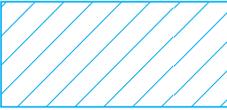


Abbott Approval Board			
Description: BU VALCOTE ER 250/500MG TAB REC PE New commodity: 20062786 Old commodity: 20059656 Size/Pattern: 600 x 180 mm - FBU-00022 Software: InDesign 2023 Fonts (Family): HELVETICA Version Proof/Date: V1 - 25-11-2024 V2 - 16-12-2024 (Legal text correction and removal of Recycling icon Changing Reason: According to LCRs-21762 and 21763-2024-DEV. Compliance with the new texts approved by HA (Digemid) for the leaflet. New information in leaflet: adaptation to the USA reference label.		Colors Scale ● PANTONE Process Black U	Non-Varnished Area <input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No 
APPROVAL			
AREAS	NAME AND LAST NAME (IN UPPERCASE)	APPROVAL DATE	ABBOTT SIGNATURE OR SIGNATURE DIGITAL
MARKETING Departament:			
MEDICAL Management:			
REGULATORY Affairs:			

Fenobarbital

• **Si es mujer con capacidad de gestación, no debe tomar VALCOTE® ER, a menos que use un método eficaz para el control de la natalidad (anticoncepción) durante todo el tratamiento con VALCOTE® ER. No deje de tomar VALCOTE® ER o su anticonceptivo, hasta que haya hablado esto con su médico. Su médico le aconsejará.**

-VALCOTE® ER no debe administrarse a pacientes con enfermedad hepática o disfunción hepática significativa [ver Advertencias y precauciones].

-VALCOTE® ER está contraindicado en pacientes que se sabe que tienen trastornos mitocondriales causados por mutaciones en la ADN polimerasa mitocondrial y (POLG; por ejemplo, síndrome de Alpers-Hüttenlocher) y niños menores de dos años de edad sospechosos de tener un trastorno relacionado con POLG [ver Advertencias y precauciones].

-VALCOTE® ER está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco [ver Advertencias y precauciones].

-VALCOTE® ER está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea [ver Advertencias y precauciones].

-Para uso en el profilaxis de las migrañas: VALCOTE® ER está contraindicado en mujeres embarazadas y en mujeres en edad fértil que no están usando anticonceptivos efectivos [ver Advertencias y precauciones y Uso en poblaciones específicas].

2.2 Advertencias y precauciones

Hepatotoxicidad

Información general sobre la hepatotoxicidad

Se ha producido insuficiencia hepática con resultado de muerte en pacientes que reciben valproato. Estos incidentes generalmente han ocurrido durante los primeros seis meses de tratamiento. La hepatotoxicidad grave o fatal puede estar precedida por síntomas inespecíficos como malestar general, debilidad, letargo, edema facial, anorexia y vómitos. En pacientes con epilepsia, también puede ocurrir una pérdida del control de las convulsiones. Los pacientes deben ser monitoreados de cerca para detectar la aparición de estos síntomas. Las pruebas hepáticas séricas deben realizarse antes del tratamiento y a intervalos frecuentes a partir de entonces, especialmente durante los primeros seis meses de terapia con valproato. Sin embargo, los proveedores de atención médica no deben confiar totalmente en la bioquímica sérica, ya que estas pruebas pueden ser no anormales en todos los casos, pero también deben considerar los resultados de una cuidadosa historia clínica profesional y un examen físico.

Se debe tener precaución al administrar productos de valproato a pacientes con antecedentes de enfermedad hepática. Los pacientes que toman múltiples anticonvulsivos, los niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, aquellos con trastornos convulsivos graves acompañados de retraso mental y aquellos con enfermedad cerebral orgánica, pueden estar en particular riesgo. Vea una continuación, "Pacientes con enfermedad mitocondrial conocida o sospechada".

La experiencia ha indicado que los niños menores de dos años tienen un riesgo considerable mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones antes mencionadas. Cuando Divalproato de Sodio tableta de liberación prolongada se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse frente a los riesgos. En grupos de pacientes progresivamente mayores la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad mortal disminuye considerablemente.

Pacientes con enfermedad mitocondrial
VALCOTE® ER está contraindicado en pacientes que se sabe que tienen trastornos mitocondriales causados por mutaciones POLG y niños menores de dos años que se sospecha clínicamente que tienen un trastorno mitocondrial [ver *Contraindicaciones*]. Se han notificado casos de insuficiencia hepática aguda inducida por valproato y muertes relacionadas con el hígado en pacientes con síndromes neuro metabólicos hereditarios causados por mutaciones en el gen de la ADN polimerasa mitocondrial y (POLG) (por ejemplo, el síndrome de Alpers Hüttenlocher) a una tasa más alta que aquellos sin estos síndromes. La mayoría de los casos reportados de insuficiencia hepática en pacientes con estos síndromes se han identificado en niños y adolescentes.

Pacientes con enfermedades relacionadas con POLG
En pacientes con antecedentes familiares o síndromes sugestivos de un trastorno relacionado con POLG, que incluyen, entre otros, encefalopatía miopática, epilepsia refractaria (focal, mioclonica), estado epiléptico en la presentación, retrasos en el desarrollo, regresión psicomotora, neuropatía sensoriomotora axonal, miopatía ataxia cerebelosa, oftalmoplejía o migraña complicada con aura occipital. Las pruebas de mutación POLG deben realizarse de acuerdo con la práctica clínica actual 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 mayores de dos años que se sospecha clínicamente que tienen una enfermedad mitocondrial hereditaria, Divalproato de Sodio tableta de liberación prolongada solo debe usarse después de que el médico ha consultado con un especialista en enfermedades mitocondriales.

