

PORTAFOLIO LÍNEA CNS



Abbott

MATERIAL DIRIGIDO AL CUERPO MÉDICO

Valcote®

divalproato de sodio

**PORQUE EL CONTROL
MARCA LA DIFERENCIA**



PRESENTACIÓN RETARDADA (2 tomas diarias)

- **250 mg Divalproato de sodio**

Caja x 30 tabletas con cubierta entérica,
RS INVIMA 2020M-007747-R4.

- **500 mg Divalproato de sodio**

Caja x 30 tabletas con cubierta entérica,
RS INVIMA 2016M-007660-R3.

INDICACIONES

VALCOTE® 250 mg: tabletas con cubierta entérica: monoterapia y como terapia coadyuvante, en el tratamiento de pacientes con crisis complejas parciales que se producen en forma aislada o en asociación con otros tipos de crisis. Terapia coadyuvante y única en el tratamiento de las crisis de ausencia simples y complejas y complementariamente en los pacientes con múltiples tipos de crisis que incluyen las crisis de ausencia. Tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar. Profilaxis de cefaleas del tipo migraña.

VALCOTE® 500 mg: tabletas de liberación retardada: monoterapia y como terapia coadyuvante, en el tratamiento de pacientes con crisis complejas parciales que se producen en forma aislada o en asociación con otros tipos de crisis. Terapia coadyuvante y única en el tratamiento de las crisis de ausencia simples y complejas y complementariamente en los pacientes con múltiples tipos de crisis que incluyen las crisis de ausencia. Tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar. Profilaxis de cefaleas del tipo migraña.



Valcote[®] ER

divalproato de sodio

**PORQUE EL CONTROL
MARCA LA DIFERENCIA**



PRESENTACIÓN ER LIBERACIÓN PROLONGADA (1 toma diaria)

- **250 mg Divalproato de sodio**
Caja x 30 tabletas de liberación prolongada,
RS INVIMA 2014M-0003327-R1.
- **500 mg Divalproato de sodio**
Caja x 30 tabletas de liberación prolongada,
RS INVIMA 2018M-0018046.

INDICACIONES

VALCOTE[®] ER 250 mg: tratamiento de episodios agudos maníacos o mixtos, asociados con trastorno bipolar, con o sin características psicóticas. Monoterapia y como terapia complementaria, en el tratamiento de adultos y niños de 10 años de edad o mayores, con crisis complejas parciales que se producen en forma aislada o en asociación con otros tipos de crisis. Terapia coadyuvante y única, en el tratamiento de crisis de ausencia simples y complejas, en adultos y niños de 10 años de edad o mayores y adicionalmente en adultos y niños de 10 años de edad o mayores, con múltiples tipos de crisis, que incluyen crisis de ausencia profilaxis de cefaleas del tipo migraña en adultos.

VALCOTE[®] ER 500 mg: tratamiento de episodios agudos maníacos o mixtos, asociados con trastorno bipolar, con o sin características psicóticas. Monoterapia y como terapia complementaria, en el tratamiento de adultos y niños de 10 años de edad o mayores, con crisis complejas parciales que se producen en forma aislada o en asociación con otros tipos de crisis. Terapia coadyuvante y única, en el tratamiento de crisis de ausencia simples y complejas, en adultos y niños de 10 años de edad o mayores y adicionalmente en adultos y niños de 10 años de edad o mayores, con múltiples tipos de crisis, que incluyen crisis de ausencia. Profilaxis de cefaleas del tipo migraña en adultos.



Depakene®

ácido valproico

PORQUE EL CONTROL MARCA LA DIFERENCIA

PRESENTACIONES:

- **250 mg/120 mL Ácido Valproico**
Jarabe, RS INVIMA 2020M-004240-R4.
- **250 mg Ácido Valproico**
Cápsulas, RS INVIMA 2018M-04215-R4.

INDICACIONES

DEPAKENE® jarabe: como monoterapia y como terapia coadyuvante en el tratamiento de pacientes con crisis parciales complejas, que ocurren aisladas o asociadas con otros tipos de crisis. Para uso como terapia única o coadyuvante en el tratamiento de crisis de ausencia simples y complejas y de forma complementaria en pacientes con crisis de múltiples tipos, que incluyen las crisis de ausencia.

DEPAKENE® cápsulas: como monoterapia y como terapia coadyuvante en el tratamiento de pacientes con crisis parciales complejas, que ocurren aisladas o asociadas con otros tipos de crisis. Para uso como terapia única o coadyuvante en el tratamiento de crisis de ausencia simples y complejas y de forma complementaria en pacientes con crisis de múltiples tipos, que incluyen las crisis de ausencia.



Luvox[®]

Fluvoxamina

EN EQUILIBRIO CON
TUS EMOCIONES



PRESENTACIONES:

- **100 mg Fluvoxamina**

Caja x 15 y x 30 tabletas recubiertas.

RS INVIMA 2021M-001927-R3.

INDICACIONES

LUVOX[®] 100 mg tabletas recubiertas: tratamiento de la depresión y estado depresivo, desorden obsesivo compulsivo, desorden de ansiedad social.



Ipran[®]

Escitalopram

**EN EQUILIBRIO CON
TUS EMOCIONES**



PRESENTACIONES:

- **10 mg Escitalopram**

Caja x 30 tabletas recubiertas,
RS INVIMA 2015M-0004331-R1.

- **20 mg Escitalopram**

Caja x 30 tabletas recubiertas,
RS INVIMA 2015M-0004330-R1.

INDICACIONES

DRUGTECH IPRAN[®] 10mg: antidepresivo. Tratamiento del trastorno depresivo mayor y de mantenimiento para evitar la recaída. Tratamiento de los trastornos de angustia (ataque de pánico) con o sin agorafobia. Tratamiento de la fobia social. Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada. Tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo (toc). Tratamiento de los trastornos depresivos mayores en pacientes pediátricos con edades entre 12 a 17 años de edad.

DRUGTECH IPRAN[®] 20 mg: antidepresivo y trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno obsesivo compulsivo.



Alodil[®]
Agomelatina

**EN EQUILIBRIO CON
TUS EMOCIONES**



PRESENTACIONES:

- **25 mg Agomelatina**

Caja x 30 tabletas recubiertas,
RS INVIMA 2018M-0018076.

INDICACIONES

ALODIL[®] 25 mg: tratamiento de episodios de depresión mayor en adultos.



SAMEXID[®]

Lisdexanfetamina

VIAJEMOS A LA LUNA,
CON LOS PIES EN LA TIERRA



PRESENTACIONES:

- **30 mg Lisdexanfetamina**

Caja x 30 cápsulas.

RS INVIMA 2015M-0016064.

INDICACIONES

SAMEXID[®] 30, 50 y 70 MG: Tratamiento alternativo de trastornos de hiperactividad y déficit de atención (THDA) en niños de 6-12 años, adolescentes y adultos.



Attenho[®]

Atomoxetina

ATENTOS EN LO QUE
REALMENTE IMPORTA



PRESENTACIONES:

- **10 mg Atomoxetina**
Caja x 10 cápsulas
RS INVIMA 2015M-0011506-R1.
- **25 mg Atomoxetina**
Caja x 30 cápsulas
RS INVIMA 2016M-0011318-R1.
- **40 mg Atomoxetina**
Caja x 30 cápsulas
RS INVIMA 2016M-0011312-R1.
- **60 mg Atomoxetina**
Caja x 30 cápsulas
RS INVIMA 2016M-0011940-R1.

INDICACIONES

Attenho[®] 10, 25, 40 y 60 mg: tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad, en niños de seis (6) años de edad o mayores, adolescentes y adultos.



INFORMACIÓN DE SEGURIDAD Y REGISTRO SANITARIO

VALCOTE® 250 MG TABLETAS CON CUBIERTA ENTÉRICA. INVIMA 2020M-007747-R4. Indicación: Monoterapia Y Como Terapia Coadyuvante, En El Tratamiento De Pacientes Con Crisis Complejas Parciales Que Se Producen En Forma Aislada O En Asociación Con Otros Tipos De Crisis. Terapia Coadyuvante Y Única En El Tratamiento De Las Crisis De Ausencia Simples Y Complejas Y Complementariamente En Los Pacientes Con Múltiples Tipos De Crisis Que Incluyen Las Crisis De Ausencia. Tratamiento De Episodios Maníacos Asociados Con El Trastorno Bipolar. Profilaxis De Cefaleas Del Tipo Migraña. Contraindicaciones Divalproato sódico/Valproato no se debe administrar a pacientes con enfermedad hepática o disfunción hepática significativa. Divalproato sódico/Valproato está contraindicado en pacientes con trastornos mitocondriales conocidos causados por mutaciones en la polimerasagamma del ADN mitocondrial (POLG; por ejemplo, síndrome de Alpers-Huttenlocher) y en niños menores de dos años de edad de quienes se sospecha tienen el desorden relacionado con POLG. Divalproato sódico/Valproato está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al medicamento. Divalproato sódico/Valproato está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea. Divalproato sódico/Valproato está contraindicado en las siguientes situaciones: Tratamiento de la epilepsia y trastorno bipolar: Durante el embarazo, se recomienda utilizarlo solamente si el médico considera que el medicamento es esencial para el control de la patología y donde otras alternativas terapéuticas son inefectivas o están contraindicadas (clasificación D). En mujeres en edad fértil a menos que tomen las medidas de prevención del embarazo mencionadas en las secciones 4.4 y 4.6. Tratamiento de la profilaxis de los ataques de migraña: Durante el embarazo (clasificación X). Durante la lactancia. En mujeres en edad fértil a menos que tomen las medidas de prevención del embarazo mencionadas en las secciones 4.4 y 4.6. Divalproato sódico/Valproato está contraindicado en pacientes con porfiria 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales de Utilización Hepatotoxicidad/Disfunción hepática Condiciones de ocurrencia: la falla hepática que conlleva a mortalidad se ha presentado en pacientes que estaban recibiendo ácido valproico. Estos incidentes usualmente ocurrieron durante los primeros seis meses de tratamiento. Se debe tener precaución cuando se administren productos de Divalproato sódico/valproato/ácido valproico a pacientes con antecedentes previos de enfermedad hepática. Los pacientes bajo tratamiento con múltiples anticonvulsivos, con trastornos metabólicos congénitos, con trastornos de crisis epilépticas graves acompañados con retardo mental y con enfermedad orgánica cerebral pueden estar en riesgo específico. La experiencia ha indicado que los niños menores de 2 años están considerablemente en mayor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones antes mencionadas. Cuando Divalproato sódico/valproato/ácido valproico se utiliza en este grupo de pacientes, se debe utilizar con extrema precaución y como monoterapia. Los beneficios de la terapia (control de las crisis epilépticas) se deben evaluar con respecto a los riesgos. Por encima de este grupo etario, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores. Signos sugestivos: la hepatotoxicidad seria o fatal puede estar precedida por síntomas no específicos tales como malestar general, debilidad, letargia, edema facial, anorexia y vómito. En los pacientes con epilepsia, puede también presentarse la pérdida del control de las crisis epilépticas. Los pacientes deben controlarse estrictamente con relación a la aparición de estos síntomas. Detección: deben realizarse exámenes de la función hepática antes de la terapia y a intervalos frecuentes de ahí en adelante, especialmente durante los primeros seis meses. Sin embargo, los médicos no deben apoyarse totalmente en la bioquímica sérica ya que estos exámenes podrían no presentar resultados anormales en todos los casos, sino que deben también considerar los resultados de una anamnesis médica cuidadosa provisional y el examen físico. El medicamento debe interrumpirse inmediatamente si se presenta disfunción hepática significativa, sospecha o aparición de la misma. En algunos casos, la disfunción hepática ha progresado a pesar de la interrupción del medicamento. Pacientes con sospecha o confirmación de enfermedad mitocondrial Se ha reportado falla hepática aguda inducida por valproato y muertes relacionadas con causas hepáticas en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados por mutaciones en el gen de la polimerasa γ (POLG) del ADN mitocondrial (por ejemplo, síndrome de AlpersHuttenlocher) a frecuencias mayores a las observadas sin estos síndromes. Se deben sospechar trastornos relacionados con POLG en pacientes con antecedentes familiares o síntomas que sugieran trastorno relacionado con POLG incluidos, entre otros, encefalopatía sin explicación, epilepsia refractaria (focal, mioclónica), estados epilépticos al momento de la presentación, retrasos en el desarrollo, regresión psicomotora, neuropatía sensoriomotora axonal, ataxia cerebral miopática, oftalmoplejía, o complicación de la migraña con aurea occipital. Se deben realizar ensayos de mutación de POLG de acuerdo con la práctica clínica vigente para la evaluación diagnóstica de dichos trastornos. En pacientes mayores de dos años de edad para los que se sospecha clínicamente tienen enfermedad mitocondrial hereditaria, Divalproato sódico debe únicamente utilizarse después de que otros anticonvulsivos hayan fracasado. Este grupo de más edad de pacientes debe controlarse estrictamente durante el tratamiento de Divalproato sódico con relación al desarrollo de lesión hepática aguda con evaluaciones clínicas regulares y control con exámenes de la función hepática. Pancreatitis Se han reportado casos de pancreatitis potencialmente mortal tanto en niños como en adultos que están recibiendo Divalproato sódico. Algunos de los casos se han descrito como hemorrágicos con progresión rápida desde los síntomas iniciales hasta la muerte. Algunos casos han ocurrido rápidamente después de la utilización inicial, así como después de varios años de utilización. La tasa basada en los casos reportados supera la esperada en la población en general y existen casos en los que la pancreatitis recurrió después de la reexposición al valproato. Debe advertirse a los pacientes y sus cuidadores que el dolor abdominal, las náuseas, el vómito o la anorexia podrían ser síntomas de pancreatitis que requiere evaluación médica inmediata. Si se diagnostica pancreatitis, normalmente el valproato debe interrumpirse. El tratamiento alternativo de la condición médica subyacente debe iniciarse en la forma clínicamente indicada. Conducta e Ideas Suicidas Se ha reportado aumento en el riesgo de ideas o conductas suicidas en pacientes que están tomando MAE para alguna indicación. El aumento del riesgo de ideas o conductas suicidas con MAE se observó desde la primera semana de iniciada la farmacoterapia con MAE y persistió durante el periodo de tratamiento evaluado. El riesgo relativo de ideas o conductas suicidas fue mayor en los ensayos clínicos de epilepsia que en los ensayos clínicos para condiciones psiquiátricas y otras condiciones, pero las diferencias de riesgo absoluto fueron similares para la epilepsia y las indicaciones psiquiátricas. Los prescriptores de Divalproato sódico o cualquier otro MAE deben evaluar el riesgo de ideas o conductas suicidas con el riesgo de no tratar la enfermedad. La epilepsia y muchas otras enfermedades para los que los MAE se prescriben están por sí mismos asociados con morbilidad y un aumento del riesgo de ideas y conductas suicidas. Si las ideas y conductas suicidas aparecen durante el tratamiento, el prescriptor debe considerar si la aparición de estos síntomas en un determinado paciente puede estar relacionada con la enfermedad que se está tratando. Los pacientes (y cuidadores de los pacientes) deben ser informados de que los MAE aumentan el riesgo de ideas y conductas suicidas y se les debe recomendar que es necesario estar alerta con relación a la aparición o empeoramiento de signos o síntomas de depresión, cambios inusuales en el estado de ánimo o la conducta, o la aparición de ideas, conductas suicidas o pensamientos sobre autoinfligirse daño. Las conductas preocupantes deben reportarse inmediatamente al médico. Trastornos de la densidad mineral ósea Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir el desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente. Interacción con Antibióticos Carbapenémicos No se recomienda el uso concomitante de DCI y medicamentos carbapenémicos (ver sección 4.5- Antibióticos Carbapenémicos). Trombocitopenia – (ver sección 4.4 – Generalidades) Niñas/Mujeres Adolescentes/Mujeres Fértiles/Mujeres Embarazadas: El Divalproato sódico tiene un alto potencial teratogénico y los niños expuestos en el útero a Divalproato sódico están en alto riesgo de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo (ver sección 4.6). Divalproato sódico/Valproato/ Ácido valproico está contraindicado en las siguientes situaciones: Tratamiento de la epilepsia y trastorno bipolar: • Durante el embarazo, se recomienda utilizarlo solamente si el médico considera que el medicamento es esencial para el control de la patología y donde otras alternativas terapéuticas son inefectivas o están contraindicadas (Clasificación D). • En mujeres en edad fértil a menos que tomen las medidas de prevención del embarazo mencionadas a continuación y en las secciones 4.3 y 4.6. Tratamiento de la profilaxis de los ataques de migraña • Durante el embarazo (Clasificación X). Durante la Lactancia • En mujeres en edad fértil a menos que tomen las medidas de prevención del embarazo mencionadas a continuación y en las secciones 4.3 y 4.6. El médico tratante debe asegurarse de que: • Se evalúen las circunstancias específicas en cada caso, involucrando al paciente en la discusión para obtener su compromiso, se analicen las opciones terapéuticas asegurando su comprensión de los riesgos y las medidas necesarias para minimizarlos. • Se evalúe la posibilidad de embarazo para todas las pacientes. • El paciente ha entendido y reconocido los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos en el útero a Divalproato sódico. • La paciente comprende la necesidad de someterse a pruebas de embarazo antes del inicio del tratamiento y durante el tratamiento, según sea necesario. • Se asesore a la paciente sobre la anticoncepción y de que la paciente esté en capacidad de utilizar anticonceptivos efectivos (para detalles adicionales, consultar la subsección anticoncepción de este recuadro de advertencia) sin interrupción durante la duración del tratamiento con Divalproato sódico. • El paciente comprende la necesidad de una revisión periódica (al menos anual) del tratamiento por parte del médico tratante, preferiblemente por un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia, la manía o la profilaxis de la

