiales

Efecto de la edad

Pediátrico: El perfil farmacocinético de valproato después de la administración de Valcote ER se caracterizó en un estudio multicéntrico de dosis múltiples, sin ayuno, abierto y multicéntrico en niños y adolescentes. Las dosis de Valcote ER una vez al día oscilaron entre 250-1,750 mg. La administración una vez al día de Valcote ER en pacientes pediátricos (10 - 17 años) produjo perfiles plasmáticos de concentración-tiempo de VPA similares a los que se han observado en adultos.

Anciano: Se ha demostrado que la capacidad de los pacientes de edad avanzada (rango de edad: 68 a 89 años) para eliminar el valproato se reduce en comparación con los adultos más jóvenes (rango de edad: 22 a 26 años). El aclaramiento intrínseco se reduce en un 39%; la fracción libre se incrementa en un 44%. En consecuencia, la dosis inicial debe reducirse en los ancianos.

Efecto del sexo: No hay diferencias en el despeje no unido ajustado de la superficie corporal entre hombres y mujeres ($4,8 \pm 0,17$ y $4,7 \pm 0,07$ L/h por 1,73 m², respectivamente).

Efecto de la raza: No se han estudiado los efectos de la raza en la cinética del valproato.

Efecto de la enfermedad

Enfermedad hepática: La enfermedad hepática afecta la capacidad de eliminar el valproato. En un estudio, el aclaramiento de valproato libre disminuyó en un 50 % en 7 pacientes con cirrosis y en un 16% en 4 pacientes con hepatitis aguda, en comparación con 6 sujetos sanos. En ese estudio, la vida media del valproato se incrementó de 12 a 18 horas. La enfermedad hepática también se asocia con una disminución de las concentraciones de albúmina y fracciones no unidas más grandes (aumento de 2 a 2,6 veces) de valproato. En consecuencia, el control de las concentraciones totales puede inducir a error, ya que las concentraciones libres pueden estar sustancialmente elevadas en pacientes con enfermedad hepática, mientras que las concentraciones totales pueden parecer normales.

Enfermedad renal: Se ha notificado una ligera reducción (27 %) en el aclaramiento no unido de valproato en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 10 ml/minuto); sin embargo, la hemodiálisis generalmente reduce las concentraciones de valproato en aproximadamente un 20 %. Por lo tanto, no parece ser necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. La unión a proteínas en estos pacientes se reduce sustancialmente; por lo tanto, el control de las concentraciones totales puede inducir a error.

Datos preclínicos de seguridad

Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad

Carcinogénesis: El valproato se administró por vía oral a ratas y ratones a dosis de 80 y 170 mg/kg/día (menos de la dosis máxima recomendada en humanos en mg/m²) durante dos años. Los hallazgos primarios fueron un



aumento en la incidencia de fibrosarcomas subcutáneos en ratas macho en dosis altas que recibieron valproato y una tendencia relacionada con la dosis de adenomas pulmonares benignos en ratones macho que recibieron valproato.

Mutagénesis: El valproato no fue mutagénico en un ensayo bacteriano *in vitro* (prueba de Ames), no produjo efectos letales dominantes en ratones y no aumentó la frecuencia de aberración cromosómica en un estudio citogenético in vivo en ratas. Se ha informado de un aumento de las frecuencias de intercambio de cromátidas hermanas (SCE) en un estudio de niños epilépticos que toman valproato; esta asociación no se observó en otro estudio realizado en adultos.

Deterioro de la Fertilidad y Toxicidad para el Desarrollo

En estudios de toxicidad crónica en ratas y perros jóvenes y adultos, la administración de valproato dio lugar a atrofia testicular y redujo la espermatogénesis a dosis orales de 400 mg/kg/día o superiores en ratas (aproximadamente igual o mayor que la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) sobre una base de mg/m²) y 150 mg/kg/día o mayor en perros (aproximadamente igual o mayor que la MRHD en un mg/m² base). Los estudios de fertilidad en ratas no han demostrado ningún efecto sobre la fertilidad a dosis orales de valproato de hasta 350 mg/kg/día (aproximadamente igual a la MRHD en una base de mg/m²) durante 60 días.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Manía: La efectividad de Valcote ER para el tratamiento de la manía aguda se basa en parte en estudios que establecen la efectividad de Valcote (comprimidos de liberación retardada de divalproato de sodio) para esta indicación. La efectividad de Valcote ER se confirmó en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, grupo paralelo, de 3 semanas, multicéntrico. El estudio fue diseñado para evaluar la seguridad y eficacia de Valcote ER en el tratamiento del trastorno bipolar I, maníaco o de tipo mixto, en adultos. Los pacientes adultos masculinos y femeninos que tenían un diagnóstico primario actual de DSM-IV TR de trastorno bipolar I, de tipo maníaco o mixto, y que fueron hospitalizados por manía aguda, se inscribieron en este estudio. Valcote ER se inició a una dosis de 25 mg/kg/día administrada una vez al día, aumentó en 500 mg/día el día 3, luego se ajustó para alcanzar concentraciones plasmáticas de valproato en el rango de 85-125 mcg/mL. Las dosis diarias medias de Valcote ER para los casos observados fueron de 2.362 mg (rango: 500 - 4.000), 2.874 mg (rango: 1.500 - 4.500), 2.993 mg (rango: 1.500 - 4.500), 3.181 mg (rango: 1.500 - 5.000) y 3.353 mg (rango: 1.500 - 5.500) en los días 1, 5, 10, 15 y 21, respectivamente. Las concentraciones medias de valproato fueron de 96,5 mcg/mL, 102,1 mcg/mL, 98,5 mcg/mL, 89,5 mcg/mL en los días 5, 10, 15 y 21, respectivamente. Los pacientes fueron evaluados en la Mania Rating Scale (Escala de calificación de manía) (MRS; la puntuación varía de 0 a 52).

Valcote ER fue significativamente más efectivo que el placebo en la reducción de la puntuación total de MRS.

Epilepsia: La eficacia del valproato para reducir la incidencia de convulsiones parciales complejas (CPS) que ocurren de forma aislada o en asociación con otros tipos de convulsiones se estableció en dos ensayos controlados.

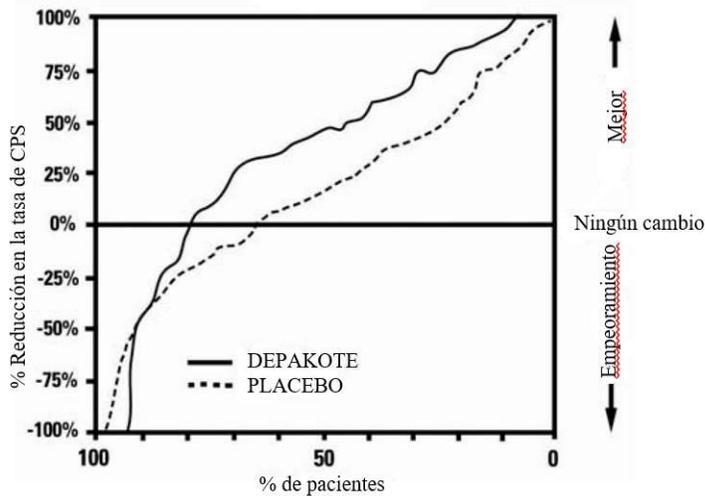
En un estudio controlado con placebo multicéntrico que empleó un diseño complementario (terapia adyuvante), 144 pacientes que continuaron sufriendo ocho o más CPS por 8 semanas durante un período de 8 semanas de monoterapia con dosis de carbamazepina o fenitoína suficientes para asegurar concentraciones plasmáticas dentro del "rango terapéutico" fueron aleatorizados para recibir, además de su medicamento antiepilépsia (DEA) original, ya sea Valcote o placebo. Los pacientes aleatorizados debían ser seguidos durante un total de 16 semanas. En la siguiente tabla se presentan los resultados.

Tabla 9. Estudio de terapia adyuvante Mediana de incidencia de SCP por 8 semanas			
Tratamiento complementario	Número de pacientes	Incidencia basal	Incidencia experimental
Valcote	75	16.0	8.9*
Placebo	69	14.5	11.5
* Reducción desde el inicio estadísticamente significativamente mayor para el valproato que para el placebo al nivel de $p \leq 0,05$.			

La figura 1 presenta la proporción de pacientes (eje X) cuyo porcentaje de reducción desde el inicio en las tasas de crisis parciales complejas fue al menos tan grande como el indicado en el eje Y en el estudio de terapia adyuvante. Un porcentaje de reducción positivo indica una mejora (es decir, una disminución en la frecuencia de las convulsiones), mientras que un porcentaje de reducción negativo indica un empeoramiento. Así, en una visualización de este tipo, la curva de un tratamiento eficaz se desplaza a la izquierda de la curva de placebo. Esta figura muestra que la proporción de pacientes que lograron un nivel particular de mejoría fue



consistentemente más alta para el valproato que para el placebo. Por ejemplo, el 45 % de los pacientes tratados con valproato tuvieron una reducción de $\geq 50\%$ en la tasa de convulsiones parciales complejas en comparación con el 23 % de los pacientes tratados con placebo.



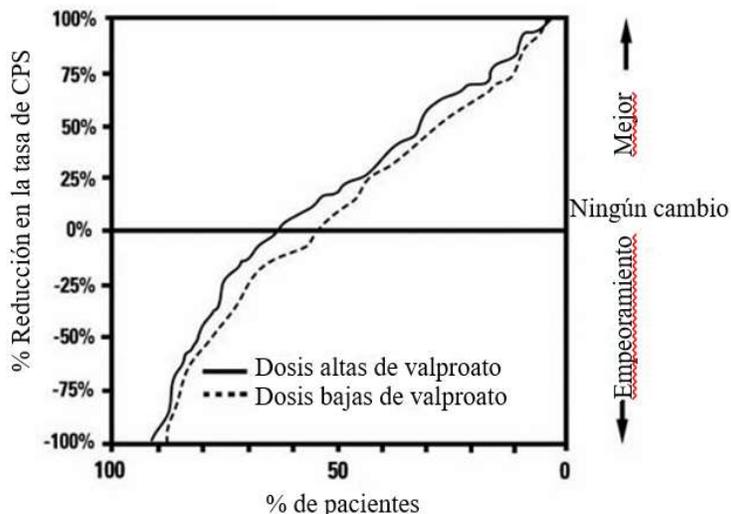
El segundo estudio evaluó la capacidad del valproato para reducir la incidencia de CPS cuando se administra como el único AED. El estudio comparó la incidencia de CPS entre los pacientes aleatorizados a un brazo de tratamiento de dosis alta o baja. Los pacientes calificaron para ingresar a la fase de comparación aleatoria de este estudio solo si 1) continuaron experimentando 2 o más CPS por 4 semanas durante un período de monoterapia de 8 a 12 semanas con dosis adecuadas de un AED (es decir, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o primidona) y 2) hicieron una transición exitosa durante un intervalo de dos semanas a valproato. Los pacientes que entraron en la fase aleatoria fueron llevados a su dosis objetivo-asignada, gradualmente disminuyeron su DEA concomitante y siguieron durante un intervalo de hasta 22 semanas. Sin embargo, menos del 50% de los pacientes aleatorizados completaron el estudio. En los pacientes convertidos a Valcote en monoterapia, las concentraciones medias totales de valproato durante la monoterapia fueron de 71 y 123 mcg/ml en los grupos de dosis baja y dosis alta, respectivamente.

La siguiente tabla presenta los resultados de todos los pacientes aleatorizados que tuvieron al menos una evaluación posterior a la aleatorización.

Tratamiento	Número de pacientes	Incidencia de referencia	de	Incidencia de fase aleatoria
Dosis altas de valproato	131	13.2		10.7*
Dosis bajas de valproato	134	14.2		13.8

* Reducción desde el inicio estadísticamente significativamente mayor para dosis altas que dosis bajas a nivel de $p \leq 0,05$.

La Figura 2 presenta la proporción de pacientes (eje X) cuya reducción porcentual desde el inicio en las tasas de convulsiones parciales complejas fue al menos tan grande como la indicada en el eje Y en el estudio de monoterapia. Una reducción porcentual positiva indica una mejora (es decir, una disminución en la frecuencia de las convulsiones), mientras que una reducción porcentual negativa indica un empeoramiento. Por lo tanto, en una pantalla de este tipo, la curva para un tratamiento más efectivo se desplaza a la izquierda de la curva para un tratamiento menos efectivo. Esta figura muestra que la proporción de pacientes que alcanzaron cualquier nivel particular de reducción fue consistentemente mayor para dosis altas de valproato que para dosis bajas de valproato. Por ejemplo, al cambiar de carbamazepina, fenitoína, fenobarbital o primidona en monoterapia a dosis altas de valproato en monoterapia, el 63% de los pacientes no experimentaron cambios o una reducción en las tasas de convulsiones parciales complejas en comparación con el 54% de los pacientes que recibieron dosis bajas de valproato.