Este grupo de pacientes mayores debe ser monitoreado de cerca durante el tratamiento con Divalproato de Sodio tableta de liberación prolongada para el desarrollo de lesión hepática aguda con evaluaciones clínicas regulares y monitoreo de pruebas hepáticas séricas. El medicamento debe suspenderse inmediatamente en presencia de disfunción hepática significativa, sospechada o aparente. En algunos casos, la disfunción hepática ha progresado a pesar de la interrupción del fármaco [ver *Recuadro de Advertencia y Contraindicaciones*].

El medicamento debe suspenderse inmediatamente en presencia de disfunción hepática significativa, sospechada o aparente. En algunos casos, la disfunción hepática ha progresado a pesar de la interrupción del fármaco [ver *Recuadro de Advertencia y Contraindicaciones*].

Una Guía del paciente de este medicamento se administrará a una mujer embarazada. Los datos del registro de embarazo muestran que el uso de valproato materno puede causar defectos del tubo neural y otras anomalías estructurales (por ejemplo, defectos craneofaciales, malformaciones cardiovasculares, hipospadias, malformaciones de las extremidades). La tasa de malformaciones congénitas entre los bebés nacidos de madres que usan valproato es aproximadamente cuatro veces mayor que la tasa entre los bebés nacidos de madres epilépticas que usan otras monoterapias anticonvulsivas. La evidencia sugiere que la suplementación con ácido fólico antes de la concepción y durante el primer trimestre del embarazo disminuye el riesgo de defectos congénitos del tubo neural en la población general [ver *Uso en poblaciones específicas*].

Defectos congénitos estructurales

Una Guía del paciente de este medicamento se administrará a una mujer embarazada. Los datos del registro de embarazo muestran que el uso de valproato materno puede causar defectos del tubo neural y otras anomalías estructurales (por ejemplo, defectos craneofaciales, malformaciones cardiovasculares, hipospadias, malformaciones de las extremidades). La tasa de malformaciones congénitas entre los bebés nacidos de madres que usan valproato es aproximadamente cuatro veces mayor que la tasa entre los bebés nacidos de madres epilépticas que usan otras monoterapias anticonvulsivas. La evidencia sugiere que la suplementación con ácido fólico antes de la concepción y durante el primer trimestre del embarazo disminuye el riesgo de defectos congénitos del tubo neural en la población general [ver *Uso en poblaciones específicas*].

Disminución del coeficiente intelectual tras la exposición en el útero

En un estudio observacional ha sugerido que la exposición a los productos de valproato durante el embarazo aumenta el riesgo de trastornos del espectro autista [ver Datos (Humanos)].

En estudios con animales, la administración de valproato durante el embarazo resultó en malformaciones estructurales fetales similares a las observadas en humanos y defectos neuroconductuales en la descendencia a dosis clínicamente relevantes [ver Datos (Animales)].

Ha habido informes de hipoglicemia en recién nacidos y casos fatales de insuficiencia hepática en lactantes después del uso materno de valproato durante el embarazo. Las mujeres embarazadas que toman valproato pueden desarrollar insuficiencia hepática o anomalías en la coagulación, como trombocitopenia, hipofibrinogenemia y/o retraso en la cascada de la coagulación, que pueden resultar en complicaciones hemorrágicas en el neonato, incluida la muerte [ver Advertencias y precauciones].

Las pruebas de diagnóstico prenatal disponibles para detectar defectos del tubo neural y otros tipos de defectos deben ponerse a disposición de las mujeres embarazadas que utilizan valproato.

La evidencia sugiere que la suplementación con ácido fólico antes de la concepción y durante el primer trimestre del embarazo disminuye el riesgo de defectos congénitos del tubo neural en la población general. No se sabe si el riesgo de defectos del tubo neural o disminución del coeficiente intelectual en la descendencia de mujeres que reciben valproato se reduce mediante la suplementación con ácido fólico. La suplementación dietética con ácido fólico, tanto antes de la concepción como durante el embarazo, debe considerarse para reducir la suplementación con ácido fólico y la suplementación dietética con ácido fólico tanto antes de la concepción como durante el embarazo. Debe recomendarse rutinariamente para las pacientes que usan valproato.

Pancréatitis

Se han notificado casos de pancreatitis potencialmente mortal tanto en niños como en adultos que reciben valproato. Algunos de los casos se han descrito como hemorrágicos con rápida progresión desde los síntomas iniciales hasta la muerte. Algunos casos han ocurrido poco después del uso inicial, así como después de varios años de uso. La tasa basada en los casos reportados sobre la esperanza en la población general y ha habido casos en los que la pancreatitis reapareció después de un nuevo desafío con valproato. En ensayos clínicos, hubo 7 casos de pancreatitis sin etiología alternativa en 2,416 pacientes, lo que representa una incidencia de 1:044 pacientes-años de experiencia. Se debe advertir a los pacientes y tutores que el dolor abdominal las náuseas, los vómitos y/o la anorexia pueden ser síntomas de pancreatitis que requieren una evaluación médica inmediata. Si se diagnostica pancreatitis, Divalproato de Sodio tableta de liberación prolongada normalmente debe suspenderse. El tratamiento alternativo para la elección médica subyacente según esté clínicamente indicado [consulte *Advertencias y precauciones*].