migraña. • La paciente entiende la necesidad de consultar a su médico tan pronto como planea un embarazo para garantizar una discusión oportuna y cambiar a opciones de tratamiento alternativas antes de la concepción y antes de que se interrumpa la anticoncepción. • El paciente comprende los peligros y las precauciones necesarias asociados con la utilización de Divalproato sódico y la necesidad de consultar urgentemente a su médico en caso de embarazo. • El paciente ha recibido la guía. Estas condiciones también conciernen a las mujeres que no son sexualmente activas a menos que el médico tratante considere que existen razones convincentes que indiquen que no existe riesgo de embarazo. Niñas • El médico tratante debe asegurarse de que los padres/cuidadores de las niñas comprendan la necesidad de contactar al especialista una vez que la niña que utiliza Divalproato sódico experimente la menarquia. El médico tratante debe asegurarse de que los padres/cuidadores de las niñas que han experimentado la menarquia reciban una amplia información sobre los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos en el útero a Divalproato sódico. En las pacientes que experimentaron la menarquia, el especialista prescriptor debe reevaluar anualmente la necesidad de Divalproato sódico y considerar opciones de tratamiento alternativas. Si Divalproato sódico es el único tratamiento adecuado, se debe analizar la necesidad de utilizar anticonceptivos efectivos y todas las demás medidas descritas en las secciones 4.3, 4.4 y 4.6. El especialista debe hacer todos los esfuerzos posibles para cambiar a las niñas a un tratamiento alternativo antes de que alcancen el potencial de fertilidad. Se debe descartar el embarazo antes de iniciar el tratamiento con Divalproato sódico. Anticoncepción Las mujeres en edad fértil que se les prescribió Divalproato sódico deben utilizar un método anticonceptivo efectivo, sin interrupción, durante todo el tratamiento con Divalproato sódico. A estas pacientes se les debe proporcionar amplia información sobre la prevención del embarazo y se les debe remitir a asesoría sobre planificación si no están utilizando anticoncepción efectiva. Se debe utilizar al menos un método anticonceptivo efectivo (preferiblemente una forma independiente del usuario como un dispositivo intrauterino o un implante) o dos formas complementarias de anticoncepción, incluido un método de barrera. Deberán evaluarse las circunstancias específicas en cada caso y cuando se seleccione el método anticonceptivo se debe involucrar a la paciente en la discusión para lograr su compromiso y cumplimiento de las medidas seleccionadas. Incluso si la paciente tiene amenorrea deberá seguir todas las recomendaciones sobre anticoncepción efectiva. Revisiones anuales del tratamiento preferiblemente por un especialista El médico tratante debe revisar al menos anualmente si Divalproato sódico es el tratamiento más adecuado para el paciente. El médico tratante debe asegurarse de que el paciente ha comprendido y conoce los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos en el útero a Divalproato sódico. Planeación de embarazo Para la indicación de epilepsia, si una mujer está planeando quedar embarazada, un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia debe volver a evaluar la necesidad de Divalproato sódico 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 interrumpir la anticoncepción (ver sección 4.6). Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir una asesoría adicional sobre los riesgos para el feto por la utilización de Divalproato sódico para apoyar su decisión informada con respecto a la planificación familiar. Para las indicaciones de manía y profilaxis de la migraña, si una mujer planea quedar embarazada, debe consultar un especialista con experiencia en el manejo de la manía y la profilaxis de la migraña y debe suspenderse el tratamiento con Divalproato sódico y si es necesario cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción y antes de que se interrumpa la anticoncepción. En caso de embarazo En caso de embarazo, la paciente debe comunicarse inmediatamente con un especialista/médico para reevaluación del tratamiento y consideración de opciones alternativas. El farmacéutico debe asegurarse de que: • Se recomiende a las pacientes no suspender la utilización de Divalproato sódico y que se comuniquen inmediatamente con un especialista en caso de que planeen un embarazo o sospechen estar embarazadas. Materiales educativos Para ayudar a los profesionales de la salud y a los pacientes a evitar la exposición durante el embarazo al Divalproato sódico, el titular de la autorización de comercialización ha proporcionado materiales educativos como una guía para el médico que refuerza las advertencias y proporciona orientación sobre la utilización de Divalproato sódico en mujeres en edad fértil y los detalles del programa de prevención del embarazo. Debe proporcionarse a todas las mujeres en edad fértil que utilicen Divalproato sódico una guía para pacientes. Recordatorio Visual sobre el empaque externo Con el fin de informar y recordar a los pacientes evitar la exposición a Divalproato sódico durante el embarazo, el Titular de la Autorización de Comercialización ha agregado un pictograma y una advertencia en el empaque exterior. Hiperamonemia Se ha reportado hiperamonemia asociada con la terapia con Divalproato sódico y puede estar presente a pesar de que los exámenes de la función hepática sean normales. En pacientes que desarrollan letargia no explicada y vómito o cambios en el estado mental, se debe considerar la encefalopatía hiperamonémica y la medición del nivel de amoníaco. La hiperamonemia debe también considerarse en pacientes que presenten hipotermia. Si el amoníaco aumenta, la terapia con Divalproato sódico debe interrumpirse. Deben realizarse las intervenciones apropiadas para el tratamiento de la hiperamonemia, y dichos pacientes deben someterse a investigación para trastornos del ciclo de la urea subyacentes. Las elevaciones asintomáticas del amoníaco son más frecuentes y, cuando están presentes, requieren el monitoreo estricto de los niveles plasmáticos de amoníaco. Si la elevación persiste, debe considerarse la interrupción de la terapia con Divalproato sódico. Trastornos del Ciclo de la Urea (TCU): la encefalopatía hiperamonémica, algunas veces fatal, se ha reportado después del inicio de la terapia con valproato en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, un grupo de anomalías genéticas poco frecuentes, específicamente deficiencia de la ornitina transcarbamilasa. Antes del inicio de la terapia con valproato, se debe considerar la evaluación para TCU en los siguientes pacientes: 1) los que tienen antecedentes de encefalopatía o coma inexplicable, encefalopatía asociada con carga de proteínas, encefalopatía relacionada con embarazo o posparto, retardo mental no explicado o antecedentes de elevación de amoníaco o glutamina en plasma; 2) que tienen vómito y letargia cíclicos, irritabilidad episódica extrema, ataxia, BUN bajo, evitación de proteínas; 3) con antecedentes familiares de TCU o antecedentes familiares de muertes infantiles inexplicadas, especialmente en hombres; 4) con otros signos o síntomas de TCU. Los pacientes que desarrollaron síntomas de encefalopatía hiperamonémica no explicada mientras estaban recibiendo terapia con valproato deben recibir tratamiento inmediato (incluida la interrupción de la terapia de valproato) y evaluarse con relación a trastornos del ciclo de la urea subyacentes. Hiperamonemia y Encefalopatía Asociada con la Utilización Concomitante de Topiramato Los síntomas clínicos de encefalopatía hiperamonémica a menudo incluyen alteraciones agudas en el nivel de conciencia y/o función cognitiva con letargia o vómito. La hipotermia puede ser también una manifestación de la hiperamonemia. En la mayoría de los casos, los síntomas y signos desaparecen con la interrupción de cualquiera de los medicamentos. Este evento adverso no se debe a una interacción farmacocinética. Se desconoce si la monoterapia con topiramato se asocia con hiperamonemia. Los pacientes con problemas congénitos del metabolismo o reducida actividad mitocondrial hepática pueden estar en mayor riesgo de hiperamonemia con o sin encefalopatía. Aunque no se ha estudiado, una interacción del topiramato y el ácido valproico puede exacerbar los defectos existentes o las deficiencias enmascaradas en personas susceptibles. Hipotermia La hipotermia definida como la caída no intencional en la temperatura interna del cuerpo a <35 °C (95 °F), se ha reportado asociada con la terapia con Divalproato sódico con y sin hiperamonemia. Esta reacción adversa puede también ocurrir en pacientes que utilizan topiramato concomitante con valproato después de iniciar el tratamiento con topiramato o después de aumentar la dosis diaria de topiramato. Se debe considerar la interrupción del valproato en pacientes que desarrollan hipotermia que puede manifestarse por una variedad de anomalías clínicas, incluida letargia, confusión, coma y alteraciones significativas en otros sistemas orgánicos mayores tales como los sistemas cardiovascular y respiratorio. El manejo clínico y la evaluación deben incluir exámenes de los niveles de amoníaco en sangre. Atrofia Cerebral Se han presentado informes poscomercialización de atrofia cerebral y cerebelosa reversible e irreversible temporalmente asociada con la utilización de productos de valproato; en algunos casos, los pacientes se recuperaron con secuelas permanentes (ver sección 4.8). Las funciones motoras y cognitivas de los pacientes bajo tratamiento con valproato deben monitorearse rutinariamente y el medicamento debe interrumpirse en presencia de signos de sospecha o signos aparentes de atrofia cerebral. Se ha reportado también atrofia cerebral con varias formas de problemas neurológicos incluidos retrasos en el desarrollo y deterioro psicomotor en niños que fueron expuestos en útero a productos de valproato (ver sección 4.6). Generalidades Exámenes de laboratorio: Debido a los informes de trombocitopenia (ver 4.4- Trombocitopenia), la inhibición de la fase secundaria de la agregación plaquetaria, y parámetros anormales de coagulación (por ejemplo, fibrinógeno bajo), se recomiendan recuentos de plaquetas y pruebas de coagulación antes del inicio de la terapia y a intervalos periódicos. Se recomienda controlar a los pacientes que estén recibiendo Divalproato sódico con relación al recuento de plaquetas y parámetros de coagulación antes de cirugías planeadas. La evidencia de hemorragia, hematomas u otros trastornos de la hemostasia/coagulación es una indicación para la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento. Como Divalproato sódico/valproato puede interactuar con medicamentos que provocan la inducción de enzimas administrados concurrentemente, se recomienda realizar determinaciones de las concentraciones plasmáticas de forma periódica de valproato y los medicamentos concomitantes durante el inicio de la terapia. Divalproato sódico se elimina parcialmente en la orina como cetometabolito que puede llevar a falsa interpretación de la prueba de cetona en orina. Existen informes de alteración de las pruebas de la función tiroidea asociada con valproato. Se desconoce la significancia clínica de esto. Recomendaciones: La presencia de hemorragia, hematomas u otros trastornos de la hemostasia/coagulación es una indicación para la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento. Como Divalproato sódico/valproato puede interactuar con medicamentos que provocan la inducción de enzimas administrados concurrentemente, se recomienda realizar determinaciones de las concentraciones plasmáticas de forma periódica de valproato y los medicamentos concomitantes durante el inicio de la terapia. Existen estudios in vitro que sugieren que el valproato estimula la replicación de los virus del VIH y CMV bajo algunas condiciones experimentales. La consecuencia clínica, si la hay, se desconoce. Adicionalmente, la relevancia de estos hallazgos in vitro es