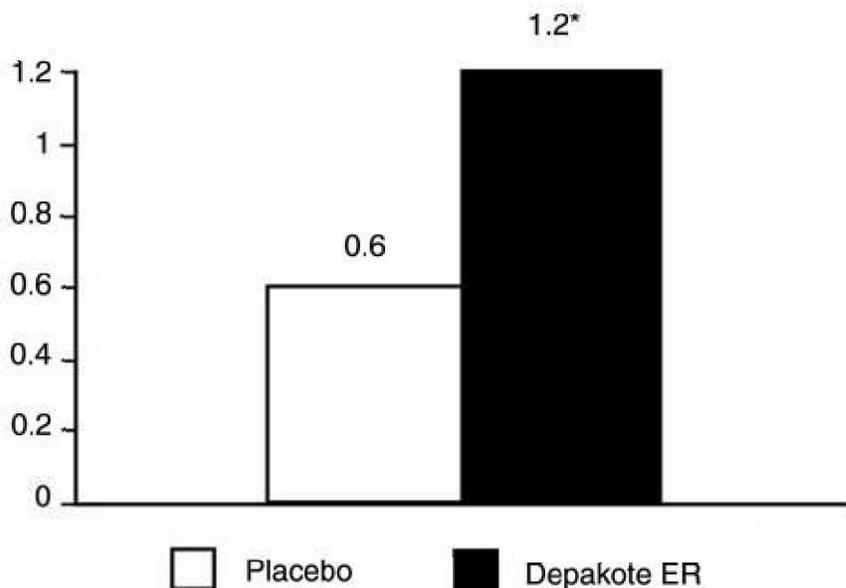


Migraña: Los resultados de un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos demostraron la efectividad de Valcote ER en el tratamiento profiláctico de la migraña. Este ensayo reclutó a pacientes con antecedentes de migrañas con o sin aura que ocurren en promedio dos o más veces al mes durante los tres meses anteriores. Se excluyeron los pacientes con cefaleas diarias en racimo o crónicas. A las mujeres en edad fértil se les permitió participar en el ensayo si se consideraba que estaban practicando un método anticonceptivo eficaz.

Los pacientes que experimentaron ≥ 2 migrañas en el período basal de 4 semanas fueron aleatorizados en una proporción de 1: 1 a Valcote ER o placebo y tratados durante 12 semanas. Los pacientes iniciaron el tratamiento con 500 mg una vez al día durante una semana, y luego se aumentaron a 1.000 mg una vez al día con la opción de disminuir permanentemente la dosis a 500 mg una vez al día durante la segunda semana de tratamiento si se producía intolerancia. Noventa y ocho de los 114 pacientes tratados con Valcote ER (86%) y 100 de los 110 pacientes tratados con placebo (91%) tratados al menos dos semanas mantuvieron la dosis de 1.000 mg una vez al día durante la duración de sus períodos de tratamiento. El resultado del tratamiento se evaluó sobre la base de la reducción de la tasa de migraña de 4 semanas en el período de tratamiento en comparación con el período basal.

Los pacientes (50 hombres, 187 mujeres) con edades comprendidas entre los 16 y los 69 años fueron tratados con Valcote ER (N = 122) o placebo (N = 115). Cuatro pacientes eran menores de 18 años y 3 tenían más de 65 años. Doscientos dos pacientes (101 en cada grupo de tratamiento) completaron el período de tratamiento. La reducción media en la tasa de migraña de 4 semanas fue de 1,2 desde una media basal de 4,4 en el grupo de Valcote ER, frente a 0,6 desde una media basal de 4,2 en el grupo de placebo. La diferencia de tratamiento fue estadísticamente significativa (ver Figura 3).

Figura 3 Reducción media en las tasas de migraña de 4 semanas



* p=0.006

REFERENCIAS

1. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Exposición al fármaco antiepiléptico fetal y resultados cognitivos a los 6 años (estudio NEAD): un estudio observacional prospectivo. *Lancet Neurología* 2013; 12 (3):244-252.

POSOLÓGÍA - FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Divalproato de sodio /Valproato de sodio/ Ácido valproico debe iniciarse y supervisarse preferiblemente por un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia, la manía o la profilaxis de la migraña.

Divalproato de sodio / valproato de sodio/ Ácido valproico no debe usarse en niños, mujeres y mujeres en edad fértil a menos que otros tratamientos sean ineficaces o no tolerados.

Divalproato de sodio/Valproato de sodio/ Ácido valproico se prescribe y dispensa de acuerdo con las medidas para la prevención del embarazo mencionadas en la sección de contraindicaciones y advertencias.

Después de que el médico tratante determine la idoneidad del paciente, El divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico se debe prescribir preferiblemente como monoterapia y a la dosis efectiva más baja, si es posible como una formulación de liberación prolongada. La dosis diaria debe ser dividida en al menos dos dosis únicas.

divalproato de sodioER es un producto de liberación prolongada para administración oral una vez al día. Los comprimidos de divalproato de sodio ER deben ingerirse enteros, sin masticar.

Manía: Los comprimidos de divalproato de sodio ER se administran por vía oral. La dosis inicial recomendada es de 25 mg/kg/día administrada una vez al día. Esta dosis deberá aumentarse tan rápidamente como sea posible hasta alcanzar la menor dosis terapéutica que produzca el efecto clínico deseado o el rango de concentraciones plasmáticas deseadas. En un estudio clínico controlado contra placebo en manía aguda o tipo mixto, los pacientes se dosificaron hasta llegar a una respuesta clínica, con concentraciones plasmáticas valle de entre 85 y 125 mcg/ml. La dosis máxima recomendada es de 60 mg/kg/día. No hay evidencias disponibles de estudios controlados que orienten al médico en el manejo a más largo plazo de un paciente que mejore durante el tratamiento con divalproato de sodioER de un episodio maníaco agudo. Si bien existe consenso de que el tratamiento farmacológico más allá de una respuesta aguda resulta deseable, tanto para el mantenimiento de la dosis inicial como para la prevención de nuevos episodios maníacos, no hay datos que avalen los beneficios de divalproato de sodioER en tales tratamientos durante períodos más largos (es decir, más allá de 3 semanas).

Epilepsia: El Divalproato de sodio está indicado como monoterapia y como terapia adyuvante en las crisis parciales complejas (CPC) y en crisis de ausencia simple y compleja en adultos y pacientes pediátricos de 10 años o más.

Como la dosificación de Divalproato de sodio se titula en forma ascendente, las concentraciones de



Fenobarbital, Carbamazepina y/o Fenitoína pueden verse afectadas (ver Precauciones –Interacciones Medicamentosas).

Crisis parciales complejas (CPC) - Para adultos y niños de 10 o más años de edad.

Monoterapia (terapia inicial): El Divalproato de sodio no ha sido estudiado como terapia inicial. El tratamiento debe iniciarse con dosis de 10 a 15 mg/kg/día, con incrementos de 5 a 10 mg/kg/semana hasta alcanzar una respuesta clínica óptima; generalmente dicha respuesta se alcanza con dosis diarias inferiores a 60 mg/kg/día. Si no se logra una respuesta óptima, deberán medirse los niveles plasmáticos para determinar si están o no dentro de los niveles aceptados en general (50 a 100 mcg/ml). No pueden hacerse recomendaciones con respecto a la seguridad de Valproato en dosis superiores a 60 mg/kg/día.

La probabilidad de trombocitopenia aumenta significativamente con concentraciones plasmáticas totales mínimas de Valproato superiores a 110 mcg/ml en mujeres y 135 mcg/ml en hombres. El beneficio de un mejor control de las crisis con mayores dosis debe ser evaluado en contraposición a la posibilidad de una mayor incidencia de reacciones adversas.

Cambio a monoterapia: Los pacientes deberán iniciar el tratamiento con dosis de 10-15 mg/kg/día. La dosis deberá ser aumentada de 5 a 10 mg/kg/semana para alcanzar una respuesta clínica óptima. Habitualmente ésta se alcanza con dosis diarias inferiores a 60 mg/kg/día. Si dicha respuesta no se alcanza, deberán medirse los niveles plasmáticos para determinar si están dentro del rango terapéutico usualmente aceptado (50-100 mcg/ml). No pueden hacerse recomendaciones con respecto a la seguridad del Valproato para su uso en dosis mayores a 60 mg/kg/día. La dosificación de las drogas antiepilépticas concomitantes (AED) puede reducirse habitualmente en aproximadamente un 25% cada dos semanas. Esta reducción puede iniciarse al comienzo del tratamiento con Divalproato sódico o demorarse por una a dos semanas si se sospecha la ocurrencia de crisis como consecuencia de la misma. La velocidad y duración de la suspensión de la droga antiepiléptica concomitante puede ser altamente variable, y los pacientes serán rigurosamente monitoreados durante este período debido al posible aumento de frecuencia de las crisis.

Tratamiento adyuvante: El Divalproato de sodio puede agregarse al régimen en dosis de 10 a 15 mg/kg/día. La dosificación puede aumentarse de 5 a 10 mg/kg/semana hasta alcanzar una respuesta clínica óptima. Habitualmente dicha respuesta se logra con dosis diarias inferiores a 60 mg/kg/día. Si el resultado no se alcanzara, deberán medirse los niveles plasmáticos para determinar si están o no dentro del rango usualmente aceptado (50 a 100 mcg/ml). No puede hacerse ninguna recomendación acerca de la seguridad del Valproato en dosis mayores a 60 mg/kg/día.

En un estudio de tratamiento adyuvante para CPC, en el cual los pacientes recibían Carbamazepina o Fenitoína agregados al Divalproato de sodio, no fue necesario realizar ajustes de la dosis de Carbamazepina o Fenitoína. Sin embargo, dado que el Divalproato de sodio puede interactuar con éstos u otras drogas antiepilépticas administradas concomitantemente, así como con otras drogas (ver Interacciones Medicamentosas), se recomienda determinar periódicamente las concentraciones plasmáticas de las drogas antiepilépticas concomitantes durante la primera fase del tratamiento (ver Interacciones Medicamentosas).

Crisis de ausencia simples y complejas 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 entre 5 y 10 mg/kg/día hasta que puedan controlarse las crisis o los efectos adversos impidan posteriores aumentos. La dosis máxima recomendada es de 60 mg/kg/día.

No se ha establecido una correlación válida entre la dosis diaria, las concentraciones séricas y el efecto terapéutico. Sin embargo, las concentraciones séricas de Valproato para la mayoría de los pacientes con crisis de ausencia oscilarán entre 50 y 100 mcg/ml. Algunos pacientes pueden ser controlados con concentraciones séricas menores o mayores (ver Farmacología Clínica).

Como la dosificación de Divalproato de sodio es titulada en forma ascendente, las concentraciones sanguíneas de Fenobarbital y/o Fenitoína pueden verse afectadas (ver Precauciones).

Las medicaciones antiepilépticas no deberán suspenderse en forma abrupta en pacientes que reciben la droga para prevenir crisis más graves, debido a la posibilidad de precipitar un estado epiléptico con hipoxia y riesgo de muerte consiguientes (ver Advertencias)

En niñas, mujeres adolescentes, mujeres embarazadas y con potencial de procrear, Valcote deberá ser iniciado y supervisado por un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia o manía. El tratamiento sólo debe iniciarse si otros tratamientos no son efectivos o no son tolerados y el beneficio y el riesgo debe ser reconsiderado cuidadosamente en las revisiones regulares de tratamiento. Valcote debe ser prescripto preferentemente como monoterapia y en la dosis efectiva más baja, si es posible como una formulación de



liberación prolongada para evitar picos de concentraciones plasmáticas altas. La dosis diaria debe dividirse en al menos dos dosis únicas.

En pacientes que hayan recibido previamente Ácido Valproico (Depakene), el tratamiento con Divalproato de sodio (Valcote) deberá iniciarse con la misma dosis diaria y régimen de dosificación. Una vez estabilizado el paciente con divalproato de sodio, podrá elegirse un esquema de administración de dos o tres tomas al día en pacientes seleccionados.