2. ¿QUÉ NECESITA SER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR VALCOTE® ER?

2.1 Contraindicaciones

No tome VALCOTE® ER si:

• Para el trastorno bipolar y migraña

• No debe utilizar VALCOTE® ER si está embarazada.

• Si es mujer con capacidad de gestación, no debe tomar VALCOTE® ER, a menos que use un método eficaz para el control de la natalidad (anticoncepción) durante todo el tratamiento con VALCOTE® ER. No deje de tomar VALCOTE ER o su anticonceptivo, hasta que haya hablado esto con su médico.

• Para la Epilepsia

• No debe utilizar VALCOTE® ER si está embarazada, a menos que no funcione ningún otro tratamiento.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

• Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

• Informe a su médico si quiere tener un bebé.

2% (100 a 200 de cada 10.000 nacimientos).

El Registro de Embarazo de NAAED ha informado de una tasa de malformaciones importantes del 9 al 11% en la descendencia de mujeres expuestas a una media de 1,000 mcg/día de valproato en monoterapia durante el embarazo. Estos datos muestran un riesgo hasta cinco veces mayor de cualquier malformación importante después de la exposición a valproato en el útero en comparación con el riesgo tras la exposición en el útero a otros FAEs tomados como monoterapia. Las principales malformaciones congénitas incluyen casos de defectos del tubo neural, malformaciones cardíacas congénitas (por ejemplo, herniadas ciales, craneosinostosis), hipodisplasias, malformaciones de las extremidades (por ejemplo, pie zambo, polidactilia) y otras malformaciones de diversa gravedad que involucran otros sistemas corporales (ver Advertencias y precauciones).

Efecto sobre el coeficiente intelectual y efectos del neurodesarrollo

Los estudios epidemiológicos publicados han indicado que los niños expuestos a valproato en el útero tienen puntuaciones de coeficiente intelectual más bajas que los niños expuestos a otro FAE en el útero o a ningún FAE en el útero. El mayor de estos estudios es un estudio prospectivo de cohortes realizado en los Estados Unidos y el Reino Unido que encontró que los niños con exposición prenatal a otros medicamentos antiepilépticos en monoterapia evaluados: Lamotrigina (108 [95% CI: 105-110]), carbamazepina (105 [95% CI: 102–108]) y fenitoína (106 [95% CI: 104–112]). No se sabe cuánto durante el embarazo se producen efectos cognitivos en niños expuestos a valproato. Debido a que las mujeres en este estudio estuvieron expuestas a los FAEs durante todo el embarazo, no se pudo evaluar si el riesgo de disminución del coeficiente intelectual está relacionado con un periodo de tiempo determinado durante el embarazo (ver Advertencias y precauciones).

Aunque los estudios disponibles tienen limitaciones metodológicas, el peso de la evidencia apoya una asociación causal entre la exposición a valproato en el útero y los efectos adversos subsecuentes en el neurodesarrollo, incluido el neurodesarrollo, los trastornos del espectro autista y trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH). Un estudio observacional ha sugerido que la exposición a los productos de valproato durante el embarazo aumenta el riesgo de trastornos del espectro autista. En este estudio, los niños nacidos de madres que habían utilizado productos de valproato durante el embarazo tuvieron 2.9 veces el riesgo (intervalo de confianza [IC] de 95%: 1.7-4.9) de desarrollar trastornos del espectro autista en comparación con los niños nacidos de madres no expuestas a productos de valproato durante el embarazo. Los riesgos absolutos de trastornos del espectro autista fueron de 4.4% (IC de 95%: 2.6-7.5%) en niños expuestos a valproato y 1.5% (IC 95%: 1.5%-1.6%) en niños no expuestos a productos de valproato.

Otro estudio observacional encontró que los niños expuestos a valproato en el útero tienen un mayor riesgo de TDAH (HR ajustado: 1.49; IC 95%: 1.09-2.00) en comparación con los niños no expuestos. Debido a que estos estudios fueron de naturaleza observacional, las conclusiones relativas sobre una asociación causal entre la exposición a valproato en el útero y un mayor riesgo de trastorno del espectro autista y TDAH no pueden considerarse definitivas.

Otros estudios han publicado informes de casos de insuficiencia hepática fatal en hijos de mujeres que utilizaron valproato durante el embarazo.

Se han reducido la toxicidad de desarrollo realizados en ratones, ratas, conejos y monos, se produjeron mayores tasas de anomalías estructurales fetales, retraso del crecimiento intrauterino y muerte embrionaria fetal después de la administración de valproato a animales preñadas durante la organogénesis a dosis clínicamente relevantes (calculado sobre una base de superficie corporal [mg/m²]). Malformaciones inducidas por valproato de múltiples sistemas orgánicos, incluyendo defectos esqueléticos, cardíacos y urogenitales. En ratones, además de otras malformaciones, se han reportado defectos del tubo neural fetal después de la administración de valproato durante períodos críticos de la organogénesis, y la respuesta teratológica se correlacionó con los niveles máximos de medicamento en la madre. También se han notificado anomalías del comportamiento (incluyendo déficits cognitivos, locomotores y de interacción social) y cambios histopatológicos cerebrales en ratones y crías de ratas expuestas prenatalmente a dosis clínicamente relevantes de valproato.