incierto para los pacientes que están recibiendo terapia antirretroviral máximamente supresora. No obstante, estos datos deben tenerse en cuenta cuando se interpretan los resultados de control regular de la carga viral en pacientes infectados con el VIH que están recibiendo valproato o cuando se realiza el seguimiento clínico de pacientes infectados con el CMV. Se debe advertir a los pacientes con deficiencia subyacente de carnitina palmitoiltransferasa (CPT) tipo II del aumento del riesgo de rabiomólisis cuando se toma valproato. La frecuencia de los eventos adversos (específicamente la elevación de las enzimas hepáticas y la trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. El beneficio terapéutico con dosis mayores debe por tanto evaluarse con respecto a la posibilidad de aumento de la incidencia de efectos adversos. Parece prudente no utilizar valproato en pacientes con traumatismo craneal agudo para profilaxis de las crisis epilépticas postraumáticas hasta que esté disponible información adicional. Reacciones Multiorgánicas de Hipersensibilidad La Reacción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS), también conocida como reacciones de hipersensibilidad multiorgánica, se ha reportado raramente en asociación temporal estrecha después del inicio de la terapia con valproato en adultos y pacientes pediátricos (mediana del tiempo hasta la detección: 21 días; rango: 1 a 40). Aunque existe un número limitado de reportes, muchos de estos casos resultaron en hospitalización y se ha reportado al menos una muerte. Los signos y síntomas de este trastorno fueron diversos; sin embargo, los pacientes típicamente, aunque no exclusivamente, presentaron fiebre y erupción asociada con el compromiso de otro sistema orgánico. Otras manifestaciones asociadas pueden incluir linfadenopatía, hepatitis, anomalías en las pruebas de la función hepática, anomalías hematológicas (por ejemplo, eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia), prurito, nefritis, oliguria, síndrome hepatorenal, artralgia y astenia. Debido a que la expresión del trastorno es variable, pueden presentarse síntomas y signos en otros sistemas orgánicos no mencionados aquí. Si se sospecha esta reacción, se debe interrumpir valproato e iniciarse un tratamiento alternativo. Aunque la existencia de sensibilidad cruzada con otros medicamentos que producen este síndrome no es clara, la experiencia entre medicamentos asociados con hipersensibilidad multiorgánica podría indicar esta posibilidad. Información para las Pacientes Como Divalproato sódico se ha asociado con algunos tipos de defectos congénitos y riesgos para el desarrollo, se debe advertir a las mujeres en edad fértil sobre los riesgos asociados con la utilización de Divalproato sódico durante el embarazo. Únicamente para las formulaciones con Divalproato sódico: Residuos del medicamento en las heces Se han presentado reportes raros de residuos de medicamento en las heces, algunos de ellos ocurridos en pacientes con trastornos anatómicos (incluido ileostomía o colostomía) o trastornos gastrointestinales funcionales con disminución de los tiempos de tránsito GI. En algunos informes se han presentado residuos del medicamento en el contexto de la diarrea. Se recomienda que los niveles plasmáticos de valproato sean controlados en pacientes que experimentan residuos del medicamento en las heces y la condición clínica del paciente debe controlarse. Si se considera clínicamente indicado, deberán buscarse tratamientos alternativos. Uso Pediátrico La experiencia con valproato oral indica que los niños menores de dos años de edad están considerablemente en mayor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente los que presentan las condiciones antes mencionadas. Cuando Divalproato sódico inyectable se utiliza en este grupo de pacientes, debe tenerse extrema precaución y debe emplearse como monoterapia. Los beneficios de la terapia deben evaluarse con respecto a los riesgos. Por encima de los dos años de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores. En niños más jóvenes, especialmente los que están recibiendo medicamentos inductores de enzimas, requerirán dosis de mantenimiento mayores para obtener las concentraciones buscadas de ácido valproico totales y no unidas. La variabilidad en la fracción libre limita la utilidad clínica del control de las concentraciones totales de ácido valproico sérico. 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. En pacientes mayores de dos años de edad para los que se sospecha clínicamente tienen enfermedad mitocondrial hereditaria, Divalproato sódico debe únicamente utilizarse después de que otros anticonvulsivos hayan fracasado. Este grupo de más edad de pacientes debe controlarse estrictamente durante el tratamiento de Divalproato sódico con relación al desarrollo de lesión hepática aguda con evaluaciones clínicas regulares y control con exámenes de la función hepática. La toxicología básica y las manifestaciones patológicas del valproato en ratas neonatas (4 días de edad) y jóvenes (14 días de edad) son similares a las observadas en ratas adultas jóvenes. Sin embargo, no se han reportado hallazgos adicionales, incluidas alteraciones renales en ratas jóvenes y alteraciones renales y displasia retiniana en ratas neonatales. Estos hallazgos ocurrieron en 240 mg/kg/día, una dosis aproximadamente equivalente a la dosis diaria máxima recomendada para los humanos en mg/m² y no se observaron a 90 mg/kg, o 40% de la dosis diaria máxima para los humanos en mg/m². Divalproato sódico tabletas con recubrimiento entérico La seguridad y eficacia de Divalproato sódico en tabletas con recubrimiento entérico para el tratamiento de la manía aguda no se han estudiado en personas menores de 18 años de edad. La seguridad y la eficacia de Divalproato sódico tabletas con recubrimiento entérico para profilaxis de la migraña no se han estudiado en personas menores de 16 años de edad. Uso Geriátrico Ningún paciente mayor de 65 años de edad fue incluido en los ensayos clínicos prospectivos, doble ciegos de manía asociados con enfermedad bipolar. En un estudio de revisión de casos de 583 pacientes, 72 pacientes (12%) eran mayores de 65 años de edad. Un porcentaje mayor de pacientes mayores de 65 años de edad reportó lesión accidental, infección, dolor, somnolencia y temblor. La interrupción del valproato estuvo ocasionalmente asociada con los últimos dos eventos. No es claro si estos eventos indican riesgo adicional o si resultan de enfermedades médicas preexistentes y del uso de medicamentos concomitantes entre estos pacientes. Somnolencia en el adulto mayor: un estudio de pacientes adultos mayores con demencia reveló somnolencia relacionada con el medicamento e interrupción debido a somnolencia. La dosis inicial debe reducirse en estos pacientes y las reducciones o interrupción de la dosis debe considerarse en pacientes con excesiva somnolencia. En pacientes adultos mayores, la dosis debe aumentarse más lentamente y con control regular del consumo de líquidos y alimentos, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. La reducción o interrupción de la dosis de valproato debe considerarse en pacientes con disminución en el consumo de alimentos y líquidos y en pacientes con excesiva somnolencia. Divalproato sódico tabletas EC y tabletas ER No existe información suficiente para establecer la seguridad y eficacia de Divalproato sódico para la profilaxis de migrañas en pacientes mayores de 65 años de edad. Agravamiento de las Convulsiones Como ocurre con otros medicamentos antiepilépticos, algunos pacientes pueden experimentar, en lugar de una mejora, un empeoramiento reversible de la frecuencia y gravedad de las convulsiones (incluido el estado epiléptico), o el inicio de nuevos tipos de convulsiones con valproato. En caso de agravamiento de las convulsiones, se debe aconsejar a los pacientes consultar a su médico inmediatamente.

VALCOTE® 500 MG TABLETAS DE LIBERACION RETARDADA. INVIMA 2016M-007660-R3. Indicaciones: monoterapia y como terapia coadyuvante, en el tratamiento de pacientes con crisis complejas parciales que se producen en forma aislada o en asociación con otros tipos de crisis. Terapia coadyuvante y única en el tratamiento de las crisis de ausencia simples y complejas y complementariamente en los pacientes con múltiples tipos de crisis que incluyen las crisis de ausencia. Tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar. Profilaxis de cefaleas del tipo migraña. Contraindicaciones Divalproato sódico/Valproato no se debe administrar a pacientes con enfermedad hepática o disfunción hepática significativa. Divalproato sódico/Valproato está contraindicado en pacientes con trastornos mitocondriales conocidos causados por mutaciones en la polimerasagamma del ADN mitocondrial (POLG; por ejemplo, síndrome de Alpers-Huttenlocher) y en niños menores de dos años de edad de quienes se sospecha tienen el desorden relacionado con POLG. Divalproato sódico/Valproato está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al medicamento. Divalproato sódico/Valproato está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea. Divalproato sódico/Valproato está contraindicado en las siguientes situaciones: Tratamiento de la epilepsia y trastorno bipolar: Durante el embarazo, se recomienda utilizarlo solamente si el médico considera que el medicamento es esencial para el control de la patología y donde otras alternativas terapéuticas son inefectivas o están contraindicadas (clasificación D). En mujeres en edad fértil a menos que tomen las medidas de prevención del embarazo mencionadas en las secciones 4.4 y 4.6. Tratamiento de la profilaxis de los ataques de migraña: Durante el embarazo (clasificación X). Durante la lactancia. En mujeres en edad fértil a menos que tomen las medidas de prevención del embarazo mencionadas en las secciones 4.4 y 4.6. Divalproato sódico/Valproato está contraindicado en pacientes con porfiria 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales de Utilización Hepatotoxicidad/Disfunción hepática Condiciones de ocurrencia: la falla hepática que conlleva a mortalidad se ha presentado en pacientes que estaban recibiendo ácido valproico. Estos incidentes usualmente ocurrieron durante los primeros seis meses de tratamiento. Se debe tener precaución cuando se administren productos de Divalproato sódico/valproato/ácido valproico a pacientes con antecedentes previos de enfermedad hepática. Los pacientes bajo tratamiento con múltiples anticonvulsivos, con trastornos metabólicos congénitos, con trastornos de crisis epilépticas graves acompañados con retardo mental y con enfermedad orgánica cerebral pueden estar en riesgo específico. La experiencia ha indicado que los niños menores de 2 años están considerablemente en mayor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones antes mencionadas. Cuando Divalproato sódico/valproato/ácido valproico se utiliza en este grupo de pacientes, se debe utilizar con extrema precaución y como monoterapia. Los beneficios de la terapia (control de las crisis epilépticas) se deben evaluar con respecto a los riesgos. Por encima de este grupo etario, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores. Signos sugestivos: la hepatotoxicidad seria o fatal puede estar precedida por síntomas no específicos tales como malestar general, debilidad, letargia, edema facial, anorexia y vómito. En los pacientes con epilepsia, puede también presentarse la pérdida del control de las crisis epilépticas. Los pacientes deben controlarse estrictamente con relación a la aparición de estos síntomas. Detección: deben realizarse exámenes de la función hepática antes de la terapia y a intervalos frecuentes de ahí en adelante, especialmente durante los primeros seis