Conversión a Divalproato de sodio de liberación prolongada: En pacientes adultos y niños de 10 años o más con epilepsia, que recibían previamente Divalproato de sodio, el Divalproato de sodio de liberación prolongada deberá ser administrado una vez por día utilizando 8 a 20% más que la dosis diaria total de Divalproato de sodio (Ver Tabla de Conversión de Dosis).

Para los pacientes a quienes la dosis diaria total de Divalproato de sodio no pueda ser directamente convertida al Divalproato de sodio de liberación prolongada, se deberá considerar la opinión del médico para aumentar la dosis diaria total de Divalproato de sodio del paciente a la dosis mayor próxima antes de convertir a la dosis diaria total. No hay datos suficientes para permitir una recomendación de un factor de conversión para pacientes con dosis de Divalproato de sodio mayor a 3125 mg/día.

Tabla de Conversión de dosis

Divalproato de sodio - Dosis diaria total (mg)	Divalproato de sodio de liberación prolongada (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 totales diarias de Divalproato de sodio no pueden ser convertidas directamente a una dosis diaria total en 8 a 20% mayor de Divalproato de sodio de liberación prolongada debido a que las concentraciones de dosis de DSLP requeridas no están disponibles. Se deberá dejar a consideración del médico el aumento de la dosis diaria de Divalproato de sodio a la siguiente dosis más alta antes de convertir a la dosis diaria total apropiada de Divalproato de sodio de liberación prolongada.	

Las. No hay datos suficientes para permitir una recomendación de factor de conversión para pacientes con dosis de divalproato de sodio superiores a 3125 mg/día. Las concentraciones de C_{min} de valproato en plasma para divalproato de sodio ER en promedio son equivalentes a divalproato de sodio, pero pueden variar entre pacientes después de la conversión. Si no se lograra una respuesta clínica satisfactoria se deberán medir niveles plasmáticos para determinar si estos se encuentran o no dentro del riesgo terapéutico usualmente aceptado (50 a 100 mcg/ml).

Profilaxis de la migraña: La dosis inicial recomendada es de 500 mg una vez por día durante 1 semana, aumentándola luego a 1 g una vez al día. Si bien sólo se han evaluado dosis de 1g de divalproato de sodio ER una vez al día en pacientes con migraña, el rango posológico efectivo de divalproato de sodio Comprimidos de cubierta entérica en dichos pacientes es de 500 mg a 1 g. por día. Al igual que con otros productos a base de Valproato, las dosis de divalproato de sodio ER deberán ser individualizadas y podrán requerirse ajustes posológicos. Los comprimidos de divalproato de sodio ER no son bioequivalentes a los comprimidos de divalproato de sodio Cubierta entérica (véase Farmacología Clínica, Farmacocinética). En caso de que un paciente requiriera ajustes de dosis inferiores a las concentraciones disponibles de divalproato de sodio ER deberá considerarse la administración de divalproato de sodio comprimidos de 125 y 250 mg (liberación no controlada).

Divalproato de sodio debe ser iniciado y supervisado por un especialista con experiencia en el tratamiento de la Migraña. El tratamiento sólo debe iniciarse si otros tratamientos no son efectivos o no son tolerados y el beneficio y el riesgo debe ser reconsiderado cuidadosamente en las revisiones regulares de tratamiento.



Recomendaciones posológicas generales

Posología en pacientes geriátricos: Debido a una disminución en el clearance de la fracción libre de Valproato y a una posible mayor susceptibilidad a la somnolencia, las dosis iniciales en pacientes geriátricos deberán reducirse. Las dosis iniciales inferiores a 250 mg en ancianos sólo podrán alcanzarse con el uso de otras presentaciones de Divalproato de sodio. La dosificación deberá ir aumentándose en forma más paulatina, con monitoreo periódico de la ingesta de alimentos y de agua, deshidratación, somnolencia y otros episodios adversos. Deberá considerarse la reducción de la dosis o la suspensión de Valproato en pacientes con ingesta deficiente de líquidos o alimentos y en pacientes con excesiva somnolencia. La dosis terapéutica definitiva deberá alcanzarse en base a la respuesta clínica y tolerancia del paciente (véase Advertencias).

Episodios adversos relacionados a la dosis: La incidencia de episodios adversos (particularmente elevación de las enzimas hepáticas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. La probabilidad de trombocitopenia aumenta significativamente con concentraciones totales de Valproato ≥ 110 mcg/ml en mujeres o ≥ 135 mcg/ml en hombres (véase Precauciones). Deberá evaluarse el beneficio de un mayor efecto terapéutico con dosis más altas frente a la posibilidad de una mayor incidencia de las reacciones adversas.

Irritación gastrointestinal: Los pacientes que sufren de irritación GI podrán beneficiarse con la administración de la medicación con las comidas o con una dosis inicial más baja de divalproato de sodio Comprimidos de cubierta entérica.

Cumplimiento: El paciente deberá tomar divalproato de sodio ER todos los días según la indicación del médico. Si se olvidara de tomar un comprimido, deberá hacerlo tan pronto como le sea posible, salvo que sea casi la hora de la próxima dosis. Si se saltara una dosis, no deberá duplicar la siguiente.

CONTRAINDICACIONES

EL DIVALPROATO DE SODIO NO DEBERÁ ADMINISTRARSE EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA O DISFUNCIÓN HEPÁTICA SIGNIFICATIVA.

El Divalproato de sodio está contraindicado en pacientes con conocidos trastornos del ciclo de la urea (ver Advertencias).

Tratamiento de la epilepsia

- durante el embarazo a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado (ver secciones advertencias y precauciones y embarazo, fertilidad y lactancia).
- en mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las medidas para la prevención del embarazo mencionadas en las secciones de advertencias y precauciones y embarazo, fertilidad y lactancia.

Tratamiento de la manía y profilaxis de los ataques de migraña

- durante el embarazo (ver secciones de advertencias y precauciones y embarazo, fertilidad y lactancia).
- en mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las medidas para la prevención del embarazo mencionadas en las secciones de advertencias y precauciones y embarazo, fertilidad y lactancia.

El Divalproato de sodio está contraindicado en paciente con porfiria.

El divalproato de sodio está contraindicado en pacientes que tienen enfermedades mitocondriales causadas por mutaciones en el ADN de la polimerasa gamma (POLG; por ejemplo, Síndrome de Alpers - Huttenlocher) y en niños menores de dos años de edad en los que se sospecha que tienen un trastorno relacionado con la POLG. (Ver ADVERTENCIAS - Hepatotoxicidad).

El Divalproato de sodio está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la droga.

ADVERTENCIAS

Hepatotoxicidad: Se han producido casos fatales de insuficiencia hepática en pacientes que recibían Ácido Valproico. Por lo general, se registraron durante los primeros seis meses de tratamiento. La hepatotoxicidad severa o fatal puede estar precedida de síntomas inespecíficos, tales como malestar general, debilidad, letargia, edema facial, anorexia y vómitos. Los pacientes deberán ser estrictamente controlados para detectar la presencia de dichos síntomas. Deberán realizarse análisis de la función hepática antes de iniciar la terapia, y a intervalos regulares durante la misma, especialmente durante los primeros 6 meses de tratamiento. Sin embargo, los médicos no deberán confiar solamente en la bioquímica sérica, ya que los resultados de dichas pruebas pueden no ser anormales en todos los casos. También deberán considerarse los resultados de los exámenes físicos periódicos y la historia clínica de los pacientes.

Deberá tenerse mucha precaución cuando se administre VALCOTE en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática. Los pacientes que reciben anticonvulsivantes múltiples, los niños, pacientes con



trastornos metabólicos congénitos, con severos trastornos convulsivos acompañados de retraso mental y con enfermedad cerebral orgánica pueden constituir un grupo de particular riesgo. La experiencia indica que los niños menores de 2 años están expuestos a un riesgo considerablemente mayor de hepatotoxicidad fatal, especialmente si pertenecen a alguno de los grupos de particular riesgo antes mencionados. La experiencia en epilepsia ha demostrado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal en pacientes mayores de 2 años decrece considerablemente a medida que aumenta la edad. No se recomienda el empleo de VALCOTE ER en niños (véase Precauciones – Empleo en pediatría).

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

El Divalproato de Sodio está contraindicado en pacientes que tienen enfermedades mitocondriales causadas por mutaciones en el ADN de la polimerasa gamma (POLG; por ejemplo, Síndrome de Alpers - Huttenlocher) y en niños menores de dos años de edad en los que se sospecha que tienen un trastorno relacionado con la POLG (ver Contraindicaciones).

Han sido reportado casos de Insuficiencia hepática aguda y muertes relacionadas con trastornos hepáticos inducidas por Valproato en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados por mutaciones en el gen mitocondrial de la ADN polimerasa gamma (POLG) (por ejemplo, Síndrome de Alpers – Huttenlocher) en una tasa mayor que aquellos sin estos síndromes.

Deben sospecharse trastornos relacionados a la POLG en pacientes con historia familiar o síntomas sugestivos de trastornos relacionados a la POLG, incluyendo pero no limitándose a encefalopatía inexplicable, epilepsia refractaria (focal, mioclónica), presentación de status epilepticus, retrasos en el desarrollo, retraso psicomotor, neuropatía axonal sensitivomotora, ataxia miopática cerebelosa, oftalmoplejía, o migraña complicada con aura occipital. Las pruebas de mutación de la POLG deben ser realizadas de acuerdo con la práctica clínica habitual para la evaluación diagnóstica de dichos trastornos. Las mutaciones A467T y W748S están presentes en aproximadamente 2/3 de los pacientes con trastornos autosómicos recesivos relacionados con POLG.

En pacientes de más de dos años de edad en los que se tiene sospechas de tener una enfermedad mitocondrial hereditaria, el Divalproato de Sodio debe ser usado únicamente luego de que otros anticonvulsivantes fallaron. Este grupo de mayor edad debe ser monitoreado de forma cercana durante el tratamiento con Divalproato de Sodio por al desarrollo de daño hepático agudo con evaluaciones clínicas regulares y pruebas de monitoreo de la función hepática.

Pancreatitis: Se han informado casos de pancreatitis potencialmente mortales en niños y adultos tratados con Valproato. Algunos de los casos se describieron como pancreatitis hemorrágicas cuyos síntomas iniciales progresaron rápidamente hasta la muerte. Algunos casos se presentaron poco después de iniciado el tratamiento y otros después de varios años de terapia. En base a los casos registrados, el índice excede al esperado en la población general, y hubo casos de pancreatitis con recidiva después de reiniciado el tratamiento con Valproato. En estudios clínicos llevados a cabo en 2416 pacientes se observaron dos casos de pancreatitis sin etiología alternativa, lo que representa una experiencia de 1044 pacientes-año. Los pacientes y/o tutores deberán tener en cuenta que el dolor abdominal, las náuseas, los vómitos y/o la anorexia pueden ser síntomas de pancreatitis que requieren evaluación clínica inmediata. Si se diagnostica pancreatitis, deberá suspenderse la terapéutica con Valproato e iniciar un tratamiento alternativo para la afección clínica subyacente, según indicación clínica.

Somnolencia en ancianos: En los pacientes de edad avanzada, la dosificación deberá incrementarse más paulatinamente, con monitoreo periódico de la ingesta de líquidos y nutrientes, deshidratación, somnolencia y de otros episodios adversos. Deberá considerarse la reducción de la dosis o la suspensión de Valproato en pacientes con ingesta hídrica o alimentaria deficiente y en pacientes con somnolencia excesiva (véase Posología – Forma de Administración).

Trombocitopenia: La frecuencia de episodios adversos, particularmente enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia (véase Precauciones) puede estar relacionada a la dosis. Por lo tanto, deberá evaluarse el beneficio de un mayor efecto terapéutico con dosis más elevadas frente a la posibilidad de una mayor incidencia de los efectos adversos.

Trastornos del ciclo de la urea: Se han informado casos de encefalopatía hiperamoniémica, algunas veces fatales, luego de la iniciación del tratamiento con Divalproato en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, un grupo



de anomalías genéticas infrecuentes, particularmente la deficiencia de la ornitina transcarbamilasa. Antes de la iniciación del tratamiento con Valproato deberá considerarse la evaluación de trastornos del ciclo de la urea en: (1) Pacientes con una historia inexplicada de encefalopatía o coma, encefalopatía asociada con una carga proteica, encefalopatía relacionada con el embarazo o el post-parto, retraso mental inexplicado, o antecedentes de niveles plasmáticos elevados de amonio o glutamina; (2) Pacientes con vómitos y letargia cíclicos, irritabilidad episódica extrema, ataxia, nitrógeno ureico bajo o supresión proteica; (3) Pacientes con antecedentes familiares de trastornos del ciclo de la urea o antecedentes familiares de muertes infantiles inexplicadas (particularmente varones); (4) Pacientes con otros signos o síntomas de trastornos del ciclo de la urea. Los pacientes que desarrollen síntomas de encefalopatía hiperamoniémica inexplicada mientras reciben tratamiento con Valproato deberán recibir tratamiento inmediato (incluyendo discontinuación de la terapia con Valproato) y ser evaluados para descartar trastornos subyacentes del ciclo de la urea (ver Contraindicaciones y Precauciones).