Lactancia

Resumen de riesgos

Valproato se excreta en la leche humana. Los datos publicados describen la presencia de valproato en la leche humana (rango: 0.4 mcg/mL a 3.9 mcg/mL), correspondiente del 1% al 10% de los niveles séricos en la madre. Las concentraciones séricas de valproato recogidas de lactantes de 3 días postnatales a 12 semanas después del parto oscilaron entre 0.7 mcg/mL y 4 mcg/mL, que fueron de 1% a 6% de los niveles de valproato séricos en la madre. Un estudio publicado en niños de hasta seis años no informó de efectos adversos del desarrollo o cognitivos de la leche materna humana (ver Datos Humanos). No se ha informado de efectos adversos de la leche materna (ver Datos Humanos). No hay datos para evaluar los efectos de VALCOTE (Divalproato de sodio tableta de liberación retardada) en la producción o excreción de leche.

Consideraciones clínicas

Los beneficios para el desarrollo y salud de la lactancia materna deben ser considerados junto con la necesidad clínica de la madre de VALCOTE (Divalproato de sodio tableta de liberación retardada) y cualquier efecto adverso potencial en el bebé en periodo de lactancia de VALCOTE (Divalproato de sodio tableta de liberación retardada) o de la condición materna subyacente.

Vigilar al bebé en periodo de lactancia para detectar signos de daño hepático, como ictericia y hematomas o hemorragias inusuales. Se han notificado casos de insuficiencia hepática y anomalías en la coagulación en la descendencia de mujeres que utilizaron valproato durante el embarazo (ver Uso en poblaciones específicas).

Datos

En humanos

En un estudio publicado, se obtuvieron muestras de leche y sangre maternas de 11 pacientes con epilepsia que tomaron valproato en dosis que oscilaron entre 300 mg/día y 2400 mg/día en los días postnatales 3 a 6. En 4 pacientes que tomaron solo valproato, la leche materna contenía una concentración media de valproato de 1.8 mcg/mL (rango: 1.1 mcg/mL a 2 mcg/mL), que correspondía al 4.2% de la concentración plasmática materna (rango: 2.7% a 7.4%). En todos los pacientes (7 de los cuales tomaron otros FAEs simultáneamente), se obtuvieron resultados similares en cuanto a la concentración en la leche materna (1.6 mcg/mL, rango: 0.4 mcg/mL a 3.3 mcg/mL) y la proporción plasmática materna (5.1%, rango: 1.3% a 9.6%).

Un estudio publicado de 6 parejas madre-lactante midió los niveles de valproato en suero durante el tratamiento de la madre para el trastorno bipolar (750 mg/día o 1000 mg/día). Ninguna de las madres recibió valproato durante el embarazo y los lactantes tenían entre 4 y 19 semanas de edad en el momento de la evaluación. Los niveles séricos en lactantes oscilaron entre 0.7 mcg/mL y 1.5 mcg/mL. Con los niveles de valproato sérico materno cerca o dentro del rango terapéutico, la exposición infantil fue de 0.9% a 2.3% de los niveles en la madre. Del mismo modo, en 2 informes de casos publicados con dosis maternas de 500 mg/día o 750 mg/día durante la lactancia de bebés de 3 meses y 1 mes, la exposición de los bebés fue de 1.5% y 6% de la de la madre, respectivamente.

Un estudio observacional prospectivo multicéntrico evaluó los efectos a largo plazo del uso de FAE en los niños. Se incluyeron mujeres embarazadas que recibían monoterapia para la epilepsia y se evaluó a sus hijos a los 3 y 6 años. Las madres continuaron con la terapia con FAEs durante el periodo de lactancia. Los coeficientes intelectuales ajustados medidos a los 3 años para niños con y sin lactancia materna fueron 93 (n=11) y 90 (n=24), respectivamente. A los 6 años, las puntuaciones de los niños con y sin lactancia materna fueron 106 (n=11) y 94 (n=25), respectivamente (p=0.04). Para otros dominios cognitivos evaluados a los 6 años, no se observaron efectos cognitivos adversos de la exposición continuada a un FAE (incluido valproato) a través de la leche materna (ver Datos Humanos).

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz mientras tomen valproato (ver el Cuadro de Advertencia, Advertencias y precauciones, Interacciones con medicamentos, y Uso en poblaciones específicas). Es especialmente importante cuando se considera el uso de valproato en una condición que no suele estar asociada a lesiones permanentes o a la muerte, como la profilaxis de cefaleas tipo migraña (ver Contradicciones).

Ha habido informes de infertilidad masculina que coincide con la terapia con valproato (ver reacciones adversas).

En estudios con animales, la administración oral de valproato a dosis clínicamente relevantes produjo efectos reproductivos adversos en machos (ver Toxicología no clínica).

Uso pediátrico

La experiencia ha indicado que los pacientes pediátricos menores de dos años tienen un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones antes mencionadas (ver el Cuadro de Advertencia y Advertencias y precauciones). Cuando se usa VALCOTE® ER en este grupo de pacientes, esto deberá hacerse con extrema cautela y como agente único. Se deberán sopesar estos beneficios de la terapia contra los riesgos. Por encima de los 2 años, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

Los niños más pequeños, especialmente los que reciben medicamentos antiepilépticos de enzimas, necesitarán dosis de mantenimiento mayores para alcanzar las concentraciones objetivo de valproato total y libre. Los niños pediátricos (es decir, entre 3 meses y 10 años) tienen una depuración expresada en peso (es decir, mL/min/kg) un 50% mayor que los adultos. A partir de los 10 años, los niños tienen parámetros farmacocinéticos que se aproximan a los de los adultos.