meses. Sin embargo, los médicos no deben apoyarse totalmente en la bioquímica sérica ya que estos exámenes podrían no presentar resultados anormales en todos los casos, sino que deben también considerar los resultados de una anamnesis médica cuidadosa provisional y el examen físico. El medicamento debe interrumpirse inmediatamente si se presenta disfunción hepática significativa, sospecha o aparición de la misma. En algunos casos, la disfunción hepática ha progresado a pesar de la interrupción del medicamento. Pacientes con sospecha o confirmación de enfermedad mitocondrial Se ha reportado falla hepática aguda inducida por valproato y muertes relacionadas con causas hepáticas en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados por mutaciones en el gen de la polimerasa γ (POLG) del ADN mitocondrial (por ejemplo, síndrome de Alpers-Huttenlocher) a frecuencias mayores a las observadas sin estos síndromes. Se deben sospechar trastornos relacionados con POLG en pacientes con antecedentes familiares o síntomas que sugieran trastorno relacionado con POLG incluidos, entre otros, encefalopatía sin explicación, epilepsia refractaria (focal, mioclónica), estados epilépticos al momento de la presentación, retrasos en el desarrollo, regresión psicomotora, neuropatía sensoriomotora axonal, ataxia cerebral miopática, oftalmoplejía, o complicación de la migraña con aurea occipital. Se deben realizar ensayos de mutación de POLG de acuerdo con la práctica clínica vigente para la evaluación diagnóstica de dichos trastornos. En pacientes mayores de dos años de edad para los que se sospecha clínicamente tienen enfermedad mitocondrial hereditaria, Divalproato sódico debe únicamente utilizarse después de que otros anticonvulsivos hayan fracasado. Este grupo de más edad de pacientes debe controlarse estrictamente durante el tratamiento de Divalproato sódico con relación al desarrollo de lesión hepática aguda con evaluaciones clínicas regulares y control con exámenes de la función hepática. Pancreatitis Se han reportado casos de pancreatitis potencialmente mortal tanto en niños como en adultos que están recibiendo Divalproato sódico. Algunos de los casos se han descrito como hemorrágicos con progresión rápida desde los síntomas iniciales hasta la muerte. Algunos casos han ocurrido rápidamente después de la utilización inicial, así como después de varios años de utilización. La tasa basada en los casos reportados supera la esperada en la población en general y existen casos en los que la pancreatitis recurrió después de la reexposición al valproato. Debe advertirse a los pacientes y sus cuidadores que el dolor abdominal, las náuseas, el vómito o la anorexia podrían ser síntomas de pancreatitis que requiere evaluación médica inmediata. Si se diagnostica pancreatitis, normalmente el valproato debe interrumpirse. El tratamiento alternativo de la condición médica subyacente debe iniciarse en la forma clínicamente indicada. Conducta e Ideas Suicidas Se ha reportado aumento en el riesgo de ideas o conductas suicidas en pacientes que están tomando MAE para alguna indicación. El aumento del riesgo de ideas o conductas suicidas con MAE se observó desde la primera semana de iniciada la farmacoterapia con MAE y persistió durante el periodo de tratamiento evaluado. El riesgo relativo de ideas o conductas suicidas fue mayor en los ensayos clínicos de epilepsia que en los ensayos clínicos para condiciones psiquiátricas y otras condiciones, pero las diferencias de riesgo absoluto fueron similares para la epilepsia y las indicaciones psiquiátricas. Los prescriptores de Divalproato sódico o cualquier otro MAE deben evaluar el riesgo de ideas o conductas suicidas con el riesgo de no tratar la enfermedad. La epilepsia y muchas otras enfermedades para los que los MAE se prescriben están por sí mismos asociados con morbilidad y un aumento del riesgo de ideas y conductas suicidas. Si las ideas y conductas suicidas aparecen durante el tratamiento, el prescriptor debe considerar si la aparición de estos síntomas en un determinado paciente puede estar relacionada con la enfermedad que se está tratando. Los pacientes (y cuidadores de los pacientes) deben ser informados de que los MAE aumentan el riesgo de ideas y conductas suicidas y se les debe recomendar que es necesario estar alerta con relación a la aparición o empeoramiento de signos o síntomas de depresión, cambios inusuales en el estado de ánimo o la conducta, o la aparición de ideas, conductas suicidas o pensamientos sobre autoinfligirse daño. Las conductas preocupantes deben reportarse inmediatamente al médico. Trastornos de la densidad mineral ósea Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir el desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente. Interacción con Antibióticos Carbapenémicos No se recomienda el uso concomitante de DCI y medicamentos carbapenémicos (ver sección 4.5- Antibióticos Carbapenémicos). Trombocitopenia – (ver sección 4.4 – Generalidades) Niñas/Mujeres Adolescentes/Mujeres Fértiles/Mujeres Embarazadas: El Divalproato sódico tiene un alto potencial teratogénico y los niños expuestos en el útero a Divalproato sódico están en alto riesgo de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo (ver sección 4.6). Divalproato sódico/Valproato/Ácido valproico está contraindicado en las siguientes situaciones: Tratamiento de la epilepsia y trastorno bipolar: • Durante el embarazo, se recomienda utilizarlo solamente si el médico considera que el medicamento es esencial para el control de la patología y donde otras alternativas terapéuticas son inefectivas o están contraindicadas (Clasificación D). • En mujeres en edad fértil a menos que tomen las medidas de prevención del embarazo mencionadas a continuación y en las secciones 4.3 y 4.6. Tratamiento de la profilaxis de los ataques de migraña • Durante el embarazo (Clasificación X). Durante la Lactancia • En mujeres en edad fértil a menos que tomen las medidas de prevención del embarazo mencionadas a continuación y en las secciones 4.3 y 4.6. El médico tratante debe asegurarse de que: • Se evalúen las circunstancias específicas en cada caso, involucrando al paciente en la discusión para obtener su compromiso, se analicen las opciones terapéuticas asegurando su comprensión de los riesgos y las medidas necesarias para minimizarlos. • Se evalúe la posibilidad de embarazo para todas las pacientes. • El paciente ha entendido y reconocido los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos en el útero a Divalproato sódico. • La paciente comprende la necesidad de someterse a pruebas de embarazo antes del inicio del tratamiento y durante el tratamiento, según sea necesario. • Se asesore a la paciente sobre la anticoncepción y de que la paciente esté en capacidad de utilizar anticonceptivos efectivos (para detalles adicionales, consultar la subsección anticoncepción de este recuadro de advertencia) sin interrupción durante la duración del tratamiento con Divalproato sódico. • El paciente comprende la necesidad de una revisión periódica (al menos anual) del tratamiento por parte del médico tratante, preferiblemente por un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia, la manía o la profilaxis de la migraña. • La paciente entiende la necesidad de consultar a su médico tan pronto como planea un embarazo para garantizar una discusión oportuna y cambiar a opciones de tratamiento alternativas antes de la concepción y antes de que se interrumpa la anticoncepción. • El paciente comprende los peligros y las precauciones necesarias asociados con la utilización de Divalproato sódico y la necesidad de consultar urgentemente a su médico en caso de embarazo. • El paciente ha recibido la guía. Estas condiciones también conciernen a las mujeres que no son sexualmente activas a menos que el médico tratante considere que existen razones convincentes que indiquen que no existe riesgo de embarazo. Niñas • El médico tratante debe asegurarse de que los padres/cuidadores de las niñas comprendan la necesidad de contactar al especialista una vez que la niña que utiliza Divalproato sódico experimente la menarquia. El médico tratante debe asegurarse de que los padres/cuidadores de las niñas que han experimentado la menarquia reciban una amplia información sobre los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos en el útero a Divalproato sódico. En las pacientes que experimentaron la menarquia, el especialista prescriptor debe reevaluar anualmente la necesidad de Divalproato sódico y considerar opciones de tratamiento alternativas. Si Divalproato sódico es el único tratamiento adecuado, se debe analizar la necesidad de utilizar anticonceptivos efectivos y todas las demás medidas descritas en las secciones 4.3, 4.4 y 4.6. El especialista debe hacer todos los esfuerzos posibles para cambiar a las niñas a un tratamiento alternativo antes de que alcancen el potencial de fertilidad. Se debe descartar el embarazo antes de iniciar el tratamiento con Divalproato sódico. Anticoncepción Las mujeres en edad fértil que se les prescribió Divalproato sódico deben utilizar un método anticonceptivo efectivo, sin interrupción, durante todo el tratamiento con Divalproato sódico. A estas pacientes se les debe proporcionar amplia información sobre la prevención del embarazo y se les debe remitir a asesoría sobre planificación si no están utilizando anticoncepción efectiva. Se debe utilizar al menos un método anticonceptivo efectivo (preferiblemente una forma independiente del usuario como un dispositivo intrauterino o un implante) o dos formas complementarias de anticoncepción, incluido un método de barrera. Deberán evaluarse las circunstancias específicas en cada caso y cuando se seleccione el método anticonceptivo se debe involucrar a la paciente en la discusión para lograr su compromiso y cumplimiento de las medidas seleccionadas. Incluso si la paciente tiene amenorrea deberá seguir todas las recomendaciones sobre anticoncepción efectiva. Revisiones anuales del tratamiento preferiblemente por un especialista El médico tratante debe revisar al menos anualmente si Divalproato sódico es el tratamiento más adecuado para el paciente. El médico tratante debe asegurarse de que el paciente ha comprendido y conoce los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos en el útero a Divalproato sódico. Planeación de embarazo Para la indicación de epilepsia, si una mujer está planeando quedar embarazada, un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia debe volver a evaluar la necesidad de Divalproato sódico 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 interrumpir la anticoncepción (ver sección 4.6). Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir una asesoría adicional sobre los riesgos para el feto por la utilización de Divalproato sódico para apoyar su decisión informada con respecto a la planificación familiar. Para las indicaciones de manía y profilaxis de la migraña, si una mujer planea quedar embarazada, debe consultar un especialista con experiencia en el manejo de la manía y la profilaxis de la migraña y debe suspenderse el tratamiento con Divalproato sódico y si es necesario cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción y antes de que se interrumpa la anticoncepción. En caso de embarazo En caso de embarazo, la paciente debe comunicarse inmediatamente con un especialista/médico para reevaluación del tratamiento y consideración de opciones alternativas. El farmacéutico debe asegurarse de que: • Se recomiende a las pacientes no suspender la utilización de Divalproato sódico y que se comuniquen inmediatamente con un especialista en caso de que planeen un embarazo o sospechen estar embarazadas. Materiales educativos Para ayudar a los profesionales de la salud y a los pacientes a evitar la exposición durante el embarazo al Divalproato sódico, el titular de la autorización de

comercialización ha proporcionado materiales educativos como una guía para el médico que refuerza las advertencias y proporciona orientación sobre la utilización de Divalproato sódico en mujeres en edad fértil y los detalles del programa de prevención del embarazo. Debe proporcionarse a todas las mujeres en edad fértil que utilicen Divalproato sódico una guía para pacientes. Recordatorio Visual sobre el empaque externo Con el fin de informar y recordar a los pacientes evitar la exposición a Divalproato sódico durante el embarazo, el Titular de la Autorización de Comercialización ha agregado un pictograma y una advertencia en el empaque exterior.

Hiperamonemia

Se ha reportado hiperamonemia asociada con la terapia con Divalproato sódico y puede estar presente a pesar de que los exámenes de la función hepática sean normales. En pacientes que desarrollan letargia no explicada y vómito o cambios en el estado mental, se debe considerar la encefalopatía hiperamonémica y la medición del nivel de amoníaco. La hiperamonemia debe también considerarse en pacientes que presenten hipotermia. Si el amoníaco aumenta, la terapia con Divalproato sódico debe interrumpirse. Deben realizarse las intervenciones apropiadas para el tratamiento de la hiperamonemia, y dichos pacientes deben someterse a investigación para trastornos del ciclo de la urea subyacentes. Las elevaciones asintomáticas del amoníaco son más frecuentes y, cuando están presentes, requieren el monitoreo estricto de los niveles plasmáticos de amoníaco. Si la elevación persiste, debe considerarse la interrupción de la terapia con Divalproato sódico.

Trastornos del Ciclo de la Urea (TCU):

la encefalopatía hiperamonémica, algunas veces fatal, se ha reportado después del inicio de la terapia con valproato en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, un grupo de anomalías genéticas poco frecuentes, específicamente deficiencia de la ornitina transcarbamilasa. Antes del inicio de la terapia con valproato, se debe considerar la evaluación para TCU en los siguientes pacientes: 1) los que tienen antecedentes de encefalopatía o coma inexplicable, encefalopatía asociada con carga de proteínas, encefalopatía relacionada con embarazo o posparto, retardo mental no explicado o antecedentes de elevación de amoníaco o glutamina en plasma; 2) que tienen vómito y letargia cíclicos, irritabilidad episódica extrema, ataxia, BUN bajo, evitación de proteínas; 3) con antecedentes familiares de TCU o antecedentes familiares de muertes infantiles inexplicadas, especialmente en hombres; 4) con otros signos o síntomas de TCU. Los pacientes que desarrollaron síntomas de encefalopatía hiperamonémica no explicada mientras estaban recibiendo terapia con valproato deben recibir tratamiento inmediato (incluida la interrupción de la terapia de valproato) y evaluarse con relación a trastornos del ciclo de la urea subyacentes.

Hiperamonemia y Encefalopatía Asociada con la Utilización Concomitante de Topiramato

Los síntomas clínicos de encefalopatía hiperamonémica a menudo incluyen alteraciones agudas en el nivel de conciencia y/o función cognitiva con letargia o vómito. La hipotermia puede ser también una manifestación de la hiperamonemia. En la mayoría de los casos, los síntomas y signos desaparecen con la interrupción de cualquiera de los medicamentos. Este evento adverso no se debe a una interacción farmacocinética. Se desconoce si la monoterapia con topiramato se asocia con hiperamonemia. Los pacientes con problemas congénitos del metabolismo o reducida actividad mitocondrial hepática pueden estar en mayor riesgo de hiperamonemia con o sin encefalopatía. Aunque no se ha estudiado, una interacción del topiramato y el ácido valproico puede exacerbar los defectos existentes o las deficiencias enmascaradas en personas susceptibles.

Hipotermia

La hipotermia definida como la caída no intencional en la temperatura interna del cuerpo a $<35^{\circ}\text{C}$ (95°F), se ha reportado asociada con la terapia con Divalproato sódico con y sin hiperamonemia. Esta reacción adversa puede también ocurrir en pacientes que utilizan topiramato concomitante con valproato después de iniciar el tratamiento con topiramato o después de aumentar la dosis diaria de topiramato. Se debe considerar la interrupción del valproato en pacientes que desarrollan hipotermia que puede manifestarse por una variedad de anomalías clínicas, incluida letargia, confusión, coma y alteraciones significativas en otros sistemas orgánicos mayores tales como los sistemas cardiovascular y respiratorio. El manejo clínico y la evaluación deben incluir exámenes de los niveles de amoníaco en sangre.

Atrofia Cerebral

Se han presentado informes poscomercialización de atrofia cerebral y cerebelosa reversible e irreversible temporalmente asociada con la utilización de productos de valproato; en algunos casos, los pacientes se recuperaron con secuelas permanentes (ver sección 4.8). Las funciones motoras y cognitivas de los pacientes bajo tratamiento con valproato deben monitorearse rutinariamente y el medicamento debe interrumpirse en presencia de signos de sospecha o signos aparentes de atrofia cerebral. Se ha reportado también atrofia cerebral con varias formas de problemas neurológicos incluidos retrasos en el desarrollo y deterioro psicomotor en niños que fueron expuestos en útero a productos de valproato (ver sección 4.6).