Conducta e ideas suicidas: Se ha reportado un incremento del riesgo de conducta o pensamientos de suicidio en pacientes tratados con antiepilépticos para cualquiera de las indicaciones. Este mayor riesgo de conducta o pensamientos suicidas con los antiepilépticos se observó ya en la primera semana después de iniciado el tratamiento y continuó durante el período de tratamiento evaluado. El riesgo relativo de conducta o pensamientos suicidas fue más elevado en los estudios clínicos en epilepsia que en los estudios clínicos en trastornos psiquiátricos u otros trastornos, pero las diferencias en el riesgo absoluto fueron similares en las indicaciones para epilepsia y psiquiátricas. Los pacientes tratados con antiepilépticos para alguna de las indicaciones deben ser monitoreados por posible aparición o agravamiento de la depresión, conducta o pensamientos suicidas y/o cambios inusuales en el estado de ánimo o comportamiento.

Los análisis agrupados de 199 ensayos clínicos controlados con placebo (terapia mono y adyuvante) de 11 antiepilépticos diferentes mostraron que los pacientes asignados al azar a uno de los antiepilépticos tenían aproximadamente el doble de riesgo (riesgo relativo ajustado 1,8, IC del 95%: 1,2, 2,7) de pensamiento o comportamiento suicida en comparación con los pacientes asignados al azar a placebo. En estos ensayos, que tuvieron una duración media del tratamiento de 12 semanas, la tasa de incidencia estimada de comportamiento suicida o ideación entre 27,863 pacientes tratados con antiepilépticos fue del 0.43%, en comparación con el 0.24% entre 16,029 pacientes tratados con placebo, lo que representa un aumento de aproximadamente un caso de pensamiento o comportamiento suicida por cada 530 pacientes tratados. Hubo cuatro suicidios en pacientes tratados con fármacos en los ensayos y ninguno en pacientes tratados con placebo, pero el número es demasiado pequeño para permitir cualquier conclusión sobre el efecto del fármaco sobre el suicidio.

El aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con entiepilépticos se observó tan pronto como una semana después de comenzar el tratamiento farmacológico con antiepilépticos y persistió durante la duración del tratamiento evaluado. Debido a que la mayoría de los ensayos incluidos en el análisis no se extendieron más allá de las 24 semanas, no se pudo evaluar el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas más allá de las 24 semanas.

El riesgo de pensamientos o conductas suicidas fue generalmente consistente entre las drogas en los datos analizados. El hallazgo de un mayor riesgo con antiepilépticos de diferentes mecanismos de acción y en una variedad de indicaciones sugiere que el riesgo se aplica a todos los antiepilépticos utilizados para cualquier indicación. El riesgo no varió sustancialmente según la edad (5-100 años) en los ensayos clínicos analizados. La Tabla 2 muestra el riesgo absoluto y relativo por indicación para todos los entiepilépticos evaluados.

Tabla 2. Riesgo por indicación de fármacos antiepilépticos en el análisis agrupado				
Indicación	Placebo Pacientes con Eventos Por 1.000 pacientes	Pacientes con fármacos con eventos Por cada 1.000 Pacientes	Riesgo relativo: Incidencia de Eventos en fármacos Pacientes/Incidencia en pacientes con placebo	Diferencia de riesgo: Fármacos Pacientes con eventos por cada 1,000 pacientes
Epilepsia	1.0	3.4	3.5	2.4
Psiquiátrico	5.7	8.5	1.5	2.9
Otro	1.0	1.8	1.9	0.9
Total	2.4	4.3	1.8	1.9

El riesgo relativo de pensamientos o comportamientos suicidas fue mayor en los ensayos clínicos para la



epilepsia que en los ensayos clínicos para afecciones psiquiátricas o de otro tipo, pero las diferencias de riesgo absoluto fueron similares para la epilepsia y las indicaciones psiquiátricas.

Cualquier persona que esté considerando recetar Divalproato de sodio o cualquier otro antiepiléptico debe equilibrar el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con el riesgo de enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se prescriben medicamentos antiepilépticos se asocian con la morbilidad y la mortalidad y un mayor riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas.

El médico que esté considerando recetar Divalproato de Sodio u otro antiepiléptico deberá evaluar el riesgo de conducta o pensamientos suicidas frente al riesgo de la enfermedad sin tratar. La epilepsia y muchos otros trastornos para los cuales se recetan antiepilépticos se encuentran de por sí asociados con morbilidad y mayor riesgo de conducta y pensamientos suicidas.

En caso de aparición de conductas y pensamientos suicidas durante el tratamiento, el médico deberá considerar si la aparición de estos síntomas en un determinado paciente puede estar relacionada con la enfermedad que está siendo tratada. Se deberá informar a los pacientes, cuidadores y familiares que los antiepilépticos aumentan el riesgo de conducta y pensamientos suicidas y advertirles de la necesidad de estar alertas ante la aparición o agravamiento de los signos y síntomas de depresión, cambios inusuales en el estado de ánimo o comportamiento, o la aparición de conducta o pensamientos suicidas o daño hacia ellos mismos. Los comportamientos que generen preocupación deben ser informados inmediatamente al médico.

Interacciones con antibióticos carbapenémicos: Los antibióticos carbapenémicos (Ertapenem, Imipenem, Meropenem) pueden reducir las concentraciones séricas del Ácido Valproico a niveles subterapéuticos, y en consecuencia producir pérdida del control de las convulsiones. Se recomienda controlar frecuentemente las concentraciones séricas de Ácido Valproico después del inicio del tratamiento con Carbapenem. Deberá considerarse un tratamiento antibacteriano o anticonvulsivante alternativo si las concentraciones séricas de Ácido Valproico descienden significativamente o se deteriora el control de las convulsiones (ver Interacciones Medicamentosas).

Niñas/Mujeres adolescentes/Mujeres en edad fértil/Embarazo:

Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico tiene un alto potencial teratogénico y los niños expuestos en el útero a Divalproato de sodio / Valproato de sodio/ Ácido valproico tienen un alto riesgo de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo (véase sección embarazo, fertilidad y lactancia).

Divalproato de sodio / Valproato de sodio / Ácido valproico está contraindicado en las siguientes situaciones:

Tratamiento de la epilepsia

- durante el embarazo, a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado (véase secciones de advertencias y precauciones y embarazo, fertilidad y lactancia).
- en mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las medidas para la prevención del embarazo mencionadas a continuación y en las secciones de contraindicaciones y embarazo, fertilidad y lactancia.

Tratamiento de la manía y profilaxis de los ataques de migraña

- durante el embarazo (véase secciones de advertencias y precauciones y embarazo, fertilidad y lactancia).
- en mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las medidas para la prevención del embarazo mencionadas a continuación y en las secciones de contraindicaciones y embarazo, fertilidad y lactancia.

El médico tratante debe asegurarse que:

- Las circunstancias individuales deben evaluarse en cada caso, involucrando al paciente en la discusión, a garantizar su compromiso, discutir opciones terapéuticas y garantizar su comprensión de los riesgos y la medidas necesarias para minimizar los riesgos.
- el potencial de embarazo se evalúa para todas las pacientes femeninas.
- la paciente ha entendido y reconocido los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos a Divalproato de sodio/valproato de sodio/ácido valproico en el útero.
- la paciente comprende la necesidad de someterse a pruebas de embarazo antes del inicio del tratamiento y durante el tratamiento, según sea necesario.
- la paciente recibe asesoramiento sobre anticoncepción y que el paciente es capaz de cumplir con la necesidad de utilizar anticonceptivos efectivos (para más detalles, consulte la subsección de anticoncepción), sin interrupción durante toda la duración del tratamiento con Divalproato de sodio/ valproato de sodio/ácido valproico.



- la paciente comprende la necesidad de una revisión periódica (al menos anual) del tratamiento por parte del médico, preferiblemente por un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia, o manía o profilaxis de migraña.
- la paciente comprende la necesidad de consultar a su médico tan pronto como planifique el embarazo para garantizar la discusión oportuna y cambio a opciones de tratamiento alternativas antes de la concepción, y antes de discontinuar la anticoncepción.
- el paciente comprende los peligros y las precauciones necesarias asociadas con el uso de Divalproato de sodio /valproato de sodio/ácido valproico y la necesidad de consultar urgentemente a su médico en caso de el embarazo.
- el paciente ha recibido la guía del paciente.

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

Niñas femeninas

- El médico tratante debe asegurarse de que los padres/cuidadores de niñas comprendan la necesidad de contacte al especialista una vez que la niña use Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico experimenta la menarca.

El médico tratante debe asegurarse de que los padres/cuidadores de niñas que han experimentado la menarca les proporcionen información completa sobre los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos al Divalproato de sodio/valproato de sodio/ácido valproico en el útero.

En pacientes que experimentaron la menarca, el especialista en la prescripción debe volver a evaluar la necesidad del tratamiento con Divalproato de sodio/valproato de sodio/ácido valproico anualmente y considerar opciones de tratamiento alternativas. Si el Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico es el único tratamiento adecuado, es necesario usar un método de anticoncepción eficaz y discutir todas las demás medidas descritas en las secciones contraindicaciones, precauciones y advertencias y embarazo, fertilidad y lactancia. El especialista debe hacer todos los esfuerzos posibles para cambiar a las niñas a una alternativa tratamiento antes de que alcancen el potencial de tener hijos.

El embarazo debe excluirse antes del inicio del tratamiento con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico.

Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil a las que se les receta Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico deben usar un método anticonceptivo eficaz, sin interrupción durante toda la duración del tratamiento con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico. Estos pacientes deben recibir información completa sobre la prevención del embarazo y deben ser referidos para recibir consejos anticonceptivos si no están usando anticonceptivos efectivos. Al menos un método anticonceptivo efectivo (preferiblemente un método independiente del usuario, como un dispositivo intrauterino o implante) o se deben usar dos formas complementarias de anticoncepción que incluyan un método de barrera. Las circunstancias individuales deben ser evaluadas en cada caso, al elegir el método anticonceptivo que involucra al paciente en la discusión, para garantizar su compromiso y cumplimiento de las medidas elegidas. Incluso si tiene amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre anticoncepción efectiva.

Revisiones anuales de tratamiento preferiblemente por un especialista

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

El médico tratante debe asegurarse de que el paciente haya entendido y reconocido los riesgos de la enfermedad congénita, malformaciones y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos al Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico en el útero.

Planificación del embarazo

Para la indicación de epilepsia, si una mujer planea quedar embarazada, un especialista con experiencia en tratamiento de la epilepsia, debe reevaluar el tratamiento con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico y considerar opciones de tratamiento alternativo. Se debe hacer todo lo posible para cambiar a una alternativa adecuada de tratamiento previo a la concepción y antes de que se suspenda la anticoncepción (véase la sección de embarazo, fertilidad y lactancia). Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir asesoramiento adicional sobre los riesgos con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/ácido valproico para el feto para apoyar su decisión informada sobre planificación familiar.



Para las indicaciones de manía y profilaxis de la migraña, si una mujer planea quedar embarazada, un especialista con experiencia en el manejo de la manía y la profilaxis de la migraña debe ser consultado y el tratamiento con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico debe suspenderse y, si es necesario cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción y antes de que se descontinúe la anticoncepción.

En caso de embarazo

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

El farmacéutico debe asegurarse que

- se aconseje a los pacientes que no suspendan el medicamento con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico y contactar inmediatamente a un especialista en caso de embarazo planificado o sospechado.

Materiales educativos

Para ayudar a los profesionales de la salud y a los pacientes a evitar la exposición a Divalproato de sodio/valproato de sodio/ácido valproico durante el embarazo, el titular de la autorización de comercialización ha proporcionado materiales educativos como una guía médica para reforzar las advertencias y brindar orientación sobre el uso de Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico en mujeres en edad fértil y los detalles del programa de prevención de embarazo. Se debe proporcionar una guía del paciente a todas las mujeres con potencial de procrear usando Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico.