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

Divalproato de sodio tableta de liberación retardada fue estudiado en siete ensayos clínicos pediátricos.

Dos de los estudios pediátricos fueron ensayos doble ciego controlados con placebo para evaluar la eficacia de Divalproato de sodio tableta de liberación prolongada para las indicaciones de manía (150 pacientes de 10 a 17 años, 76 de los cuales recibieron Divalproato de sodio tableta de liberación prolongada) y migraña (304 pacientes de 12 a 17 años, 231 de los cuales recibieron Divalproato de sodio tableta de liberación prolongada). No se estableció la eficacia para el tratamiento de la migraña ni para el tratamiento de la manía. Las reacciones adversas más comunes relacionadas con el medicamento (notificadas <5% y con una tasa de dosis superior a la del placebo) notificadas en el estudio controlado de manía y migraña fueron: dolor abdominal, aumento del apetito, náuseas, gastroint y erupción cutánea.

Los cinco ensayos restantes fueron estudios de seguridad a largo plazo. Se realizaron dos estudios pediátricos de seis meses de duración para evaluar la seguridad a largo plazo de Divalproato de sodio tableta de liberación prolongada para la indicación de manía (292 pacientes de 10 a 17 años). Se realizaron dos estudios pediátricos de doce meses para evaluar la seguridad a largo plazo de Divalproato de sodio tableta de liberación prolongada para la indicación de migraña (353 pacientes de 12 a 17 años). Se realizó un estudio de doce meses para evaluar la seguridad de Divalproato de sodio Capsulas en la indicación de convulsiones parciales (169 pacientes de 3 a 10 años).

En estos siete ensayos clínicos, se demostró que la seguridad y la tolerabilidad de Divalproato de sodio tableta de liberación retardada en pacientes pediátricos fueron comparables a las de los adultos (ver Reacciones adversas).

Toxicología en animales jóvenes

En estudios de valproato en animales inmaduros, los efectos tóxicos no observados en animales adultos incluyeron displasia de retina en ratas tratadas durante el periodo neonatal (desde el día postnatal 4) y neurotoxicidad en ratas tratadas durante los períodos neonatal y juvenil (desde el día postnatal 14). La dosis sin efecto para estos hallazgos fue inferior a la dosis máxima recomendada en humanos en base a mg/m².

Uso geriátrico

En los ensayos clínicos prospectivos a doble ciego de la manía asociada a la enfermedad bipolar no se enrolaron pacientes mayores de 65 años. En un estudio de revisión de casos de 583 pacientes, 72 pacientes (12%) eran mayores de 65 años. Un mayor porcentaje de pacientes mayores de 65 años informó de lesiones articulares, infecciones, dolor, somnolencia y temblores. La interrupción de valproato se asoció ocasionalmente a los dos últimos eventos. No está claro si estos eventos indican un riesgo adicional o si son el resultado de enfermedades médicas preexistentes y el uso de medicamentos concomitantes entre estos pacientes.

Un estudio de pacientes de edad avanzada con demencia reveló somnolencia relacionada con el medicamento y la interrupción por somnolencia (ver Advertencias y precauciones). La dosis inicial debe reducirse en estos pacientes, y debe considerarse la reducción de dosis o interrupción en pacientes con somnolencia excesiva (ver Advertencias y precauciones).

No se dispone de información suficiente para determinar la seguridad y eficacia de valproato en la profilaxis de migrañas en pacientes mayores de 65 años.

Se ha demostrado que la capacidad de los pacientes de edad avanzada (rango de edad: 68 a 89 años) para eliminar valproato se reduce en comparación con los adultos más jóvenes (rango de edad: 22 a 26 años) (ver Farmacología clínica).

Efecto de la enfermedad

Enfermedad hepática

La enfermedad hepática deteriora la capacidad para eliminar el valproato (ver el Recuadro de Advertencia, Contradicciones, Advertencias y precauciones, y Farmacología clínica).

3. ¿CÓMO TOMAR VALCOTE® ER?

Vía de administración: Oral

VALCOTE® ER es un producto de liberación prolongada diseñado para administración oral una vez al día. Ácido Valproico (Como Divalproato de Sodio) tabletas debe tragarse enteras y no debe triturarse ni masticarse.

3.1 Manía

VALCOTE® ER se administran por vía oral. La dosis inicial recomendada es de 25 mcg/kg/día administrados una vez al día. La dosis debe incrementarse tan rápidamente como sea posible para alcanzar la dosis terapéutica más baja que produce el efecto clínico deseado o el rango deseado de concentraciones plasmáticas. En un ensayo clínico controlado con placebo de la manía aguda o de tipo mixto, los pacientes fueron dosificados a una respuesta clínica con una concentración plasmática mínima entre 85 y 125 mcg/mL. La dosis máxima recomendada es de 60 mcg/kg/día.

No hay evidencia disponible de los ensayos controlados que guíen a un médico sobre el manejo a largo plazo de un paciente que mejora durante el tratamiento con Divalproato de sodio tableta de liberación prolongada. Mientras se ha acordado en general que el tratamiento farmacológico más allá de la monoterapia con VALCOTE® ER durante la aguda en manía es deseable, tanto para el mantenimiento de la respuesta inicial como para la prevención de nuevos episodios maníacos, no hay datos que respalden los beneficios de Divalproato de sodio tableta de liberación prolongada en dicho tratamiento a largo plazo (es decir, más allá de 3 semanas).