Generalidades Exámenes de laboratorio:

Debido a los informes de trombocitopenia (ver 4.4- Trombocitopenia), la inhibición de la fase secundaria de la agregación plaquetaria, y parámetros anormales de coagulación (por ejemplo, fibrinógeno bajo), se recomiendan recuentos de plaquetas y pruebas de coagulación antes del inicio de la terapia y a intervalos periódicos. Se recomienda controlar a los pacientes que estén recibiendo Divalproato sódico con relación al recuento de plaquetas y parámetros de coagulación antes de cirugías planeadas. La evidencia de hemorragia, hematomas u otros trastornos de la hemostasia/coagulación es una indicación para la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento. Como Divalproato sódico/valproato puede interactuar con medicamentos que provocan la inducción de enzimas administrados concurrentemente, se recomienda realizar determinaciones de las concentraciones plasmáticas de forma periódica de valproato y los medicamentos concomitantes durante el inicio de la terapia. Divalproato sódico se elimina parcialmente en la orina como cetometabolito que puede llevar a falsa interpretación de la prueba de cetona en orina. Existen informes de alteración de las pruebas de la función tiroidea asociada con valproato. Se desconoce la significancia clínica de esto. Recomendaciones: La presencia de hemorragia, hematomas u otros trastornos de la hemostasia/coagulación es una indicación para la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento. Como Divalproato sódico/valproato puede interactuar con medicamentos que provocan la inducción de enzimas administrados concurrentemente, se recomienda realizar determinaciones de las concentraciones plasmáticas de forma periódica de valproato y los medicamentos concomitantes durante el inicio de la terapia. Existen estudios in vitro que sugieren que el valproato estimula la replicación de los virus del VIH y CMV bajo algunas condiciones experimentales. La consecuencia clínica, si la hay, se desconoce. Adicionalmente, la relevancia de estos hallazgos in vitro es incierta para los pacientes que están recibiendo terapia antirretroviral máximamente supresora. No obstante, estos datos deben tenerse en cuenta cuando se interpretan los resultados de control regular de la carga viral en pacientes infectados con el VIH que están recibiendo valproato o cuando se realiza el seguimiento clínico de pacientes infectados con el CMV. Se debe advertir a los pacientes con deficiencia subyacente de carnitina palmitoiltransferasa (CPT) tipo II del aumento del riesgo de rhabdomiólisis cuando se toma valproato. La frecuencia de los eventos adversos (específicamente la elevación de las enzimas hepáticas y la trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. El beneficio terapéutico con dosis mayores debe por tanto evaluarse con respecto a la posibilidad de aumento de la incidencia de efectos adversos. Parece prudente no utilizar valproato en pacientes con traumatismo craneal agudo para profilaxis de las crisis epilépticas postraumáticas hasta que esté disponible información adicional.

Reacciones Multiorgánicas de Hipersensibilidad La Reacción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS), también conocida como reacciones de hipersensibilidad multiorgánica, se ha reportado raramente en asociación temporal estrecha después del inicio de la terapia con valproato en adultos y pacientes pediátricos (mediana del tiempo hasta la detección: 21 días; rango: 1 a 40). Aunque existe un número limitado de reportes, muchos de estos casos resultaron en hospitalización y se ha reportado al menos una muerte. Los signos y síntomas de este trastorno fueron diversos; sin embargo, los pacientes típicamente, aunque no exclusivamente, presentaron fiebre y erupción asociada con el compromiso de otro sistema orgánico. Otras manifestaciones asociadas pueden incluir linfadenopatía, hepatitis, anomalías en las pruebas de la función hepática, anomalías hematológicas (por ejemplo, eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia), prurito, nefritis, oliguria, síndrome hepatorenal, artralgia y astenia. Debido a que la expresión del trastorno es variable, pueden presentarse síntomas y signos en otros sistemas orgánicos no mencionados aquí. Si se sospecha esta reacción, se debe interrumpir valproato e iniciarse un tratamiento alternativo. Aunque la existencia de sensibilidad cruzada con otros medicamentos que producen este síndrome no es clara, la experiencia entre medicamentos asociados con hipersensibilidad multiorgánica podría indicar esta posibilidad. Información para las Pacientes Como Divalproato sódico se ha asociado con algunos tipos de defectos congénitos y riesgos para el desarrollo, se debe advertir a las mujeres en edad fértil sobre los riesgos asociados con la utilización de Divalproato sódico durante el embarazo. Únicamente para las formulaciones con Divalproato sódico: Residuos del medicamento en las heces Se han presentado reportes raros de residuos de medicamento en las heces, algunos de ellos ocurridos en pacientes con trastornos anatómicos (incluido ileostomía o colostomía) o trastornos gastrointestinales funcionales con disminución de los tiempos de tránsito GI. En algunos informes se han presentado residuos del medicamento en el contexto de la diarrea. Se recomienda que los niveles plasmáticos de valproato sean controlados en pacientes que experimentan residuos del medicamento en las heces y la condición clínica del paciente debe controlarse. Si se considera clínicamente indicado, deberán buscarse tratamientos alternativos.Uso Pediátrico La experiencia con valproato oral indica que los niños menores de dos años de edad están considerablemente en mayor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente los que presentan las condiciones antes mencionadas. Cuando Divalproato sódico inyectable se utiliza en este grupo de pacientes, debe tenerse extrema precaución y debe emplearse como monoterapia. Los beneficios de la terapia deben evaluarse con respecto a los riesgos. Por encima de los dos años de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores. En niños más jóvenes, especialmente los que están recibiendo medicamentos inductores de enzimas, requerirán dosis de mantenimiento mayores para obtener las concentraciones buscadas de ácido valproico totales y no unidas. La variabilidad en la fracción libre limita la utilidad clínica del control de las concentraciones totales de ácido valproico sérico. 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. En pacientes mayores de dos años de edad para los que se sospecha clínicamente tienen enfermedad mitocondrial hereditaria, Divalproato sódico debe únicamente utilizarse después de que otros anticonvulsivos hayan fracasado. Este grupo de más

edad de pacientes debe controlarse estrictamente durante el tratamiento de Divalproato sódico con relación al desarrollo de lesión hepática aguda con evaluaciones clínicas regulares y control con exámenes de la función hepática. La toxicología básica y las manifestaciones patológicas del valproato en ratas neonatas (4 días de edad) y jóvenes (14 días de edad) son similares a las observadas en ratas adultas jóvenes. Sin embargo, no se han reportado hallazgos adicionales, incluidas alteraciones renales en ratas jóvenes y alteraciones renales y displasia retiniana en ratas neonatales. Estos hallazgos ocurrieron en 240 mg/kg/día, una dosis aproximadamente equivalente a la dosis diaria máxima recomendada para los humanos en mg/m² y no se observaron a 90 mg/kg, o 40% de la dosis diaria máxima para los humanos en mg/m². Divalproato sódico tabletas con recubrimiento entérico La seguridad y eficacia de Divalproato sódico en tabletas con recubrimiento entérico para el tratamiento de la manía aguda no se han estudiado en personas menores de 18 años de edad. La seguridad y la eficacia de Divalproato sódico tabletas con recubrimiento entérico para profilaxis de la migraña no se han estudiado en personas menores de 16 años de edad. Uso Geriátrico Ningún paciente mayor de 65 años de edad fue incluido en los ensayos clínicos prospectivos, doble ciegos de manía asociados con enfermedad bipolar. En un estudio de revisión de casos de 583 pacientes, 72 pacientes (12%) eran mayores de 65 años de edad. Un porcentaje mayor de pacientes mayores de 65 años de edad reportó lesión accidental, infección, dolor, somnolencia y temblor. La interrupción del valproato estuvo ocasionalmente asociada con los últimos dos eventos. No es claro si estos eventos indican riesgo adicional o si resultan de enfermedades médicas preexistentes y del uso de medicamentos concomitantes entre estos pacientes. Somnolencia en el adulto mayor: un estudio de pacientes adultos mayores con demencia reveló somnolencia relacionada con el medicamento e interrupción debido a somnolencia. La dosis inicial debe reducirse en estos pacientes y las reducciones o interrupción de la dosis debe considerarse en pacientes con excesiva somnolencia. En pacientes adultos mayores, la dosis debe aumentarse más lentamente y con control regular del consumo de líquidos y alimentos, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. La reducción o interrupción de la dosis de valproato debe considerarse en pacientes con disminución en el consumo de alimentos y líquidos y en pacientes con excesiva somnolencia. Divalproato sódico tabletas EC y tabletas ER No existe información suficiente para establecer la seguridad y eficacia de Divalproato sódico para la profilaxis de migrañas en pacientes mayores de 65 años de edad. Agravamiento de las Convulsiones Como ocurre con otros medicamentos antiepilépticos, algunos pacientes pueden experimentar, en lugar de una mejora, un empeoramiento reversible de la frecuencia y gravedad de las convulsiones (incluido el estado epiléptico), o el inicio de nuevos tipos de convulsiones con valproato. En caso de agravamiento de las convulsiones, se debe aconsejar a los pacientes consultar a su médico inmediatamente.

VALCOTE® ER 250 MG: INVIMA 2014M-0003327-R1. Indicaciones: tratamiento de episodios agudos maníacos o mixtos, asociados con trastorno bipolar, con o sin características psicóticas. · monoterapia y como terapia complementaria, en el tratamiento de adultos y niños de 10 años de edad o mayores, con crisis complejas parciales que se producen en forma aislada o en asociación con otros tipos de crisis. · terapia coadyuvante y única, en el tratamiento de crisis de ausencia simples y complejas, en adultos y niños de 10 años de edad o mayores y adicionalmente en adultos y niños de 10 años de edad o mayores, con múltiples tipos de crisis, que incluyen crisis de ausencia · profilaxis de cefaleas del tipo migraña en adultos. Contraindicaciones Divalproato sódico/Valproato sódico no se debe administrar a pacientes con enfermedad hepática o disfunción hepática significativa. Divalproato sódico/Valproato sódico está contraindicado en pacientes con trastornos mitocondriales conocidos causados por mutaciones en la polimerasa gamma del ADN mitocondrial (POLG; por ejemplo, síndrome de Alpers Huttenlocher) y en niños menores de dos años de edad de quienes se sospecha tienen el desorden relacionado con POLG. Divalproato sódico/Valproato sódico está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al medicamento. Divalproato sódico/Valproato sódico está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea. Divalproato sódico/Valproato sódico está contraindicado en las siguientes situaciones: Tratamiento de la epilepsia y trastorno bipolar : Durante el embarazo, se recomienda utilizarlo solamente si el médico considera que el medicamento es esencial para el control de la patología y donde otras alternativas terapéuticas son inefectivas o están contraindicadas (clasificación D). En mujeres en edad fértil a menos que tomen las medidas de prevención del embarazo mencionadas en las secciones 4.4 y 4.6. Tratamiento de la profilaxis de los ataques de migraña: Durante el embarazo (clasificación X). Durante la lactancia . En mujeres en edad fértil a menos que tomen las medidas de prevención del embarazo mencionadas en las secciones 4.4 y 4.6. Divalproato sódico/Valproato sódico está contraindicado en pacientes con porfiria 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales de Utilización Hepatotoxicidad/Disfunción hepática Condiciones de ocurrencia: la falla hepática que conlleva a mortalidad se ha presentado en pacientes que estaban recibiendo ácido valproico. Estos incidentes usualmente ocurrieron durante los primeros seis meses de tratamiento. Se debe tener precaución cuando se administren productos de divalproex sódico/valproato/ácido valproico a pacientes con antecedentes previos de enfermedad hepática. Los pacientes bajo tratamiento con múltiples anticonvulsivos, con trastornos metabólicos congénitos, con trastornos de crisis epilépticas graves acompañados con retardo mental y con enfermedad orgánica cerebral pueden estar en riesgo específico. La experiencia ha indicado que los niños menores de 2 años están considerablemente en mayor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones antes mencionadas. Cuando divalproex sódico/valproato/ácido valproico se utiliza en este grupo de pacientes, se debe utilizar con extrema precaución y como monoterapia. Los beneficios de la terapia (control de las crisis epilépticas) se deben evaluar con respecto a los riesgos. Por encima de este grupo etario, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores. Signos sugestivos: la hepatotoxicidad seria o fatal puede estar precedida por síntomas no específicos tales como malestar general, debilidad, letargia, edema facial, anorexia y vómito. En los pacientes con epilepsia, puede también presentarse la pérdida del control de las crisis epilépticas. Los pacientes deben controlarse estrictamente con relación a la aparición de estos síntomas. Detección: deben realizarse exámenes de la función hepática antes de la terapia y a intervalos frecuentes de ahí en adelante, especialmente durante los primeros seis meses. Sin embargo, los médicos no deben apoyarse totalmente en la bioquímica sérica ya que estos exámenes podrían no presentar resultados anormales en todos los casos, sino que deben también considerar los resultados de una anamnesis médica cuidadosa provisional y el examen físico. El medicamento debe interrumpirse inmediatamente si se presenta disfunción hepática significativa, sospecha o aparición de la misma. En algunos casos, la disfunción hepática ha progresado a pesar de la interrupción del medicamento. Pacientes con sospecha o confirmación de enfermedad mitocondrial Se ha reportado falla hepática aguda inducida por valproato y muertes relacionadas con causas hepáticas en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados por mutaciones en el gen de la polimerasa y (POLG) del ADN mitocondrial (por ejemplo, síndrome de Alpers- Huttenlocher) a frecuencias mayores a las observadas sin estos síndromes (ver sección 4.3). Se deben sospechar trastornos relacionados con POLG en pacientes con antecedentes familiares o síntomas que sugieran trastorno relacionado con POLG incluidos, entre otros, encefalopatía sin explicación, epilepsia refractaria (focal, mioclónica), estados epilépticos al momento de la presentación, retrasos en el desarrollo, regresión psicomotora, neuropatía sensoriomotora axonal, ataxia cerebral miopática, oftalmoplejía, o complicación de la migraña con aurea occipital. Se deben realizar ensayos de mutación de POLG de acuerdo con la práctica clínica vigente para la evaluación diagnóstica de dichos trastornos. En pacientes mayores de dos años de edad para los que se sospecha clínicamente tienen enfermedad mitocondrial hereditaria, Divalproato sódico debe únicamente utilizarse después de que otros anticonvulsivos hayan fracasado. Este grupo de más edad de pacientes debe controlarse estrictamente durante el tratamiento de Divalproato sódico con relación al desarrollo de lesión hepática aguda con evaluaciones clínicas regulares y control con exámenes de la función hepática. Pancreatitis Se han reportado casos de pancreatitis potencialmente mortal tanto en niños como en adultos que están recibiendo Divalproato sódico. Algunos de los casos se han descrito como hemorrágicos con progresión rápida desde los síntomas iniciales hasta la muerte. Algunos casos han ocurrido rápidamente después de la utilización inicial, así como después de varios años de utilización. La tasa basada en los casos reportados supera la esperada en la población en general y existen casos en los que la pancreatitis recurrió después de la reexposición al valproato. Debe advertirse a los pacientes y sus cuidadores que el dolor abdominal, las náuseas, el vómito o la anorexia podrían ser síntomas de pancreatitis que requiere evaluación médica inmediata. Si se diagnostica pancreatitis, normalmente el valproato debe interrumpirse. El tratamiento alternativo de la condición médica subyacente debe iniciarse en la forma clínicamente indicada. Conducta e Ideas Suicidas Se ha reportado aumento en el riesgo de ideas o conductas suicidas en pacientes que están tomando MAE para alguna indicación. El aumento del riesgo de ideas o conductas suicidas con MAE se observó desde la primera semana de iniciada la farmacoterapia con MAE y persistió durante el periodo de tratamiento evaluado. El riesgo relativo de ideas o conductas suicidas fue mayor en los ensayos clínicos de epilepsia que en los ensayos clínicos para condiciones psiquiátricas y otras condiciones, pero las diferencias de riesgo absoluto fueron similares para la epilepsia y las indicaciones psiquiátricas. Los prescriptores de Divalproato sódico o cualquier otro MAE deben evaluar el riesgo de ideas o conductas suicidas con el riesgo de no tratar la enfermedad. La epilepsia y muchas otras enfermedades para los que los MAE se prescriben están por sí mismos asociados con morbilidad y un aumento del riesgo de ideas y conductas suicidas. Si las ideas y conductas suicidas aparecen durante el tratamiento, el prescriptor debe considerar si la aparición de estos síntomas en un determinado paciente puede estar relacionada con la enfermedad que se está tratando. Los pacientes (y cuidadores de los pacientes) deben ser informados de que los MAE aumentan el riesgo de ideas y conductas suicidas y se les debe recomendar que es necesario estar alerta con relación a la aparición o empeoramiento de signos o síntomas de depresión, cambios inusuales en el estado de ánimo o la conducta, o la aparición de ideas, conductas suicidas o pensamientos sobre autoinfligirse daño. Las conductas preocupantes deben reportarse inmediatamente al médico. Trastornos de la densidad mineral ósea Riesgo de tras-