Recordatorio Visual sobre el empaque externo

Con el fin de informar y recordar a los pacientes evitar la exposición a Divalproato sódico/Valproato sódico/Ácido valproico durante el embarazo, el Titular de la Autorización de Comercialización ha agregado un pictograma y una advertencia en el empaque exterior.



ADVERTENCIA PARA
MUJERES Y NIÑAS

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

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

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

Lea el prospecto cuidadosamente antes de su uso”

PRECAUCIONES

Disfunción hepática: (Véase Contraindicaciones y Advertencias).

Pancreatitis: (Véase Advertencias).

Generales: Dado que se han comunicado casos de trombocitopenia (véase Advertencias), inhibición de la fase secundaria de la agregación plaquetaria y anormalidades en los parámetros de coagulación (por ejemplo, fibrinógeno bajo), se recomienda realizar pruebas de coagulación y recuentos plaquetarios antes de iniciar el tratamiento y a intervalos regulares durante el mismo. En los pacientes tratados con VALCOTE, se recomienda controlar el recuento plaquetario y los parámetros de coagulación antes de ser sometidos a procedimientos quirúrgicos. En un estudio clínico con VALCOTE empleado como monoterapia en pacientes epilépticos, 34/126 pacientes (27%) que recibían un promedio de aproximadamente 50 mg/kg/día presentaron por lo menos un valor plaquetario $\leq 75 \times 10^9$ /litro. Se les retiró la medicación a aproximadamente la mitad de dichos pacientes, con normalización posterior de los recuentos plaquetarios. En el resto de los pacientes, los recuentos plaquetarios se normalizaron con la continuación de la terapia. En este estudio, la probabilidad de trombocitopenia pareció aumentar significativamente con concentraciones totales de Valproato ≥ 110 mcg/ml (mujeres) o ≥ 135 mcg/ml (hombres). La presencia de hemorragias, hematomas o trastornos de la hemostasia / coagulación constituye una indicación para reducir la dosis o suspender el tratamiento.



Dado que VALCOTE puede interactuar con agentes que actúan como inductores enzimáticos, administrados en forma concomitante, se recomienda la determinación periódica de los niveles plasmáticos de Valproato y de dichas drogas concomitantes durante el curso inicial de la terapia, según indicación clínica (véase Precauciones – Interacciones Medicamentosas).

El Valproato es eliminado parcialmente en la orina como un cetometabolito, lo que puede llevar a una falsa interpretación de cetonuria.

Se han registrado alteraciones en las pruebas de la función tiroidea asociadas con la administración de Valproato. Se desconoce su significado clínico.

Existen estudios in vitro que sugieren que el Valproato estimula la replicación de los virus HIV y CMV bajo ciertas condiciones experimentales. Se desconocen sus consecuencias clínicas, si es que existen. Además, estos hallazgos in vitro son de dudosa importancia para los pacientes que reciben tratamiento antirretroviral de máxima supresión. Sin embargo, estos datos deberán tenerse en cuenta al interpretar los resultados del control rutinario de la carga viral en pacientes con HIV que reciben Valproato, o durante el seguimiento clínico de pacientes con CMV.

Pacientes con deficiencia subyacente de carnitina palmitotransferasa (CPT) Tipo II deben ser advertidos del mayor riesgo de rhabdomiólisis cuando toman valproato.

Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)/reacciones de hipersensibilidad multiorgánica Se ha notificado una reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), también conocida como hipersensibilidad multiorgánica, en pacientes que toman valproato. Dress puede ser fatal o potencialmente mortal. DRESS típicamente, aunque no exclusivamente, se presenta con fiebre, erupción, linfadenopatía y / o hinchazón facial, en asociación con otra afectación del sistema de órganos, como hepatitis, nefritis, anomalías hematológicas, miocarditis o miositis que a veces se asemejan a una infección viral aguda. La eosinofilia a menudo está presente. Debido a que este trastorno es variable en su expresión, otros sistemas de órganos no mencionados aquí pueden estar involucrados. Es importante tener en cuenta que las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, como fiebre o linfadenopatía, pueden estar presentes, aunque la erupción no sea evidente. Si tales signos o síntomas están presentes, el paciente debe ser evaluado inmediatamente. El valproato debe suspenderse y no reanudarse si no se puede establecer una etiología alternativa para los signos o síntomas.

Hiperamoniemia: La hiperamoniemia se ha reportado en asociación con la terapia con Divalproato y puede presentarse aún con tests de función hepática normales. En pacientes que desarrollen letargia y vómitos inexplicados o cambios en el estado mental, deberá considerarse la encefalopatía hiperamoniémica por lo que deberán medirse los niveles de amonio.

Asimismo, deberá considerarse la hiperamoniemia en pacientes con hipotermia (ver Precauciones – Hipotermia).

Si el amonio estuviera aumentado se deberá discontinuar el tratamiento con Valproato. Deberán iniciarse intervenciones apropiadas para el tratamiento de la hiperamoniemia y tales pacientes deberán someterse a una investigación para trastornos subyacentes del ciclo de la urea (ver Contraindicaciones Y Advertencias-Trastornos del ciclo de la urea y Precauciones- *Hiperamoniemia y encefalopatía asociadas con el uso concomitante de Topiramato*).

Las elevaciones asintomáticas del amonio son más frecuentes, y cuando se presentan, requieren un estrecho monitoreo de los niveles plasmáticos de amonio. Si persiste la elevación, deberá considerarse la discontinuación del tratamiento con Valproato.

Hiperamoniemia y encefalopatía asociadas con el uso concomitante de Topiramato: La administración concomitante de Topiramato y Ácido Valproico se ha visto asociada con hiperamoniemia con o sin encefalopatía en pacientes que habían tolerado cada una de las drogas por separado. Los síntomas clínicos de la encefalopatía hiperamoniémica a menudo incluyen alteraciones agudas en los niveles de conciencia y/o función cognitiva con letargia o vómitos. La hipotermia también puede ser una manifestación de la hiperamoniemia (ver Precauciones – Hipotermia). En la mayoría de los casos, los síntomas desaparecen luego de la interrupción de cualquiera de las drogas. Este evento adverso no se debe a una interacción farmacocinética. No se sabe si la monoterapia con Topiramato está asociada con hiperamoniemia. Los pacientes con errores congénitos del metabolismo o actividad mitocondrial hepática reducida pueden presentar mayor riesgo de hiperamoniemia con o sin encefalopatía. Aunque no se ha estudiado, una interacción entre Topiramato y Ácido Valproico puede exacerbar defectos existentes o desenmascarar deficiencias en personas susceptibles (ver Contraindicaciones y Advertencias- Trastornos del ciclo de la urea y Precauciones- Hiperamoniemia).



Hipotermia: Se ha comunicado hipotermia, definida como el descenso no intencional de la temperatura corporal por debajo de 35°C, asociada con el tratamiento con Valproato junto con y en ausencia de hiperamoniemia. Esta reacción adversa también puede producirse en pacientes que reciben tratamiento concomitante de Topiramato con Valproato luego de iniciado el tratamiento con Topiramato o al aumentar la dosis diaria de Topiramato (ver Interacciones Medicamentosas – Topiramato). Deberá considerarse la suspensión del tratamiento con Valproato en pacientes que desarrollen hipotermia, que puede manifestarse en una variedad de anormalidades clínicas tales como letargia, confusión, coma y alteraciones significativas en otros sistemas orgánicos importantes tales como el sistema cardiovascular y respiratorio. El tratamiento y la evaluación clínica deben incluir análisis de los niveles de amoníaco en sangre.

Atrofia cerebral: Han habido reportes de postmarketing de atrofia cerebral y cerebelosa reversible e irreversible, asociada temporalmente con el uso de valproato. En algunos casos los pacientes se recuperaron con secuelas permanentes (ver reacciones adversas). Las funciones motoras y cognitivas de pacientes con valproato debe ser monitoreadas rutinariamente y la droga debe ser discontinuada ante la presencia de sospecha o signos aparentes de atrofia cerebral. Reportes de atrofia cerebral con varias formas de problemas neurológicos incluyendo retrasos en el desarrollo y deterioro psicomotor han sido reportado en niños que fueron expuestos en el útero al valproato (ver Precauciones, y Advertencias – uso en el embarazo).

Empleo en pediatría: La seguridad y eficacia de VALCOTE ER para la profilaxis de la migraña, no han sido establecidas en pacientes de menos de 18 años de edad. La seguridad y eficacia de los comprimidos de Divalproato de sodio de liberación prolongada para el tratamiento de crisis parciales complejas, crisis simples y complejas de ausencia y crisis de tipo múltiple que incluyen crisis de ausencia, no han sido establecidas en pacientes pediátricos de menos de 10 años de edad. La experiencia indica que los niños menores de 2 años están expuestos a un riesgo considerablemente mayor de hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con patologías de particular riesgo. La experiencia en epilepsia ha demostrado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal en niños mayores de 2 años decrece considerablemente a medida que aumenta la edad.

Empleo en geriatría: No se ha establecido la seguridad y eficacia de VALCOTE ER para la prevención de la migraña en pacientes mayores de 65 años. En los estudios clínicos prospectivos doble ciego con VALCOTE Comprimidos de cubierta entérica de manía asociada con trastorno bipolar no participaron pacientes mayores de 65 años. Un estudio en pacientes geriátricos con demencia reveló somnolencia relacionada a la droga y suspensión del tratamiento debido a somnolencia (véase Advertencias - Somnolencia en ancianos). En estos pacientes deberá reducirse la dosis inicial y deberán considerarse reducciones en la dosificación o suspensión del tratamiento en pacientes con excesiva somnolencia (véase Posología – Forma de Administración).

Este medicamento contiene lactosa. Pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Efectos de las drogas coadministradas sobre el clearance del Valproato

Las drogas que afectan el nivel de expresión de las enzimas hepáticas, particularmente aquéllas que elevan los niveles de las glucuronil-transferasas (por ejemplo, Ritonavir), pueden aumentar el clearance del Valproato. Por ejemplo, la Fenitoína, la Carbamazepina y el Fenobarbital (o la Primidona) pueden duplicar el clearance del Valproato. Por lo tanto, los pacientes bajo monoterapia generalmente presentan vidas medias más prolongadas y concentraciones más elevadas que los pacientes bajo politerapia con drogas anticonvulsivantes.

En cambio, los inhibidores de las isozimas del citocromo P450 (por ejemplo, los antidepresivos) ejercen poco efecto sobre el clearance del Valproato debido a que la oxidación mediada por los microsomas del citocromo P450 es una vía metabólica secundaria de relativamente poca importancia en comparación con la glucuronización y la beta-oxidación.

Debido a estas variaciones en el clearance del Valproato, siempre que se agreguen o se suspendan agentes enzimoinductores, deberá intensificarse el monitoreo de las concentraciones de Valproato y drogas concomitantes.

La siguiente lista proporciona información respecto del potencial de influencia de varias medicaciones comúnmente recetadas sobre la farmacocinética del Valproato. Esta lista no está completa y no podría estarlo nunca ya que continuamente se está informando de nuevas interacciones.

Drogas con las que se ha observado una interacción potencialmente significativa

Aspirina: Un estudio que comprendió la coadministración de aspirina en dosis antipiréticas (11 a 16 mg/kg) y Valproato en niños (n=6) reveló una menor unión a las proteínas y una inhibición del metabolismo del Valproato.



La fracción libre de Valproato se cuadruplicó en presencia de la aspirina en comparación con el Valproato solo. La vía de la beta-oxidación que comprende el 2-E-Ácido Valproico, 3-OH-Ácido Valproico y 3-ceto Ácido Valproico disminuyó del 25% de los metabolitos totales excretados con Valproato solo a 8,3% en presencia de la aspirina. VALCOTE ER no está indicado para su empleo en niños (véase Precauciones – Empleo en pediatría). No se ha determinado si la interacción observada en este estudio se aplica también a los adultos, pero se recomienda precaución al coadministrar Valproato y aspirina.

Felbamato: Un estudio que comprendió la coadministración de 1200 mg/día de Felbamato y Valproato a pacientes con epilepsia (n=10) reveló un aumento del 35% (de 86 a 115 mcg/ml) en la concentración máxima media del Valproato en comparación con el Valproato solo. El incremento de la dosis de Felbamato a 2400 mg/día aumentó la concentración máxima media del Valproato a 133 mcg/ml (aumento adicional del 16%). Podrá ser necesario disminuir la dosis del Valproato cuando se inicie la administración de Felbamato.