3.2 Epilepsia

VALCOTE® ER se administran por vía oral, y deben tragarse enteras. Puesto que la dosificación de Divalproato de sodio tableta de liberación prolongada se titula en forma ascendente, se pueden ver afectadas las concentraciones de clonazepam, diazepam, etosuximida, lamotrigina, tobutamida, fenobarbital, carbamazepina y/o fenitoína (ver Interacciones Medicamentosas).

Convulsiones Parciales Complejas

Para adultos y niños de 10 años o mayores.

Monoterapia (terapia inicial)

Divalproato de Sodio tableta de liberación prolongada no ha sido estudiado sistemáticamente como terapia inicial. Los pacientes deben iniciar el tratamiento con 10 a 15 mg/kg/día. La dosis deberá ser incrementada de 5 a 10 mg/kg/semana para alcanzar una respuesta clínica óptima. Regularmente, la respuesta clínica óptima se logra a dosis diarias inferiores a 60 mg/kg/día. Si no se ha logrado una respuesta clínica satisfactoria, se deberán medir los niveles plasmáticos para determinar si se encuentran o no en el rango terapéutico generalmente aceptado (50 a 100 mcg/mL). No se pueden hacer recomendaciones relacionadas con la seguridad de valproato para uso a dosis superiores a 60 mg/kg/día.

La probabilidad de trombocitopenia aumenta significativamente con concentraciones plasmáticas máximas de valproato total superiores a 110 mcg/mL en mujeres y 135 mcg/mL en hombres. El beneficio de un mejor control de las crisis con dosis más altas deberá ser sopesado contra la posibilidad de una mayor incidencia de reacciones adversas.

Conversión a monoterapia

Los pacientes deberán iniciar la terapia en 10 a 15 mg/kg/día. La dosificación deberá incrementarse en 5 a 10 mg/kg/semana para lograr la óptima respuesta clínica. Regularmente, la respuesta clínica óptima se logra a dosis diarias inferiores a 60 mg/kg/día. Si no se ha logrado una respuesta clínica satisfactoria, se deberán medir los niveles plasmáticos para determinar si están o no en el rango terapéutico generalmente aceptado (50 a 100 mcg/mL). No se pueden hacer recomendaciones relacionadas con la seguridad de valproato para su uso a dosis superiores a 60 mg/kg/día.

Normalmente, se puede reducir la dosificación del medicamento antiepiléptico (FAE) concomitante en aproximadamente 25% cada dos semanas. Esta reducción puede comenzar al inicio de la terapia con Divalproato de sodio tableta de liberación prolongada o demorarla en una o dos semanas si existe una preocupación sobre el riesgo que se presenten crisis con una reducción de la dosificación. La velocidad y duración de la discontinuación del fármaco antiepiléptico concomitante puede ser altamente variable, y los pacientes deberán ser vigilados estrechamente durante este periodo por una mayor frecuencia de las crisis.

Terapia adyuvante

Divalproato de sodio tableta de liberación prolongada puede ser agregado al régimen del paciente a una dosificación de 10 a 15 mg/kg/día. La dosificación puede incrementarse en 5 a 10 mg/kg/semna hasta lograr una óptima respuesta clínica. Normalmente, la respuesta clínica óptima se logra a dosis diarias inferiores a 60 mg/kg/día. Si no se ha logrado la respuesta clínica óptima, se deberán medir los niveles plasmáticos para determinar si están o no en el rango terapéutico generalmente aceptado (50 a 100 mcg/mL). No se pueden hacer recomendaciones relacionadas con la seguridad de valproato para su uso a dosis superiores a 60 mg/kg/día. En un estudio de terapia adyuvante para convulsiones parciales complejas en el cual los pacientes estaban recibiendo ya sea carbamazepina o fenitoína en adición a divalproato de sodio, no se requirieron ajustes de la dosificación de carbamazepina o fenitoína. Sin embargo, debido a que el valproato puede interactuar con estos u otros FAEs administrados concomitantemente, así como con otros medicamentos, se recomiendan determinaciones periódicas de las concentraciones plasmáticas de los FAEs concomitantes durante el curso temprano de la terapia (consulte Interacciones medicamentosas).

Crisis de ausencia simples y complejas

La dosis inicial recomendada es de 15 mg/kg/día, aumentando a intervalos de una semana de 5 a 10 mg/kg/día hasta que se controlen las crisis o los efectos adversos impidan los futuros incrementos. La dosis máxima recomendada es de 60 mg/kg/día.

No se ha establecido una buena correlación entre la dosis diaria, las concentraciones séricas, y el efecto terapéutico. Sin embargo, las concentraciones séricas de valproato se consideran terapéuticas para la mayoría de los pacientes con crisis de ausencia en el rango de 50 a 100 mcg/mL. Algunos pacientes pueden ser controlados con concentraciones séricas más bajas o altas (ver *Propiedades Farmacológicas*).

Dado que la dosificación de VALCOTE® ER se titula en forma ascendente, se pueden ver afectadas las concentraciones sanguíneas de fenobarbital y/o fenitoína (véase Identidad).

Los medicamentos antiepilépticos no deberán suspenderse en forma abrupta en pacientes en los que se administra el medicamento para prevenir crisis más graves debido a la fuerte posibilidad de precipitar un estado epiléptico con hipoxia concurrente y riesgo de muerte.

3.3 Migraña

VALCOTE® ER está indicado en la profilaxis de la cefalea tipo migraña en adultos.