tornos de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir el desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.

Interacción con Antibióticos Carbapenémicos

No se recomienda el uso concomitante de DCI y medicamentos carbapenémicos.

Trombocitopenia – Niñas/Mujeres Adolescentes/Mujeres Fértiles/Mujeres Embarazadas: El Divalproato sódico tiene un alto potencial teratogénico y los niños expuestos en el útero a Divalproato sódico están en alto riesgo de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo. Divalproex sódico/Valproato sódico/Ácido valproico está contraindicado en las siguientes situaciones: - Tratamiento de la epilepsia - Durante el embarazo, se recomienda utilizarlo solamente si el médico considera que el medicamento es esencial para el control de la patología y donde otras alternativas terapéuticas son inefectivas o están contraindicadas (clasificación D). - En mujeres en edad fértil a menos que tomen las medidas de prevención del embarazo mencionadas en las secciones 4.3 y 4.6. - Tratamiento de la profilaxis de los ataques de migraña - Durante el embarazo (clasificación X). **Durante la Lactancia** - En mujeres en edad fértil a menos que tomen las medidas de prevención del embarazo mencionadas en las secciones 4.3 y 4.6. **El médico tratante debe asegurarse de que:** - Se evalúen las circunstancias específicas en cada caso, involucrando al paciente en la discusión para obtener su compromiso, se analicen las opciones terapéuticas asegurando su comprensión de los riesgos y las medidas necesarias para minimizarlos. - Se evalúe la posibilidad de embarazo para todas las pacientes. El paciente ha entendido y reconocido los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos en el útero a Divalproato sódico. - La paciente comprende la necesidad de someterse a pruebas de embarazo antes del inicio del tratamiento y durante el tratamiento, según sea necesario. - Se asesore a la paciente sobre la anticoncepción y de que la paciente esté en capacidad de utilizar anticonceptivos efectivos (para detalles adicionales, consultar la subsección anticoncepción de este recuadro de advertencia) sin interrupción durante la duración del tratamiento con Divalproato sódico. - El paciente comprende la necesidad de una revisión periódica (al menos anual) del tratamiento por parte del médico tratante, preferiblemente por un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia, la manía o la profilaxis de la migraña. - La paciente entiende la necesidad de consultar a su médico tan pronto como planea un embarazo para garantizar una discusión oportuna y cambiar a opciones de tratamiento alternativas antes de la concepción y antes de que se interrumpa la anticoncepción. - El paciente comprende los peligros y las precauciones necesarias asociados con la utilización de Divalproato sódico y la necesidad de consultar urgentemente a su médico en caso de embarazo. - El paciente ha recibido la guía. Estas condiciones también conciernen a las mujeres que no son sexualmente activas a menos que el médico tratante considere que existen razones convincentes que indiquen que no existe riesgo de embarazo. Niñas - El médico tratante debe asegurarse de que los padres/cuidadores de las niñas comprendan la necesidad de contactar al especialista una vez que la niña que utiliza Divalproato sódico experimente la menarquia. El médico tratante debe asegurarse de que los padres/cuidadores de las niñas que han experimentado la menarquia reciban una amplia información sobre los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos en el útero a Divalproato sódico. En las pacientes que experimentaron la menarquia, el especialista prescriptor debe reevaluar anualmente la necesidad de Divalproato sódico y considerar opciones de tratamiento alternativas. Si Divalproato sódico es el único tratamiento adecuado, se debe analizar la necesidad de utilizar anticonceptivos efectivos y todas las demás medidas descritas en las secciones 4.3, 4.4 y 4.6. El especialista debe hacer todos los esfuerzos posibles para cambiar a las niñas a un tratamiento alternativo antes de que alcancen el potencial de fertilidad. Se debe descartar el embarazo antes de iniciar el tratamiento con Divalproato sódico. Anticoncepción Las mujeres en edad fértil que se les prescribió Divalproato sódico deben utilizar un método anticonceptivo efectivo, sin interrupción, durante todo el tratamiento con Divalproato sódico. A estas pacientes se les debe proporcionar amplia información sobre la prevención del embarazo y se les debe remitir a asesoría sobre planificación si no están utilizando anticoncepción efectiva. Se debe utilizar al menos un método anticonceptivo efectivo (preferiblemente una forma independiente del usuario como un dispositivo intrauterino o un implante) o dos formas complementarias de anticoncepción, incluido un método de barrera. Deberán evaluarse las circunstancias específicas en cada caso y cuando se seleccione el método anticonceptivo se debe involucrar a la paciente en la discusión para lograr su compromiso y cumplimiento de las medidas seleccionadas. Incluso si la paciente tiene amenorrea deberá seguir todas las recomendaciones sobre anticoncepción efectiva. Revisiones anuales del tratamiento preferiblemente por un especialista El médico tratante debe revisar al menos anualmente si Divalproato sódico es el tratamiento más adecuado para el paciente. El médico tratante debe asegurarse de que el paciente ha comprendido y conoce los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos en el útero a Divalproato sódico. Planeación de embarazo Para la indicación de epilepsia, si una mujer está planeando quedar embarazada, un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia debe volver a evaluar la necesidad de Divalproato sódico 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 interrumpir la anticoncepción. Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir una asesoría adicional sobre los riesgos para el feto por la utilización de Divalproato sódico para apoyar su decisión informada con respecto a la planificación familiar. Para las indicaciones de manía y profilaxis de la migraña, si una mujer planea quedar embarazada, debe consultar un especialista con experiencia en el manejo de la manía y la profilaxis de la migraña y debe suspenderse el tratamiento con Divalproato sódico y si es necesario cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción y antes de que se interrumpa la anticoncepción. En caso de embarazo En caso de embarazo, la paciente debe comunicarse inmediatamente con un especialista/médico para reevaluación del tratamiento y consideración de opciones alternativas. El farmacéutico debe asegurarse de que: - Se recomiende a las pacientes no suspender la utilización de Divalproato sódico y que se comuniquen inmediatamente con un especialista en caso de que planeen un embarazo o sospechen estar embarazadas. Materiales educativos Para ayudar a los profesionales de la salud y a los pacientes a evitar la exposición durante el embarazo al Divalproato sódico, el titular de la autorización de comercialización ha proporcionado materiales educativos como una guía para el médico que refuerza las advertencias y proporciona orientación sobre la utilización de Divalproato sódico en mujeres en edad fértil y los detalles del programa de prevención del embarazo. Debe proporcionarse a todas las mujeres en edad fértil que utilicen Divalproato sódico una guía para pacientes. Recordatorio Visual sobre el empaque externo Con el fin de informar y recordar a los pacientes evitar la exposición a Divalproato sódico durante el embarazo, el Titular de la Autorización de Comercialización ha agregado un pictograma y una advertencia en el empaque exterior. Hiperamonemia Se ha reportado hiperamonemia asociada con la terapia con Divalproato sódico y puede estar presente a pesar de que los exámenes de la función hepática sean normales. En pacientes que desarrollan letargia no explicada y vómito o cambios en el estado mental, se debe considerar la encefalopatía hiperamonémica y la medición del nivel de amoníaco. La hiperamonemia debe también considerarse en pacientes que presenten hipotermia. Si el amoníaco aumenta, la terapia con Divalproato sódico debe interrumpirse. Deben realizarse las intervenciones apropiadas para el tratamiento de la hiperamonemia, y dichos pacientes deben someterse a investigación para trastornos del ciclo de la urea subyacentes. Las elevaciones asintomáticas del amoníaco son más frecuentes y, cuando están presentes, requieren el monitoreo estricto de los niveles plasmáticos de amoníaco. Si la elevación persiste, debe considerarse la interrupción de la terapia con Divalproato sódico. Trastornos del Ciclo de la Urea (TCU): la encefalopatía hiperamonémica, algunas veces fatal, se ha reportado después del inicio de la terapia con valproato en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, un grupo de anomalías genéticas poco frecuentes, específicamente deficiencia de la ornitina transcarbamilasa. Antes del inicio de la terapia con valproato, se debe considerar la evaluación para TCU en los siguientes pacientes: - 1) los que tienen antecedentes de encefalopatía o coma inexplicable, encefalopatía asociada con carga de proteínas, encefalopatía relacionada con embarazo o posparto, retardo mental no explicado o antecedentes de elevación de amoníaco o glutamina en plasma; - 2) que tienen vómito y letargia cíclicos, irritabilidad episódica extrema, ataxia, BUN bajo, evitación de proteínas; - 3) con antecedentes familiares de TCU o antecedentes familiares de muertes infantiles inexplicadas, especialmente en hombres; - 4) con otros signos o síntomas de TCU. Los pacientes que desarrollaron síntomas de encefalopatía hiperamonémica no explicada mientras estaban recibiendo terapia con valproato deben recibir tratamiento inmediato (incluida la interrupción de la terapia de valproato) y evaluarse con relación a trastornos del ciclo de la urea subyacentes (ver secciones 4.3 y 4.4- Hiperamonemia y Encefalopatía Asociada con la Utilización Concomitante de Topiramato). Hiperamonemia y Encefalopatía Asociada con la Utilización Concomitante de Topiramato Los síntomas clínicos de encefalopatía hiperamonémica a menudo incluyen alteraciones agudas en el nivel de conciencia y/o función cognitiva con letargia o vómito. La hipotermia puede ser también una manifestación de la hiperamonemia (ver sección 4.4- Hipotermia). En la mayoría de los casos, los síntomas y signos desaparecen con la interrupción de cualquiera de los medicamentos. Este evento adverso no se debe a una interacción farmacocinética. Se desconoce si la monoterapia con topiramato se asocia con hiperamonemia. Los pacientes con problemas congénitos del metabolismo o reducida actividad mitocondrial hepática pueden estar en mayor riesgo de hiperamonemia con o sin encefalopatía. Aunque no se ha estudiado, una interacción del topiramato y el ácido valproico puede exacerbar los defectos existentes o las deficiencias enmascaradas en personas susceptibles (ver sección 4.3 y 4.4). Hipotermia La hipotermia definida como la caída no intencional en la temperatura interna del cuerpo a <35 °C (95 °F), se ha reportado asociada con la terapia con Divalproato sódico con y sin hiperamonemia. Esta reacción adversa puede también ocurrir en pacientes que utilizan topiramato concomitante con valproato después de iniciar el tratamiento con topiramato o después de aumentar la dosis diaria de topiramato (ver sección 4.5- Topiramato y 4.4- Hiperamonemia y Encefalopatía Asociada con la Utilización Concomitante de Topiramato e Hiperamonemia). Se debe considerar la interrupción del valproato en pacientes que desarrollan hipotermia que puede manifestarse por una variedad de anomalías clínicas, incluida letargia, confusión, coma y alteraciones significativas en otros sistemas orgánicos mayores tales como los sistemas cardiovascular

y respiratorio. El manejo clínico y la evaluación deben incluir exámenes de los niveles de amoníaco en sangre. Atrofia Cerebral Se han presentado informes poscomercialización de atrofia cerebral y cerebelosa reversible e irreversible temporalmente asociada con la utilización de productos de valproato; en algunos casos, los pacientes se recuperaron con secuelas permanentes (ver sección 4.8). Las funciones motoras y cognitivas de los pacientes bajo tratamiento con valproato deben monitorearse rutinariamente y el medicamento debe interrumpirse en presencia de signos de sospecha o signos aparentes de atrofia cerebral. Se ha reportado también atrofia cerebral con varias formas de problemas neurológicos incluidos retrasos en el desarrollo y deterioro psicomotor en niños que fueron expuestos en útero a productos de valproato (ver sección 4.6).