Antibióticos carbapenémicos: Se ha informado de una reducción clínicamente significativa de la concentración sérica del Ácido Valproico en pacientes tratados con antibióticos carbapenémicos (Ertapenem, Imipenem, Meropenem) que puede producir pérdida del control de las convulsiones. No se ha dilucidado el mecanismo de esta interacción. Se recomienda controlar frecuentemente las concentraciones séricas de Ácido Valproico después del inicio del tratamiento con Carbapenem. Deberá considerarse un tratamiento antibacteriano o anticonvulsivante alternativo si las concentraciones séricas de Ácido Valproico descienden significativamente o se deteriora el control de las convulsiones (ver Advertencias).

Rifampicina: Un estudio que comprendió la administración de una dosis única de Valproato (7 mg/kg) 36 horas después de 5 noches de administración de Rifampicina (600 mg/día) reveló un aumento del 40% en el clearance oral del Valproato. Podrá ser necesario un ajuste en la dosis del Valproato cuando se coadministre con Rifampicina.

Inhibidores de la Proteasa: Inhibidores de la proteasa como lopinavir, ritonavir disminuyen el nivel en plasma de valproato cuando son administrados conjuntamente.

Colestiramina - La colestiramina puede conducir a una disminución en el nivel en plasma de valproato cuando son administrados conjuntamente.

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

Antiácidos: Un estudio que comprendió la coadministración de 500 mg de Valproato con antiácidos comúnmente administradas no reveló ningún efecto sobre el grado de absorción del Valproato.

Clorpromazina: Un estudio que comprendió la administración de 100 a 300 mg/día de Clorpromazina en pacientes esquizofrénicos que ya recibían Valproato (200 mg dos veces al día) reveló un aumento del 15% en los niveles plasmáticos mínimos del Valproato.

Haloperidol: En un estudio en el que se administraron de 6 a 10 mg/día de Haloperidol a pacientes esquizofrénicos que ya recibían Valproato (200 mg dos veces al día) no se registraron variaciones significativas en los niveles plasmáticos mínimos de Valproato.

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

Efectos del Valproato sobre otras drogas

El Valproato demostró ser un inhibidor débil de algunas isoenzimas del citocromo P450, epoxihidrasas y glucuroniltransferasas. La siguiente lista proporciona información respecto del potencial de influencia de la coadministración de Valproato sobre la farmacocinética o la farmacodinamia de varias medicaciones de prescripción corriente. Esta lista no estará nunca completa ya que continuamente se está informando de nuevas interacciones.

Drogas con las que se ha observado una interacción potencialmente significativa en presencia del Valproato

Amitriptilina/Nortriptilina: La administración de una dosis oral única de 50 mg de Amitriptilina a 15 voluntarios normales (10 hombres y 5 mujeres) que recibieron Valproato (500 mg dos veces al día) provocó una disminución del 21% en el clearance plasmático de Amitriptilina y del 34% en el clearance neto de Nortriptilina. En raras ocasiones los informes postmarketing revelaron una mayor concentración de Amitriptilina con la coadministración de Valproato. La administración concomitante de Valproato y Amitriptilina raramente ha sido asociada con toxicidad. Se recomienda controlar los niveles de Amitriptilina en pacientes tratados concomitantemente con Valproato. En presencia de Valproato deberá considerarse una reducción de la dosis de Amitriptilina/Nortriptilina.

Carbamazepina/Carbamazepina-10,11-Epóxido: Los niveles séricos de Carbamazepina (CBZ) disminuyeron un 17%, mientras que los de Carbamazepina-10,11-epóxido (CBZ-E) aumentaron en un 45% con la coadministración de Valproato y CBZ a pacientes epilépticos.



Clonazepam: El empleo concomitante de Ácido Valproico y Clonazepam puede inducir estados de ausencia en pacientes con antecedentes de este tipo de crisis.

Diazepam: El Valproato desplaza al Diazepam de sus sitios de unión a la albúmina plasmática e inhibe su metabolismo. La coadministración de Valproato (1500 mg/día) aumentó la fracción libre de Diazepam (10 mg) en un 90% en sujetos 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 del Diazepam no varió con la administración de Valproato.

Etosuximida: El Valproato inhibe el metabolismo de la Etosuximida. La administración de una dosis única de 500 mg de Etosuximida con Valproato (800 a 1600 mg/día) a voluntarios sanos (n=6) se vio acompañada por un incremento del 25% en la vida media de eliminación de la Etosuximida y una disminución del 15% en su clearance total en comparación con la Etosuximida como monoterapia. Los pacientes tratados con Valproato y Etosuximida, especialmente junto con otros anticonvulsivantes, deberán ser controlados para detectar alteraciones en las concentraciones séricas de ambas drogas.

Lamotrigina: En un estudio de estado de equilibrio dinámico en el que participaron 10 voluntarios sanos, la vida media de eliminación de la Lamotrigina aumentó de 26 a 70 horas cuando se coadministró Valproato (165% de aumento). Deberá reducirse la dosis de Lamotrigina cuando se coadministre con Valproato. Se han reportado reacciones cutáneas serias (tales como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), cuando se administró Lamotrigina concomitantemente con Valproato. Ver el prospecto de Lamotrigina para detalles de dosificación con la administración concomitante con Valproato.

Fenobarbital: El Valproato demostró inhibir el metabolismo del Fenobarbital. La coadministración de Valproato (250 mg dos veces por día durante 14 días) y Fenobarbital a sujetos sanos (n=6) produjo un aumento del 50% en la vida media y una disminución del 30% en el clearance plasmático del Fenobarbital (dosis única de 60 mg). La fracción de la dosis de Fenobarbital excretada inalterada aumentó un 50% en presencia del Valproato.

Existe evidencia de seria depresión del SNC, con o sin elevaciones significativas en los niveles séricos del barbiturato o del Valproato. Se recomienda estricto monitoreo en pacientes que reciban tratamiento concomitante con barbitúricos por posibles signos de toxicidad neurológica. Deberán obtenerse las concentraciones barbitúricas séricas, si fuera posible, y luego reducir la dosis del barbitúrico, si fuera necesario.

Fenitoína: El Valproato desplaza a la Fenitoína de sus sitios de unión a la albúmina plasmática e inhibe su metabolismo hepático. La coadministración de Valproato (400 mg tres veces por día) y Fenitoína (250 mg) en voluntarios sanos (n=7) fue asociada con un incremento del 60% en la fracción libre de la Fenitoína. El clearance plasmático total y el volumen de distribución aparente de la Fenitoína aumentaron un 30% en presencia del Valproato. El clearance y el volumen de distribución aparente de la Fenitoína libre disminuyeron un 25%.

Se han registrado crisis convulsivas en pacientes epilépticos con la combinación de Valproato y Fenitoína. La dosis de Fenitoína deberá ajustarse según requerimientos clínicos.

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

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

Propofol: Puede ocurrir una interacción clínicamente significativa entre Valproato y propofol que conduzca a un incremento en los niveles sanguíneos de propofol. Por lo tanto, la dosis de propofol debería ser reducida cuando se lo co-administra con Valproato.

Nimodipina: El tratamiento concomitante de Divalproato de Sodio con nimodipina puede incrementar la concentración plasmática de nimodipina hasta en un 50%, Por lo que se recomienda rever la concentración de nimodipina cuando se administre en conjunto con Divalproato de sodio

Tolbutamida: de los experimentos in vitro se agregó Tolbutamida a muestras de plasma tomadas de pacientes tratados con Valproato, la fracción libre de la Tolbutamida aumento del 20 a 50%. Se desconoce la relevancia clínica de este desplazamiento.

Topiramato y Acetazolamida - La administración concomitante de valproato y topiramato o acetazolamida se ha asociado con encefalopatía y/o hiperamonemia.

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

La administración concomitante de Topiramato con Ácido Valproico también ha sido asociada con hipotermia en pacientes que han tolerado estos dos agentes por separado. Se recomiendan determinaciones de los niveles



de amoníaco en sangre en pacientes que informaron aparición de hipotermia (ver Precauciones – Hipotermia y Precauciones – Hiperamonemiemia).

Warfarina: En un estudio in vitro, el Valproato aumentó la fracción libre de la Warfarina hasta un 32.6%. Si bien se desconoce la relevancia terapéutica de este hallazgo, se recomienda controlar los parámetros de coagulación cuando se administre VALCOTE a pacientes que reciben anticoagulante.

Zidovudina: En 6 pacientes HIV-seropositivos, el clearance de la Zidovudina (100 mg cada 8 horas) disminuyó en un 38% después de la administración de Valproato (250 ó 500 mg cada 8 horas); la vida media de la Zidovudina no se vio alterada.

Quetiapina: La coadministración de Valproato y Quetiapina puede aumentar el riesgo de neutropenia/leucopenia.

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

Acetaminofén: El Valproato no afectó ninguno de los parámetros farmacocinéticos del Acetaminofén cuando se administraron concomitantemente a tres pacientes epilépticos.

Clozapina: En pacientes psicóticos (n=11) no se observaron interacciones cuando se administró Valproato con Clozapina.

Litio: La coadministración de Valproato (500 mg dos veces por día) y Carbonato de Litio (300 mg tres veces por día) en hombres sanos (n=16) no afectó la cinética de estado de equilibrio del Litio.

Lorazepam: La administración concomitante de Valproato (500 mg 2 veces al día) y Lorazepam (1 mg dos veces al día) en hombres sanos (n=9) disminuyó el clearance plasmático de Lorazepam en un 17%.

Olanzapina: No es necesario ajustar la dosis de olanzapina cuando se administra de forma concomitante con valproato. La coadministración de valproato (500 mg dos veces al día) y olanzapina (5 mg) a adultos sanos (n=10) provocó una reducción del 15 % en la Cmax y una reducción del 35 % en el ABC de la olanzapina.

Rufinamida: Según un análisis farmacocinético poblacional, el aclaramiento de la rufinamida disminuyó con el valproato. Las concentraciones de rufinamida aumentaron entre <16 % y 70 %, dependiendo de la concentración de valproato (observándose los mayores aumentos en los pacientes pediátricos con altas dosis o concentraciones de valproato). Los pacientes estabilizados con la rufinamida antes de que se les prescriba el valproato deben comenzar la terapia con valproato en una dosis baja y ajustar la dosis a una dosis clínicamente efectiva]. De manera similar, los pacientes que reciben valproato deben comenzar con una dosis de rufinamida inferior a 10 mg/kg por día (pacientes pediátricos) o 400 mg por día (adultos).

Anticonceptivos esteroideos orales: La administración de una dosis única de Etinilestradiol (50 mcg)/Levonorgestrel (250 mcg) a 6 mujeres tratadas con Valproato (200 mg dos veces por día) durante 2 meses no reveló interacciones farmacocinéticas.

Embarazo y Lactancia

El Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico están contraindicados como tratamiento para la manía y profilaxis de la migraña durante el embarazo. El Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico están contraindicados como tratamiento para la epilepsia durante el embarazo a menos que no haya una alternativa adecuada para tratar la epilepsia. El Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico están contraindicados para su uso en mujeres con potencial para la procreación a menos que se cumplan las medidas para la prevención del embarazo mencionadas en las secciones de contraindicaciones y precauciones y advertencias.

Riesgo de Exposición durante el embarazo relacionado con valproato

Tanto la monoterapia y la politerapia con valproato se asocian con resultados anormales de embarazo. Los datos disponibles sugieren que la politerapia antiepiléptica incluyendo valproato se asocia con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que la monoterapia con valproato.

Malformaciones Congénitas

Los datos derivados de un meta-análisis (incluyendo registros y estudios de cohortes) ha demostrado que 10,73% de los niños de las mujeres epilépticas expuestos a la monoterapia con valproato durante el embarazo sufren de malformaciones congénitas (IC del 95%: 8,16 -13,29). Se trata de un mayor riesgo de malformaciones mayores que para la población en general, para quienes el riesgo es alrededor del 2-3%. El riesgo es dosis dependiente, pero el umbral de dosis por debajo de la cual no existe un riesgo no puede establecerse basándose en los datos disponibles.

Los datos disponibles muestran una mayor incidencia de malformaciones menores y mayores. Los tipos más comunes de malformaciones incluyen defectos del tubo neural, dismorfia facial, labio leporino y paladar



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

La exposición en útero a valproato podría también producir deterioro/pérdida auditiva debido a malformaciones del oído y/o nariz (efecto secundario) y/o toxicidad directa sobre la función auditiva. Los casos describen sordera o deterioro/pérdida auditiva tanto unilateral como bilateral. Se recomienda vigilar los signos y síntomas de ototoxicidad.