La dosis inicial recomendada es de 500 mg una vez al día por una semana, aumentando en lo sucesivo a 1,000 mg una vez al día. Aunque no se han evaluado las dosis que no sean de 1000 mg una vez al día de Divalproato de sodio tableta de liberación prolongada en pacientes con migraña, el rango de dosis efectivo de Divalproato de sodio tableta de liberación retardada en la indicación de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

Los pacientes que reciben Divalproato de sodio tableta de liberación prolongada deben individualizarse y puede ser necesario el ajuste de la dosis. Si un paciente requiere ajustes con dosis más pequeñas que los disponibles con Divalproato de sodio tableta de liberación prolongada, debe usarse en su lugar Divalproato de sodio tableta de liberación retardada.

3.4 Conversión de VALCOTE (Divalproato de sodio Tableta de Liberación Retardada) a VALCOTE® ER (Divalproato de sodio Tableta de Liberación Prolongada)

En pacientes adultos y pacientes pediátricos de 10 años o mayores con epilepsia que previamente han estado recibiendo Divalproato de sodio tableta de liberación retardada, Divalproato de sodio tableta de liberación prolongada debe administrarse una vez al día usando una dosis de 5 a 20% más alta que la dosis diaria total de Divalproato de sodio tableta de liberación retardada (Tabla 2). Para pacientes cuyo nivel de ácido valproico en suero de 1000 mg/mL, el uso de otros productos con valproato, las dosis de Divalproato de sodio tableta de liberación prolongada deben individualizarse y puede ser necesario el ajuste de la dosis. Si un paciente requiere ajustes con dosis más pequeñas que los disponibles con Divalproato de sodio tableta de liberación prolongada, debe usarse en su lugar Divalproato de sodio tableta de liberación retardada.

3.4 Conversión de VALCOTE (Divalproato de sodio Tableta de Liberación Retardada) a VALCOTE® ER (Divalproato de sodio Tableta de Liberación Prolongada)

En pacientes adultos y pacientes pediátricos de 10 años o mayores con epilepsia que previamente han estado recibiendo Divalproato de sodio tableta de liberación retardada, Divalproato de sodio tableta de liberación prolongada debe administrarse una vez al día usando una dosis de 5 a 20% más alta que la dosis diaria total de Divalproato de sodio tableta de liberación retardada (Tabla 2). Para pacientes cuyo nivel de ácido valproico en suero de 1000 mg/mL, el uso de otros productos con valproato, las dosis de Divalproato de sodio tableta de liberación prolongada deben individualizarse y puede ser necesario el ajuste de la dosis. Si un paciente requiere ajustes con dosis más pequeñas que los disponibles con Divalproato de sodio tableta de liberación prolongada, debe usarse en su lugar Divalproato de sodio tableta de liberación retardada.

Los siguientes reacciones adversas adicionales fueron notificadas por más del 1% de los pacientes tratados con Divalproato de Sodio tableta de liberación prolongada en ensayos clínicos controlados:

Cuerpo en su conjunto: dolor de espalda, dolor en el pecho, malestar general.
Sistema cardiovascular: Taquicardia, hipertensión, palpitaciones.
Sistema Digestivo: Aumento del apetito, flatulencia, hemoemesis, eructo, pancreatitis, absceso periodontal.
Sistema hematológico y linfático: Patequia.
Trastornos metabólicos y nutricionales: hipoproteinemia, edema periférico.
Sistema musculoesquelético: Artritis, Mialgia.

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

Sistema respiratorio: Sinusitis, tos aumentada, neumonía, epistaxis.

Piel y anexos: 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

Basado en un ensayo controlado con placebo de terapia adyuvante para el tratamiento de convulsiones parciales complejas. Divalproato de Sodio tableta de liberación retardada fue generalmente bien tolerado con la mayoría de las reacciones adversas calificadas como leves a moderadas en gravedad. La intolerancia fue la razón principal de la interrupción en los pacientes tratados con Divalproato de Sodio tableta de liberación retardada (6%), en comparación con el 1% de los pacientes tratados con placebo.

2125 – 2250	2500
2375	2750
2500 – 2750	3000
2875	3250
3000 – 3125	3500

* No pueden convertirse directamente a una dosis diaria total más alta de 8 a 20% de Divalproato de sodio Tableta de Liberación Prolongada porque no hay disponibilidad de las concentraciones de dosis de Divalproato de sodio Tableta de Liberación Prolongada. Se puede considerar a discreción del médico, el incremento de la dosis diaria de Divalproato de sodio Tableta de Liberación Retardada del paciente a la siguiente dosis más alta antes de cambiarse a la dosis diaria total apropiada de Divalproato de Sodio Tableta de Liberación Prolongada.

No hay suficientes datos para permitir una recomendación del factor de conversión para pacientes con dosis divalproato de sodio tableta de liberación retardada por encima de 3125 mg/día. Las concentraciones plasmáticas de valproato C₀ para divalproato de sodio tableta de liberación prolongada, en promedio, son equivalentes a divalproato de sodio tableta de liberación retardada. Pueden variar en los pacientes después de la conversión. Si no se ha logrado una respuesta clínica satisfactoria, deberán medirse los niveles plasmáticos para determinar si están en el rango terapéutico generalmente aceptado (50 a 100 mcg/mL) (ver *Propiedades Farmacológicas*).