Generalidades Exámenes de laboratorio: Debido a los informes de trombocitopenia (ver 4.4- Trombocitopenia), la inhibición de la fase secundaria de la agregación plaquetaria, y parámetros anormales de coagulación (por ejemplo, fibrinógeno bajo), se recomiendan recuentos de plaquetas y pruebas de coagulación antes del inicio de la terapia y a intervalos periódicos. Se recomienda controlar a los pacientes que estén recibiendo Divalproato sódico con relación al recuento de plaquetas y parámetros de coagulación antes de cirugías planeadas. La evidencia de hemorragia, hematomas u otros trastornos de la hemostasia/coagulación es una indicación para la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento. Como divalproex sódico/valproato sódico puede interactuar con medicamentos que provocan la inducción de enzimas administrados concurrentemente, se recomienda realizar determinaciones de las concentraciones plasmáticas de forma periódica de valproato y los medicamentos concomitantes durante el inicio de la terapia (ver sección 4.5). Divalproato sódico se elimina parcialmente en la orina como cetometabolito que puede llevar a falsa interpretación de la prueba de cetona en orina. Existen informes de alteración de las pruebas de la función tiroidea asociada con valproato. Se desconoce la significancia clínica de esto. Recomendaciones: La presencia de hemorragia, hematomas u otros trastornos de la hemostasia/coagulación es una indicación para la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento. Como divalproex sódico/valproato sódico puede interactuar con medicamentos que provocan la inducción de enzimas administrados concurrentemente, se recomienda realizar determinaciones de las concentraciones plasmáticas de forma periódica de valproato y los medicamentos concomitantes durante el inicio de la terapia (ver sección 4.5). Existen estudios in vitro que sugieren que el valproato estimula la replicación de los virus del VIH y CMV bajo algunas condiciones experimentales. La consecuencia clínica, si la hay, se desconoce. Adicionalmente, la relevancia de estos hallazgos in vitro es incierta para los pacientes que están recibiendo terapia antirretroviral máximamente supresora. No obstante, estos datos deben tenerse en cuenta cuando se interpretan los resultados de control regular de la carga viral en pacientes infectados con el VIH que están recibiendo valproato o cuando se realiza el seguimiento clínico de pacientes infectados con el CMV. Se debe advertir a los pacientes con deficiencia subyacente de carnitina palmitoiltransferasa (CPT) tipo II del aumento del riesgo de rabiomólisis cuando se toma valproato. La frecuencia de los eventos adversos (específicamente la elevación de las enzimas hepáticas y la trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. El beneficio terapéutico con dosis mayores debe por tanto evaluarse con respecto a la posibilidad de aumento de la incidencia de efectos adversos. Parece prudente no utilizar valproato sódico en pacientes con traumatismo craneal agudo para profilaxis de las crisis epilépticas post-traumáticas hasta que esté disponible información adicional.

Reacciones Multiorgánicas de Hipersensibilidad La Reacción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS), también conocida como reacciones de hipersensibilidad multiorgánica, se ha reportado raramente en asociación temporal estrecha después del inicio de la terapia con valproato en adultos y pacientes pediátricos (mediana del tiempo hasta la detección: 21 días; rango: 1 a 40). Aunque existe un número limitado de reportes, muchos de estos casos resultaron en hospitalización y se ha reportado al menos una muerte. Los signos y síntomas de este trastorno fueron diversos; sin embargo, los pacientes típicamente, aunque no exclusivamente, presentaron fiebre y erupción asociada con el compromiso de otro sistema orgánico. Otras manifestaciones asociadas pueden incluir linfadenopatía, hepatitis, anomalías en las pruebas de la función hepática, anomalías hematológicas (por ejemplo, eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia), prurito, nefritis, oliguria, síndrome hepatorenal, artralgia y astenia. Debido a que la expresión del trastorno es variable, pueden presentarse síntomas y signos en otros sistemas orgánicos no mencionados aquí. Si se sospecha esta reacción, se debe interrumpir valproato e iniciarse un tratamiento alternativo. Aunque la existencia de sensibilidad cruzada con otros medicamentos que producen este síndrome no es clara, la experiencia entre medicamentos asociados con hipersensibilidad multiorgánica podría indicar esta posibilidad.

Información para las Pacientes Como Divalproato sódico se ha asociado con algunos tipos de defectos congénitos y riesgos para el desarrollo, se debe advertir a las mujeres en edad fértil sobre los riesgos asociados con la utilización de Divalproato sódico durante el embarazo (ver sección 4.4). Únicamente para las formulaciones con Divalproex Sódico: Residuos del medicamento en las heces Se han presentado reportes raros de residuos de medicamento en las heces, algunos de ellos ocurridos en pacientes con trastornos anatómicos (incluido ileostomía o colostomía) o trastornos gastrointestinales funcionales con disminución de los tiempos de tránsito GI. En algunos informes se han presentado residuos del medicamento en el contexto de la diarrea. Se recomienda que los niveles plasmáticos de valproato sean controlados en pacientes que experimentan residuos del medicamento en las heces y la condición clínica del paciente debe controlarse. Si se considera clínicamente indicado, deberán buscarse tratamientos alternativos.

Uso Pediátrico La experiencia con valproato oral indica que los niños menores de dos años de edad están considerablemente en mayor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente los que presentan las condiciones antes mencionadas (ver sección 4.4- Hepatotoxicidad). Cuando Divalproato sódico inyectable se utiliza en este grupo de pacientes, debe tenerse extrema precaución y debe emplearse como monoterapia. Los beneficios de la terapia deben evaluarse con respecto a los riesgos. Por encima de los dos años de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores. En niños más jóvenes, especialmente los que están recibiendo medicamentos inductores de enzimas, requerirán dosis de mantenimiento mayores para obtener las concentraciones buscadas de ácido valproico totales y no unidas. La variabilidad en la fracción libre limita la utilidad clínica del control de las concentraciones totales de ácido valproico sérico. 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. En pacientes mayores de dos años de edad para los que se sospecha clínicamente tienen enfermedad mitocondrial hereditaria, Divalproato sódico debe únicamente utilizarse después de que otros anticonvulsivos hayan fracasado. Este grupo de más edad de pacientes debe controlarse estrictamente durante el tratamiento de Divalproato sódico con relación al desarrollo de lesión hepática aguda con evaluaciones clínicas regulares y control con exámenes de la función hepática. La toxicología básica y las manifestaciones patológicas del valproato sódico en ratas neonatas (4 días de edad) y jóvenes (14 días de edad) son similares a las observadas en ratas adultas jóvenes. Sin embargo, no se han reportado hallazgos adicionales, incluidas alteraciones renales en ratas jóvenes y alteraciones renales y displasia retiniana en ratas neonatales. Estos hallazgos ocurrieron en 240 mg/kg/día, una dosis aproximadamente equivalente a la dosis diaria máxima recomendada para los humanos en mg/m² y no se observaron a 90 mg/kg, o 40% de la dosis diaria máxima para los humanos en mg/m². Divalproato sódicotabletas de liberación extendida La seguridad y eficacia de Divalproato sódicotabletas de liberación extendida para profilaxis de la migraña no se han establecido en pacientes menores de 18 años de edad. La seguridad y eficacia de Divalproato sódicotabletas de liberación extendida para el tratamiento de crisis parciales complejas, crisis epilépticas de ausencia simples y complejas y múltiples tipos de crisis epilépticas que incluyen crisis de ausencia no se han establecido en pacientes pediátricos menores de diez años de edad. El uso en niños de Divalproato sódicode liberación extendida no se recomienda para la profilaxis de la migraña. Uso Geriátrico Ningún paciente mayor de 65 años de edad fue incluido en los ensayos clínicos prospectivos, doble ciegos de manía asociados con enfermedad bipolar. En un estudio de revisión de casos de 583 pacientes, 72 pacientes (12%) eran mayores de 65 años de edad. Un porcentaje mayor de pacientes mayores de 65 años de edad reportó lesión accidental, infección, dolor, somnolencia y temblor. La interrupción del valproato estuvo ocasionalmente asociada con los últimos dos eventos. No es claro si estos eventos indican riesgo adicional o si resultan de enfermedades médicas preexistentes y del uso de medicamentos concomitantes entre estos pacientes. Somnolencia en el adulto mayor: un estudio de pacientes adultos mayores con demencia reveló somnolencia relacionada con el medicamento e interrupción debido a somnolencia. La dosis inicial debe reducirse en estos pacientes y las reducciones o interrupción de la dosis debe considerarse en pacientes con excesiva somnolencia (ver sección 4.2). En pacientes adultos mayores, la dosis debe aumentarse más lentamente y con control regular del consumo de líquidos y alimentos, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. La reducción o interrupción de la dosis de valproato debe considerarse en pacientes con disminución en el consumo de alimentos y líquidos y en pacientes con excesiva somnolencia (ver sección 4.2). Divalproato sódicotabletas ER No existe información suficiente para establecer la seguridad y eficacia de Divalproato sódico para la profilaxis de migrañas en pacientes mayores de 65 años de edad. Agravamiento de las Convulsiones Como ocurre con otros medicamentos antiepilépticos, algunos pacientes pueden experimentar, en lugar de una mejora, un empeoramiento reversible de la frecuencia y gravedad de las convulsiones (incluido el estado epiléptico), o el inicio de nuevos tipos de convulsiones con valproato. En caso de agravamiento de las convulsiones, se debe aconsejar a los pacientes consultar a su médico inmediatamente. Información relacionada con los excipientes Divalproato sódico 250 y 500 mg Tabletas de Liberación Extendida: Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

VALCOTE® ER 500 MG: INVIMA 2018M-0018046. Indicaciones: tratamiento de episodios agudos maníacos o mixtos, asociados con trastorno bipolar, con o sin características psicóticas. Monoterapia y como terapia complementaria, en el tratamiento de adultos y niños de 10 años de edad o mayores, con crisis complejas parciales que se producen en forma aislada o en asociación con otros tipos de crisis. Terapia coadyuvante