Trastornos del desarrollo

Los datos han demostrado que la exposición al valproato en el útero puede tener efectos adversos en el desarrollo mental y físico de los niños expuestos. El riesgo es dosis dependiente, pero el umbral de dosis por debajo de la cual no existe un riesgo no puede ser establecido sobre la base de los datos disponibles. El período gestacional exacto de riesgo para estos efectos es incierto y la posibilidad de un riesgo durante todo el embarazo no se puede excluir.

Los estudios realizados en niños en edad preescolar expuestos al valproato en el útero muestran que hasta un 30-40% experimentan retrasos en su desarrollo temprano como hablar y caminar después, habilidades intelectuales más bajas, pobres habilidades lingüísticas (hablar y entender) y problemas de memoria indicando posiblemente trastornos del neurodesarrollo.

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

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

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

Los datos disponibles sugieren que los niños expuestos al valproato en el útero pueden presentar mayor riesgo de desarrollar trastorno de déficit de atención/hiperactividad (THDA) (aproximadamente 1,5 veces más) en comparación con la población general.

Niñas, adolescentes y mujeres en edad fértil

- Si una mujer quiere planificar un embarazo
- Durante el embarazo, las convulsiones tónico-clónicas maternas y estado epiléptico con hipoxia puede llevar a un particular riesgo de muerte para la madre y el feto.
- En las mujeres que planean quedar embarazadas o que están embarazadas, la terapia con valproato debe reevaluarse.
- Si una mujer planea un embarazo o queda embarazada, la terapia con valproato debe ser detenida.
- En las mujeres que planean quedar embarazadas deben hacerse todos los esfuerzos para cambiar, al tratamiento adecuado alternativo antes de la concepción, si es posible.

Si una mujer planea un embarazo

Para la indicación de epilepsia, si una mujer planea quedar embarazada, un especialista (preferiblemente) con experiencia en el tratamiento de la epilepsia, debe volver a evaluar el tratamiento con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico y considerar opciones de tratamiento alternativas. Se debe hacer todo lo posible para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción, y antes de que se suspenda la anticoncepción (véase sección Advertencias y precauciones). Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir más asesoramiento sobre los riesgos del Divalproato de sodio/Valproato de sodio/ácido valproico para los niños no nacidos para apoyar su toma de decisiones informada con respecto a la planificación familiar. Para la(s) indicación(es) de manía y profilaxis de la migraña, si una mujer planea quedar embarazada, preferiblemente un especialista con experiencia en el manejo de la manía o la profilaxis de la migraña debe ser consultado y debe discontinuarse el tratamiento con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico y si es necesario cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción, y antes de la suspensión de la anticoncepción.

Mujeres embarazadas

Divalproato de sodio/valproato de sodio/ácido valproico como tratamiento para la manía y profilaxis de las crisis de migraña están contraindicados para su uso durante el embarazo. Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico como tratamiento para la epilepsia están contraindicados en el embarazo a menos que



no haya un tratamiento alternativo adecuado (véase secciones de contraindicaciones y advertencias y precauciones), según lo evaluado y decidido por el médico tratante.

Si una mujer que usa Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico queda embarazada, debe ser derivada inmediatamente a un especialista (preferentemente) para considerar opciones de tratamiento alternativas. Durante el embarazo, las convulsiones clónicas tónicas maternas y el estado epiléptico con hipoxia pueden conllevar un riesgo particular de la muerte para la madre y el niño por nacer.

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

- Use la dosis efectiva más baja y divida la dosis diaria de Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico en varias dosis pequeñas para tomar durante todo el día. El uso de una formulación de liberación prolongada puede ser preferible a otras formulaciones de tratamiento para evitar el pico alto de concentraciones plasmáticas (véase sección de posología y forma de administración).

Todos los pacientes con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/ácido valproico expuestos al embarazo y sus parejas deben considerar una monitorización prenatal especializada para detectar la posible aparición de defectos en el tubo neural u otras malformaciones.

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

Riesgo en el recién nacido

- Se han comunicado muy raramente casos de síndrome hemorrágico en los recién nacidos cuyas madres han tomado valproato durante el embarazo. Este síndrome hemorrágico se relaciona con trombocitopenia, hipofibrinogenemia y/o a una disminución de otros factores de la coagulación. La afibrinogenemia también se ha informado y puede ser fatal. Sin embargo, este síndrome se debe distinguir de la disminución de factores vitamina K-inducidas por fenobarbital e inductores enzimáticos. Por lo tanto, el recuento de plaquetas, los niveles plasmáticos de fibrinógeno, las pruebas de la coagulación y factores de la coagulación deben ser investigados en los recién nacidos.

- Se han informado casos de hipoglucemia en los recién nacidos cuyas madres han tomado valproato durante el tercer trimestre de su embarazo.

- Se han informado casos de hipotiroidismo en los recién nacidos cuyas madres han tomado valproato durante embarazo.

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

Lactancia Materna

El valproato se excreta en la leche humana con una concentración que varía de 1% a 10% de los niveles séricos maternos. Se han mostrado trastornos hematológicos en los recién nacidos amamantados/bebés de las mujeres tratadas.

Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con divalproato de sodio teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

Se ha informado de amenorrea, ovario poliquístico y el aumento de los niveles de testosterona en las mujeres que usan el valproato. La administración de valproato también puede perjudicar la fertilidad en los hombres. Los informes de casos indican que las disfunciones de la fertilidad son reversibles tras la interrupción del tratamiento

REACCIONES ADVERSAS

- Las siguientes reacciones adversas graves se describen a continuación y en otras partes del etiquetado:
- Insuficiencia hepática
- Defectos *congénitos*
- Disminución del coeficiente intelectual después *de la* exposición en el *útero*
- Pancreatitis
- Encefalopatía hiperamonémica

Comportamiento suicida e ideación



- Sangrado y otros trastornos hematopoyéticos Hipotermia.
- Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)/reacciones de hipersensibilidad multiorgánica.
- Somnolencia en ancianos.

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Manía: La incidencia de los eventos emergentes del tratamiento se determinaron en base a los datos combinados de dos estudios clínicos controlados contra placebo de tres semanas con VALCOTE ER en el tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar. La Tabla 1 resume los eventos adversos informados en esos estudios, en los que la incidencia en el grupo tratado con VALCOTE ER fue superior al 5% y mayor a la del placebo.

TABLA 1 - Eventos Adversos Informados en > 5% de los pacientes tratados con VALCOTE ER durante los Estudios Controlados contra Placebo en Manía Aguda¹

Evento Adverso	VALCOTE ER (n=338) %	Placebo (n=263) %
Somnolencia	26	14
Dispepsia	23	11
Náuseas	19	13
Vómitos	13	5
Diarrea	12	8
Mareos	12	7
Dolor	11	10
Dolor abdominal	10	5
Lesiones accidentales	6	5
Astenia	6	5
Faringitis	6	5

¹ Se presentó cefalea con una incidencia igual o mayor en el grupo de placebo que en el de VALCOTE ER

Los siguientes eventos adversos adicionales fueron informados en más del 1% pero en menos del 5% de los pacientes tratados con VALCOTE ER en estudios clínicos controlados:

Cuerpo en su conjunto: dolor de espalda, escalofríos, escalofríos y fiebre, aumento del nivel de fármacos, síndrome de gripe, infección, infección fúngica, rigidez del cuello.

Sistema Cardiovascular: Arritmia, Hipertensión, Hipotensión, Hipotensión Postural.

Sistema digestivo: Estreñimiento, sequedad de boca, disfagia, incontinencia fecal, flatulencia, gastroenteritis, glositis, hemorragia de encías, ulceración bucal.

Sistema hemático y linfático: anemia, aumento del tiempo de sangrado, equimosis, leucopenia.

Trastornos metabólicos y nutricionales: hipoproteinemia, edema periférico.

Sistema musculoesquelético: Artrosis, Mialgia.

Sistema nervioso: Marcha anormal, agitación, reacción catatónica, disartria, alucinaciones, hipertonía, hipocinesia, psicosis, aumento de los reflejos, trastorno del sueño, discinesia tardía, temblor.

Sistema respiratorio: Hipo, Rinitis.

Piel y Apéndices: Lupus Eritematoso Discoide, Eritema Nodoso, Furunculosis, Erupción Maculopapular, Prurito, Erupción, Seborrea, Sudoración, Erupción Vesiculobullosa.

Sentidos especiales: Conjuntivitis, ojos secos, trastorno ocular, dolor ocular, fotofobia, perversión del gusto.

Sistema urogenital: cistitis, infección del tracto urinario, trastorno menstrual, vaginitis.

Epilepsia: Crisis parciales complejas (CPC): Basado en un estudio controlado con placebo de terapéutica adyuvante de crisis parciales complejas, el Divalproato de sodio fue generalmente bien tolerado, siendo los efectos adversos de leves a moderados en gravedad. La intolerancia fue la razón primaria de discontinuación en pacientes tratados con Divalproato de sodio (6%) comparado con un 1% de los pacientes tratados con placebo. La tabla 2 enumera los efectos adversos emergentes del tratamiento registrados en >5% de pacientes tratados con Divalproato de sodio y para los que la incidencia fue mayor que en el grupo placebo, en el estudio controlado con placebo de terapia adyuvante para el tratamiento de CPC. Dado que los pacientes también estaban recibiendo otras drogas antiepilépticas, no es posible determinar en la mayoría de los casos si los siguientes efectos adversos pueden ser atribuidos al Divalproato de sodio solamente o la combinación con otras drogas antiepilépticas.



TABLA 2 - Episodios adversos registrados en >5% de pacientes tratados con Divalproato de sodio durante un estudio controlado con placebo de terapia adyuvante para CPC

Sistema corporal/Episodios	Divalproato de sodio*(%) (n = 77)	Placebo (%) (n = 70)
Generales		
Cefalea	31	21
Astenia	27	7
Fiebre	6	4
Sistema gastrointestinal		
Náuseas	48	14
Vómitos	27	7
Dolor abdominal	23	6
Diarrea	13	6
Anorexia	12	0
Dispepsia	8	4
Constipación	5	1
Sistema nervioso		
Somnolencia	27	11
Temblor	25	6
Mareos	25	13
Diplopía	16	9
Ambliopía / visión borrosa	12	9
Ataxia	8	1
Nistagmus	8	1
Labilidad emocional	6	4
Anormalidades del pensamiento	6	0
Amnesia	5	1
Sistema Respiratorio		
Síndrome gripal	12	9
Infección	12	6
Bronquitis	5	1
Rinitis	5	4
Otros		
Alopecia	6	1
Pérdida de peso	6	0

La tabla 3 muestra los efectos adversos emergentes del tratamiento, registrados en el grupo de Divalproato en altas dosis, y para los cuales la incidencia fue mayor que en el grupo de dosis bajas, en un estudio controlado de monoterapia con Divalproato de sodio para CPC. Dado que a los pacientes se les estaba discontinuando otra droga antiepiléptica durante la primera fase del estudio, no es posible determinar si los siguientes efectos adversos pueden ser atribuidos sólo al Divalproato de sodio o a la combinación con otras drogas antiepilépticas.

TABLA 3 - Episodios adversos registrados en >5% de los pacientes con altas dosis en un estudio controlado de Divalproato de sodio como monoterapia para CPC

Sistema corporal / episodio	Altas dosis (%) (n = 131)	Bajas dosis (%) (n = 134)
Generales		
Astenia	21	10
Sistema digestivo		
Náuseas	34	26
Diarrea	23	19
Vómitos	23	15
Dolor abdominal	12	9
Anorexia	11	4
Dispepsia	11	10
Sistema hemolinfático		



Sistema corporal / episodio	Altas dosis (%) (n = 131)	Bajas dosis (%) (n = 134)
Trombocitopenia	24	1
Equimosis	5	4
Metabólico / nutricional		
Aumento de peso	9	4
Edema periférico	8	3
Sistema nervioso		
Temblor	57	19
Somnolencia	30	18
Mareos	18	13
Insomnio	15	9
Nerviosismo	11	7
Amnesia	7	4
Nistagmus	7	1
Depresión	5	4
Sistema respiratorio		
Infección	20	13
Faringitis	8	2
Disnea	5	1
Piel y faneras		
Alopecia	24	13
Sentidos especiales		
Ambliopía / visión borrosa	8	4
Tinnitus	7	1

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

Los efectos adversos adicionales siguientes fueron informados en más del 1% pero en menos del 5% de los 358 pacientes tratados con Divalproato de sodio en los estudios controlados de CPC.

Generales: Dorsalgia, dolor de pecho, malestar

Sistema cardiovascular: Taquicardia, hipertensión, palpitaciones

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

Sistema hemolinfático: Petequias

Trastornos metabólicos / nutricionales: Aumento de TGO y TGP.