3.5 Recomendaciones generales de dosificación

Dosificación en pacientes de edad avanzada
Debido a una reducción en la depuración del valproato no unido y posiblemente a una mayor sensibilidad a somnolencia en personas de edad avanzada, la dosis de inicio deberá ser menor en estos pacientes. Las concentraciones plasmáticas de valproato C₀ para divalproato de sodio tableta de liberación prolongada con el uso de Divalproato de Sodio tableta de liberación retardada. La dosis deberá incrementarse más lentamente y con una vigilancia regular de la ingestión de líquidos y alimentos, deshidratación, somnolencia u otros eventos adversos. Se deberá considerar la reducción de la dosis o la discontinuación de valproato en pacientes con menos ingesta de alimentos o líquidos y en pacientes con excesiva somnolencia. La dosis terapéutica definitiva deberá lograrse en base a la respuesta tanto clínica como de tolerabilidad (ver Advertencias y Precauciones, Uso en Poblaciones Específicas y Propiedades Farmacológicas).

Reacciones adversas relacionadas a la dosis
La frecuencia de efectos adversos (particularmente enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia) puede estar relacionada con las dosis. La probabilidad de trombocitopenia parece aumentar significativamente con las concentraciones totales de valproato > 110 mcg/mL (mujeres) o > 135 mcg/mL (hombres). (ver Advertencias y Precauciones). El beneficio del efecto terapéutico mejorado a la dosis más alta, por lo tanto, debe ser sopesado contra la posibilidad de una mayor incidencia de reacciones adversas.

Irritación gastrointestinal
Los pacientes quienes experimentan irritación gastrointestinal pueden beneficiarse de la administración del medicamento con alimentos o con iniciar la terapia con una dosis más baja.

El cumplimiento de un episodio maníaco agudo. Mientras se ha acordado en general que el tratamiento farmacológico más allá de la monoterapia con VALCOTE® ER durante la aguda en manía es deseable, tanto para el mantenimiento de la respuesta inicial como para la prevención de nuevos episodios maníacos, no hay datos que respalden los beneficios de Divalproato de sodio tableta de liberación prolongada en dicho tratamiento a largo plazo (es decir, más allá de 3 semanas).

Se debe informar a los pacientes que deben tomar VALCOTE® ER cada día que fue prescrito. Si se omite una dosis, se deberá tomar lo antes posible, a no ser que ya sea tiempo de la próxima dosis. Si se omite una dosis, el paciente no debe ingerir el doble en la próxima dosis.

3.6 Dosificación en pacientes que toman rufinamida
Los pacientes estabilizados con rufinamida antes de que sea prescrito valproato, deben comenzar la terapia con valproato a dosis bajas, y ajustar la dosis clínicamente (ver Interacciones medicamentosas).

3.7 En caso de sobredosis

La sobredosis con valproato puede resultar en somnolencia, bloqueo cardíaco, coma profundo e hipernatremia. Se han reportado fatalidades; sin embargo, los pacientes se han recuperado de niveles de valproato tan altos como 2,120 mcg/mL. En situaciones de sobredosis, la fracción del medicamento no unido a las proteínas es alta y la hemodilúsis o hemodilúsis tándem más hemoperfusión puede resultar en una eliminación significativa del medicamento. El beneficio del lavado gástrico o emesis variará con el tiempo desde la ingestión. Deben aplicarse medidas generales de soporte con especial atención al mantenimiento de la adecuada diuresis.

Se ha informado de que naloxona revierte los efectos depresores del SNC de la sobredosis con valproato. Debido a que naloxona también podría en teoría, revertir los efectos antiepilépticos de valproato, deberá utilizarse con cautela en pacientes con epilepsia.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Las siguientes reacciones adversas graves se describen a continuación y en otras partes del etiquetado:

- Malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo**
- Insuficiencia hepática (ver Advertencias y precauciones)
- Defectos de desarrollo (ver Advertencias y precauciones)
- Disminución del coeficiente intelectual tras la exposición en el útero (ver Advertencias y precauciones)
- Pancratitis (ver Advertencias y precauciones)
- Encefalopatía hiperamoniémica (ver Advertencias y precauciones)
- Comportamiento e ideas suicidas (ver Advertencias y precauciones)
- Sangrado y otros trastornos hematólogicos (ver Advertencias y precauciones)
- Hipertemia (ver Advertencias y precauciones)
- Reacción a medicamentos con esofolonia y síntomas sistémicos (DRESS)/reacciones de hipersensibilidad multiorgánica (ver Advertencias y precauciones)
- Somnolencia en personas de edad avanzada (ver Advertencias y precauciones)

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. La información sobre las reacciones adversas pediátricas se presenta en la sección Uso en poblaciones específicas.

Manía

La incidencia de eventos emergentes del tratamiento se ha determinado sobre la base de datos combinados de dos ensayos clínicos controlados con placebo de tres semanas de Divalproato de Sodio tableta de liberación prolongada en el tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar.

La Tabla 3 resume las reacciones adversas notificadas para los pacientes en estos ensayos donde la tasa de incidencia en el grupo tratado con Divalproato de Sodio tableta de liberación prolongada fue mayor que el 5% y mayor que la incidencia de placebo.

Tabla 3. Reacciones adversas notificadas por > 5% de pacientes tratados con Divalproato de sodio tableta liberación prolongada durante los ensayos controlados con placebo de manía aguda ¹			
Evento adverso	Divalproato de sodio tableta liberación prolongada (n=338) %	Placebo (n=263) %	
Somnolencia	26	14	
Disipensia	23	11	
Náuseas	19	13	
Vómitos	13	9	
Anorexia	7	4	
Neslaimo	7	1	
Depresión	5	12	
Dolor abdominal			