Sistema musculoesquelético: Mialgia, espasmos, artralgia, calambres en las piernas, miastenia

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

Sistema respiratorio: Sinusitis, tos incrementada, neumonía, epistaxis

Piel y faneras: Erupción, prurito, piel seca.

Sentidos: Perversión del gusto, visión anormal, trastornos de la audición, sordera, otitis media.

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

Migraña: De acuerdo con los resultados de un estudio clínico multicéntrico, doble ciego, randomizado y controlado con placebo, VALCOTE ER fue bien tolerado en el tratamiento preventivo de la migraña. De acuerdo con los resultados de dos estudios clínicos controlados con placebo y respectiva extensión a largo plazo, VALCOTE Comprimidos de cubierta entérica fue en general bien tolerado; la mayoría de los episodios adversos fueron considerados leves a moderados. Incluyendo los datos del estudio de extensión a largo plazo, los episodios adversos registrados en >1% de 248 pacientes tratados con VALCOTE Cubierta entérica como la razón principal de suspensión del tratamiento fueron: alopecia (6%), náuseas y/o vómitos (5%), aumento de peso (2%), temblor (2%), somnolencia (1%), TGO y/o TGP elevada (1%) y depresión (1%). La Tabla 4 presenta los episodios adversos registrados por los pacientes tratados con VALCOTE ER en el estudio controlado con placebo con una incidencia mayor del 5% y mayor que en el grupo de placebo.

TABLA 4 - Episodios adversos registrados en >5% de los pacientes tratados con VALCOTE ER durante el estudio controlado con placebo en migraña con una incidencia mayor que en el grupo placebo¹



Episodio por sistema corporal	VALCOTE ER (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 episodios adversos se produjeron en más del 5% de los pacientes tratados con VALCOTE ER y con mayor incidencia en los pacientes que recibieron placebo que en los que recibieron VALCOTE ER: astenia y síndrome gripal.

Otros episodios adversos registrados en más del 1% pero no más del 5% de los pacientes tratados con VALCOTE ER en el estudio clínico controlado con placebo para el tratamiento preventivo de la migraña y, con mayor incidencia que en el grupo de placebo, fueron:

Generales: Lesión accidental, infección viral.

Sistema digestivo: Aumento del apetito, trastornos dentales.

Trastornos metabólicos / nutricionales: Edema, aumento de peso.

Sistema nervioso: Marcha anormal, mareos, hipertensión, insomnio, nerviosismo, temblor, vértigo.

Sistema respiratorio: faringitis, rinitis.

Piel y faneras: Erupción.

Sentidos: Tinnitus.

La Tabla 5 incluye los episodios adversos registrados en los estudios controlados con placebo con una incidencia mayor del 5% y mayor que en el grupo de placebo en los pacientes tratados con VALCOTE Cubierta entérica.

TABLA 5 - Episodios adversos registrados en >5% de los pacientes tratados con VALCOTE Cubierta entérica durante los estudios controlados con placebo en migraña con una incidencia mayor que en el grupo de placebo¹

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

¹ Los siguientes episodios adversos se produjeron en más del 5% de los pacientes tratados con VALCOTE Cubierta entérica y con mayor incidencia en los pacientes que recibieron placebo que en los que recibieron VALCOTE Cubierta entérica: síndrome gripal y faringitis.

Otros episodios adversos no incluidos más arriba y registrados en más del 1% pero no más del 5% de los pacientes tratados con VALCOTE Cubierta entérica y con mayor incidencia que en el grupo de placebo en los estudios clínicos controlados con placebo fueron:

Generales: Dolor pectoral.

Sistema cardiovascular: Vasodilatación.



Sistema digestivo: Constipación, xerostomía, flatulencia, estomatitis.

Sistema hemolinfático: Equimosis.

Trastornos metabólicos / nutricionales: Edema periférico.

Sistema musculoesquelético: Calambres en las piernas.

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

Sistema respiratorio: Disnea, sinusitis.

Piel y faneras: Prurito.

Sistema urogenital: Metrorragia.

Experiencia postcomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de Valcote.

Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Dermatológico: Cambios en la textura del cabello, cambios en el color del cabello, fotosensibilidad, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, trastornos de las uñas y el lecho ungueal y síndrome de Stevens-Johnson.

Psiquiátrico: Malestar emocional, psicosis, agresión, hiperactividad psicomotora, hostilidad, alteración de la atención, trastorno del aprendizaje y deterioro del comportamiento.

Neurológico: Convulsión paradójica, parkinsonismo

Ha habido varios informes de deterioro cognitivo agudo o subagudo y cambios de comportamiento (apatía o irritabilidad) con pseudoatrofia cerebral en las imágenes asociadas con la terapia con valproato; tanto los cambios cognitivos/conductuales como la pseudoatrofia cerebral se revirtieron parcial o totalmente después de la interrupción del valproato.

Ha habido informes de encefalopatía aguda o subaguda en ausencia de niveles elevados de amoníaco, niveles elevados de valproato o cambios en la neuroimagen. La encefalopatía se revirtió parcial o totalmente después de la interrupción del valproato.

Musculoesquelético: Fracturas, disminución de la densidad mineral ósea, osteopenia, osteoporosis y debilidad.

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

Endocrino: Menstruación irregular, amenorrea secundaria, hiperandrogenismo, hirsutismo, nivel elevado de testosterona, agrandamiento de los senos, galactorrea, inflamación de la glándula parótida, enfermedad de ovario poliquístico, disminución de las concentraciones de carnitina, hiponatremia, hiperglucemia y secreción inadecuada de ADH.

Ha habido informes raros de síndrome de Fanconi que ocurre principalmente en niños.

Metabolismo y nutrición: Aumento de peso.

Reproductivo: Aspermia, azoospermia, disminución del conteo de espermatozoides, disminución de la motilidad de los espermatozoides, infertilidad masculina y morfología anormal de los espermatozoides.

Genitourinario: Enuresis, infección del tracto urinario y nefritis tubulointersticial.

Sentidos especiales: Pérdida de audición.

Otro: Reacción alérgica, anafilaxia, retraso en el desarrollo, dolor óseo, bradicardia y vasculitis cutánea.

Información para los Pacientes Aconseje al paciente que lea el etiquetado del paciente aprobado por la FDA (Guía del medicamento).

Hepatotoxicidad: Advertir a los pacientes y tutores que las náuseas, los vómitos, el dolor abdominal, la anorexia, la diarrea, la astenia y/o la ictericia pueden ser síntomas de hepatotoxicidad y, por lo tanto, requieren una evaluación médica adicional con prontitud (*ver Advertencias*).

Pancreatitis: Advertir a los pacientes y tutores que el dolor abdominal, las náuseas, los vómitos y/o la anorexia pueden ser síntomas de pancreatitis y, por lo tanto, requieren una evaluación médica adicional con prontitud (*ver Advertencias*).

Defectos de nacimiento y disminución del coeficiente intelectual: Informar a las mujeres embarazadas y a las mujeres en edad fértil (incluidas las niñas que comienzan el inicio de la pubertad) que el uso de valproato durante el embarazo aumenta el riesgo de defectos de nacimiento, disminución del coeficiente intelectual y trastornos del desarrollo neurológico en niños que estuvieron expuestos *en el útero*. Aconseje a las mujeres que usen anticonceptivos efectivos mientras toman valproato. Cuando sea apropiado, aconseje a estos pacientes



sobre opciones terapéuticas alternativas. Esto es particularmente importante cuando se considera el uso de valproato para una afección que generalmente no se asocia con una lesión permanente o la muerte, como la profilaxis de la migraña (*ver Contraindicaciones*).

Aconseje a las mujeres en edad fértil que discutan la planificación del embarazo con su médico y que se comuniquen con su médico de inmediato si creen que están embarazadas.

Pensamiento y comportamiento suicida: Aconseje a los pacientes, sus cuidadores y sus familias que los fármacos antiepilépticos, incluido Valcote ER, pueden aumentar el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas y que estén alertas a la aparición o empeoramiento de los síntomas de depresión, cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o el comportamiento, o la aparición de pensamientos suicidas, comportamiento o pensamientos sobre autolesiones. Instruya a los pacientes, cuidadores y familias para que informen los comportamientos de preocupación inmediatamente a los proveedores de atención médica (*consulte Advertencias*).

Hiperamonemia: Informar a los pacientes de los signos y síntomas asociados con la encefalopatía hiperamonémica y notificar al prescriptor si se presenta alguno de estos síntomas (*ver Precauciones*).

Depresión del SNC: Dado que los productos de valproato pueden producir depresión del SNC, especialmente cuando se combinan con otro depresor del SNC (por ejemplo, alcohol), aconseje a los pacientes que no participen en actividades peligrosas, como conducir un automóvil u operar maquinaria peligrosa, hasta que se sepa que no se sienten somnolientos por el fármaco.

Reacciones de hipersensibilidad multiorgánica: Indique a los pacientes que una fiebre asociada con la afectación de otros órganos del sistema (erupción cutánea, linfadenopatía, etc.) puede estar relacionada con el medicamento y debe informarse al médico de inmediato (*ver Precauciones*).

Residuo de medicamentos en las heces: Indique a los pacientes que notifiquen a su proveedor de atención médica si notan un residuo de medicamento en las heces .

SOBREDOSIFICACIÓN

La sobredosis de Valproato puede producir somnolencia, bloqueo cardíaco, hipotensión y colapso/shock circulatorio y coma profundo. Se han comunicado casos fatales; sin embargo, hubo pacientes que se recuperaron de niveles de Valproato de hasta 2120 mcg/ml.

La presencia de contenido de sodio en las formulaciones de valproato puede dar lugar a hipernatremia cuando se toman en sobredosis.

En caso de sobredosis, la fracción de droga no unida a las proteínas es alta y la hemodiálisis o la combinación de hemodiálisis con hemoperfusión puede eliminar gran parte de la droga. El beneficio del lavado gástrico o la emesis variarán según el tiempo transcurrido desde la ingestión del fármaco. Deberán aplicarse medidas generales de apoyo prestando particular atención al mantenimiento de una diuresis adecuada.

La Naloxona puede revertir los efectos sedativos de la sobredosis de Valproato sobre el SNC. Debido a que la Naloxona teóricamente también podría revertir los efectos antiepilépticos del Valproato, deberá emplearse con precaución en pacientes con epilepsia.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse las 24 hs del día en Argentina con los Centros de Toxicología:

- ✓ Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Ciudad de Buenos Aires - Teléfono: (011) 4962-6666 / 2247
- ✓ Hospital A. Posadas –Provincia de Buenos Aires - Teléfono: (011) 4654-6648 / 4658- 7777
- ✓ Hospital de Niños Pedro Elizalde – Ciudad de Buenos Aires - Teléfono: (011) 4300-2115
- ✓ Hospital de Niños Sor María Ludovica – La Plata - Teléfono: (0221) 451-5555
- ✓ Sanatorio de Niños –Rosario - Teléfono: (0341)-448-0202
- ✓ Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

En Uruguay: “Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (C.I.A.T.) Hospital de Clínicas. Avda. Italia s/n. Piso 7° -Tel. *1772, Montevideo, Uruguay”

CONSERVACIÓN

Se recomienda conservar los comprimidos a 25°C; límite permitido de temperatura ambiente entre 15-30°C.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 50, 100 y 500 Comprimidos (Uso Hospitalario).



“ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA. NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA”
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

VALCOTE ER 250 MG: Elaborado por Abbott Pharmaceuticals PR Ltd., Puerto Rico, USA. - Importado y distribuido por Abbott Laboratories Argentina S.A. - Ing. E. Butty 240, Piso 12 (C1001ABF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Planta Industrial: Avda. Valentín Vergara 7989 (1891) Ingeniero Allan - Partido de Florencio Varela - Provincia de Buenos Aires

VALCOTE ER 500 MG: ABBOTT LABORATORIOS DO BRASIL LTDA, sito en Estrada Dos Bandeirantes N° 2400, Jacarepaguá, Rio de Janeiro, República Federativa de Brasil y el Acondicionamiento primario y secundario será realizado en ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A. sito en Av. Valentín Vergara 7989- Florencio Varela- Provincia de Bs As, Argentina

Directora Técnica: Mónica E. Yoshida Farmacéutica

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

Para información adicional y reporte de evento adverso con el producto comunicarse al Departamento Médico: 011-6090-3100.

Fecha de última revisión:

Aprobado por Disposición:



KRIEGER Eliana Vanesa
CUIL 27260692572



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-08051879 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 29 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.14 10:44:17 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.14 10:44:18 -03:00