y única, en el tratamiento de crisis de ausencia simples y complejas, en adultos y niños de 10 años de edad o mayores y adicionalmente en adultos y niños de 10 años de edad o mayores, con múltiples tipos de crisis, que incluyen crisis de ausencia. Profilaxis de cefaleas del tipo migraña en adultos. Contraindicaciones Divalproato sódico/Valproato sódico no se debe administrar a pacientes con enfermedad hepática o disfunción hepática significativa. Divalproato sódico/Valproato sódico está contraindicado en pacientes con trastornos mitocondriales conocidos causados por mutaciones en la polimerasa gamma del ADN mitocondrial (POLG; por ejemplo, síndrome de Alpers Huttenlocher) y en niños menores de dos años de edad de quienes se sospecha tienen el desorden relacionado con POLG. Divalproato sódico/Valproato sódico está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al medicamento. Divalproato sódico/Valproato sódico está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea. Divalproato sódico/Valproato sódico está contraindicado en las siguientes situaciones: Tratamiento de la epilepsia y trastorno bipolar : Durante el embarazo, se recomienda utilizarlo solamente si el médico considera que el medicamento es esencial para el control de la patología y donde otras alternativas terapéuticas son inefectivas o están contraindicadas (clasificación D). En mujeres en edad fértil a menos que tomen las medidas de prevención del embarazo mencionadas en las secciones 4.4 y 4.6. Tratamiento de la profilaxis de los ataques de migraña: Durante el embarazo (clasificación X). Durante la lactancia . En mujeres en edad fértil a menos que tomen las medidas de prevención del embarazo mencionadas en las secciones 4.4 y 4.6. Divalproato sódico/Valproato sódico está contraindicado en pacientes con porfiria 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales de Utilización Hepatotoxicidad/Disfunción hepática Condiciones de ocurrencia: la falla hepática que conlleva a mortalidad se ha presentado en pacientes que estaban recibiendo ácido valproico. Estos incidentes usualmente ocurrieron durante los primeros seis meses de tratamiento. Se debe tener precaución cuando se administren productos de divalproex sódico/valproato/ácido valproico a pacientes con antecedentes previos de enfermedad hepática. Los pacientes bajo tratamiento con múltiples anticonvulsivos, con trastornos metabólicos congénitos, con trastornos de crisis epilépticas graves acompañados con retardo mental y con enfermedad orgánica cerebral pueden estar en riesgo específico. La experiencia ha indicado que los niños menores de 2 años están considerablemente en mayor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones antes mencionadas. Cuando divalproex sódico/valproato/ácido valproico se utiliza en este grupo de pacientes, se debe utilizar con extrema precaución y como monoterapia. Los beneficios de la terapia (control de las crisis epilépticas) se deben evaluar con respecto a los riesgos. Por encima de este grupo etario, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores. Signos sugestivos: la hepatotoxicidad seria o fatal puede estar precedida por síntomas no específicos tales como malestar general, debilidad, letargia, edema facial, anorexia y vómito. En los pacientes con epilepsia, puede también presentarse la pérdida del control de las crisis epilépticas. Los pacientes deben controlarse estrictamente con relación a la aparición de estos síntomas. Detección: deben realizarse exámenes de la función hepática antes de la terapia y a intervalos frecuentes de ahí en adelante, especialmente durante los primeros seis meses. Sin embargo, los médicos no deben apoyarse totalmente en la bioquímica sérica ya que estos exámenes podrían no presentar resultados anormales en todos los casos, sino que deben también considerar los resultados de una anamnesis médica cuidadosa provisional y el examen físico. El medicamento debe interrumpirse inmediatamente si se presenta disfunción hepática significativa, sospecha o aparición de la misma. En algunos casos, la disfunción hepática ha progresado a pesar de la interrupción del medicamento. Pacientes con sospecha o confirmación de enfermedad mitocondrial Se ha reportado falla hepática aguda inducida por valproato y muertes relacionadas con causas hepáticas en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados por mutaciones en el gen de la polimerasa γ (POLG) del ADN mitocondrial (por ejemplo, síndrome de Alpers- Huttenlocher) a frecuencias mayores a las observadas sin estos síndromes (ver sección 4.3). Se deben sospechar trastornos relacionados con POLG en pacientes con antecedentes familiares o síntomas que sugieran trastorno relacionado con POLG incluidos, entre otros, encefalopatía sin explicación, epilepsia refractaria (focal, mioclónica), estados epilépticos al momento de la presentación, retrasos en el desarrollo, regresión psicomotora, neuropatía sensoriomotora axonal, ataxia cerebral miopática, oftalmoplejía, o complicación de la migraña con aurea occipital. Se deben realizar ensayos de mutación de POLG de acuerdo con la práctica clínica vigente para la evaluación diagnóstica de dichos trastornos. En pacientes mayores de dos años de edad para los que se sospecha clínicamente tienen enfermedad mitocondrial hereditaria, Divalproato sódico debe únicamente utilizarse después de que otros anticonvulsivos hayan fracasado. Este grupo de más edad de pacientes debe controlarse estrictamente durante el tratamiento de Divalproato sódico con relación al desarrollo de lesión hepática aguda con evaluaciones clínicas regulares y control con exámenes de la función hepática. Pancreatitis Se han reportado casos de pancreatitis potencialmente mortal tanto en niños como en adultos que están recibiendo Divalproato sódico. Algunos de los casos se han descrito como hemorrágicos con progresión rápida desde los síntomas iniciales hasta la muerte. Algunos casos han ocurrido rápidamente después de la utilización inicial, así como después de varios años de utilización. La tasa basada en los casos reportados supera la esperada en la población en general y existen casos en los que la pancreatitis recurrió después de la reexposición al valproato. Debe advertirse a los pacientes y sus cuidadores que el dolor abdominal, las náuseas, el vómito o la anorexia podrían ser síntomas de pancreatitis que requiere evaluación médica inmediata. Si se diagnostica pancreatitis, normalmente el valproato debe interrumpirse. El tratamiento alternativo de la condición médica subyacente debe iniciarse en la forma clínicamente indicada. Conducta e Ideas Suicidas Se ha reportado aumento en el riesgo de ideas o conductas suicidas en pacientes que están tomando MAE para alguna indicación. El aumento del riesgo de ideas o conductas suicidas con MAE se observó desde la primera semana de iniciada la farmacoterapia con MAE y persistió durante el periodo de tratamiento evaluado. El riesgo relativo de ideas o conductas suicidas fue mayor en los ensayos clínicos de epilepsia que en los ensayos clínicos para condiciones psiquiátricas y otras condiciones, pero las diferencias de riesgo absoluto fueron similares para la epilepsia y las indicaciones psiquiátricas. Los prescriptores de Divalproato sódico o cualquier otro MAE deben evaluar el riesgo de ideas o conductas suicidas con el riesgo de no tratar la enfermedad. La epilepsia y muchas otras enfermedades para los que los MAE se prescriben están por sí mismos asociados con morbilidad y un aumento del riesgo de ideas y conductas suicidas. Si las ideas y conductas suicidas aparecen durante el tratamiento, el prescriptor debe considerar si la aparición de estos síntomas en un determinado paciente puede estar relacionada con la enfermedad que se está tratando. Los pacientes (y cuidadores de los pacientes) deben ser informados de que los MAE aumentan el riesgo de ideas y conductas suicidas y se les debe recomendar que es necesario estar alerta con relación a la aparición o empeoramiento de signos o síntomas de depresión, cambios inusuales en el estado de ánimo o la conducta, o la aparición de ideas, conductas suicidas o pensamientos sobre autoinfligirse daño. Las conductas preocupantes deben reportarse inmediatamente al médico. Trastornos de la densidad mineral ósea Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir el desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente Interacción con Antibióticos Carbapenémicos No se recomienda el uso concomitante de DCI y medicamentos carbapenémicos. Trombocitopenia – Niñas/Mujeres Adolescentes/Mujeres Fértiles/Mujeres Embarazadas: El Divalproato sódico tiene un alto potencial teratogénico y los niños expuestos en el útero a Divalproato sódico están en alto riesgo de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo. Divalproex sódico/Valproato sódico/ Ácido valproico está contraindicado en las siguientes situaciones: Tratamiento de la epilepsia • Durante el embarazo, se recomienda utilizarlo solamente si el médico considera que el medicamento es esencial para el control de la patología y donde otras alternativas terapéuticas son inefectivas o están contraindicadas (clasificación D). • En mujeres en edad fértil a menos que tomen las medidas de prevención del embarazo mencionadas en las secciones 4.3 y 4.6. Tratamiento de la profilaxis de los ataques de migraña • Durante el embarazo (clasificación X). Durante la Lactancia • En mujeres en edad fértil a menos que tomen las medidas de prevención del embarazo mencionadas en las secciones 4.3 y 4.6. El médico tratante debe asegurarse de que: • Se evalúen las circunstancias específicas en cada caso, involucrando al paciente en la discusión para obtener su compromiso, se analicen las opciones terapéuticas asegurando su comprensión de los riesgos y las medidas necesarias para minimizarlos. • Se evalúe la posibilidad de embarazo para todas las pacientes. El paciente ha entendido y reconocido los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos en el útero a Divalproato sódico. • La paciente comprende la necesidad de someterse a pruebas de embarazo antes del inicio del tratamiento y durante el tratamiento, según sea necesario. • Se asesore a la paciente sobre la anticoncepción y de que la paciente esté en capacidad de utilizar anticonceptivos efectivos (para detalles adicionales, consultar la subsección anticoncepción de este recuadro de advertencia) sin interrupción durante la duración del tratamiento con Divalproato sódico. • El paciente comprende la necesidad de una revisión periódica (al menos anual) del tratamiento por parte del médico tratante, preferiblemente por un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia, la manía o la profilaxis de la migraña. • La paciente entiende la necesidad de consultar a su médico tan pronto como planea un embarazo para garantizar una discusión oportuna y cambiar a opciones de tratamiento alternativas antes de la concepción y antes de que se interrumpa la anticoncepción. • El paciente comprende los peligros y las precauciones necesarias asociados con la utilización de Divalproato sódico y la necesidad de consultar urgentemente a su médico en caso de embarazo. • El paciente ha recibido la guía. Estas condiciones también conciernen a las mujeres que no son sexualmente activas a menos que el médico tratante considere que existen razones convincentes que indiquen que no existe riesgo de embarazo. Niñas • El médico tratante debe asegurarse de que los padres/cuidadores de las niñas comprendan la necesidad de contactar al especialista una vez que la niña que utiliza Divalproato sódico experimente la menarquia. El médico tratante debe asegurarse de que los padres/cuidadores de las niñas que han experimentado la menarquia reciban una amplia información sobre los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos en el útero a Divalproato sódico. En las pacientes que experimentaron la menarquia, el especialista pres-

criptor debe reevaluar anualmente la necesidad de Divalproato sódico y considerar opciones de tratamiento alternativas. Si Divalproato sódico es el único tratamiento adecuado, se debe analizar la necesidad de utilizar anticonceptivos efectivos y todas las demás medidas descritas en las secciones 4.3, 4.4 y 4.6. El especialista debe hacer todos los esfuerzos posibles para cambiar a las niñas a un tratamiento alternativo antes de que alcancen el potencial de fertilidad. Se debe descartar el embarazo antes de iniciar el tratamiento con Divalproato sódico. Anticoncepción Las mujeres en edad fértil que se les prescribió Divalproato sódico deben utilizar un método anticonceptivo efectivo, sin interrupción, durante todo el tratamiento con Divalproato sódico. A estas pacientes se les debe proporcionar amplia información sobre la prevención del embarazo y se les debe remitir a asesoría sobre planificación si no están utilizando anticoncepción efectiva. Se debe utilizar al menos un método anticonceptivo efectivo (preferiblemente una forma independiente del usuario como un dispositivo intrauterino o un implante) o dos formas complementarias de anticoncepción, incluido un método de barrera. Deberán evaluarse las circunstancias específicas en cada caso y cuando se seleccione el método anticonceptivo se debe involucrar a la paciente en la discusión para lograr su compromiso y cumplimiento de las medidas seleccionadas. Incluso si la paciente tiene amenorrea deberá seguir todas las recomendaciones sobre anticoncepción efectiva. Revisiones anuales del tratamiento preferiblemente por un especialista El médico tratante debe revisar al menos anualmente si Divalproato sódico es el tratamiento más adecuado para el paciente. El médico tratante debe asegurarse de que el paciente ha comprendido y conoce los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos en el útero a Divalproato sódico. Planeación de embarazo Para la indicación de epilepsia, si una mujer está planeando quedar embarazada, un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia debe volver a evaluar la necesidad de Divalproato sódico 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 interrumpir la anticoncepción. Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir una asesoría adicional sobre los riesgos para el feto por la utilización de Divalproato sódico para apoyar su decisión informada con respecto a la planificación familiar. Para las indicaciones de manía y profilaxis de la migraña, si una mujer planea quedar embarazada, debe consultar un especialista con experiencia en el manejo de la manía y la profilaxis de la migraña y debe suspenderse el tratamiento con Divalproato sódico y si es necesario cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción y antes de que se interrumpa la anticoncepción. En caso de embarazo En caso de embarazo, la paciente debe comunicarse inmediatamente con un especialista/médico para reevaluación del tratamiento y consideración de opciones alternativas. El farmacéutico debe asegurarse de que:

- Se recomiende a las pacientes no suspender la utilización de Divalproato sódico y que se comuniquen inmediatamente con un especialista en caso de que planeen un embarazo o sospechen estar embarazadas.

Materiales educativos Para ayudar a los profesionales de la salud y a los pacientes a evitar la exposición durante el embarazo al Divalproato sódico, el titular de la autorización de comercialización ha proporcionado materiales educativos como una guía para el médico que refuerza las advertencias y proporciona orientación sobre la utilización de Divalproato sódico en mujeres en edad fértil y los detalles del programa de prevención del embarazo. Debe proporcionarse a todas las mujeres en edad fértil que utilicen Divalproato sódico una guía para pacientes. Recordatorio Visual sobre el empaque externo Con el fin de informar y recordar a los pacientes evitar la exposición a Divalproato sódico durante el embarazo, el Titular de la Autorización de Comercialización ha agregado un pictograma y una advertencia en el empaque exterior. Hiperamonemia Se ha reportado hiperamonemia asociada con la terapia con Divalproato sódico y puede estar presente a pesar de que los exámenes de la función hepática sean normales. En pacientes que desarrollan letargia no explicada y vómito o cambios en el estado mental, se debe considerar la encefalopatía hiperamonémica y la medición del nivel de amoníaco. La hiperamonemia debe también considerarse en pacientes que presenten hipotermia. Si el amoníaco aumenta, la terapia con Divalproato sódico debe interrumpirse. Deben realizarse las intervenciones apropiadas para el tratamiento de la hiperamonemia, y dichos pacientes deben someterse a investigación para trastornos del ciclo de la urea subyacentes. Las elevaciones asintomáticas del amoníaco son más frecuentes y, cuando están presentes, requieren el monitoreo estricto de los niveles plasmáticos de amoníaco. Si la elevación persiste, debe considerarse la interrupción de la terapia con Divalproato sódico. Trastornos del Ciclo de la Urea (TCU): la encefalopatía hiperamonémica, algunas veces fatal, se ha reportado después del inicio de la terapia con valproato en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, un grupo de anomalías genéticas poco frecuentes, específicamente deficiencia de la ornitina transcarbamilasa. Antes del inicio de la terapia con valproato, se debe considerar la evaluación para TCU en los siguientes pacientes: 1) los que tienen antecedentes de encefalopatía o coma inexplicable, encefalopatía asociada con carga de proteínas, encefalopatía relacionada con embarazo o posparto, retardo mental no explicado o antecedentes de elevación de amoníaco o glutamina en plasma; 2) que tienen vómito y letargia cíclicos, irritabilidad episódica extrema, ataxia, BUN bajo, evitación de proteínas; 3) con antecedentes familiares de TCU o antecedentes familiares de muertes infantiles inexplicadas, especialmente en hombres; 4) con otros signos o síntomas de TCU. Los pacientes que desarrollaron síntomas de encefalopatía hiperamonémica no explicada mientras estaban recibiendo terapia con valproato deben recibir tratamiento inmediato (incluida la interrupción de la terapia de valproato) y evaluarse con relación a trastornos del ciclo de la urea subyacentes (ver secciones 4.3 y 4.4- Hiperamonemia y Encefalopatía Asociada con la Utilización Concomitante de Topiramato). Hiperamonemia y Encefalopatía Asociada con la Utilización Concomitante de Topiramato Los síntomas clínicos de encefalopatía hiperamonémica a menudo incluyen alteraciones agudas en el nivel de conciencia y/o función cognitiva con letargia o vómito. La hipotermia puede ser también una manifestación de la hiperamonemia (ver sección 4.4- Hipotermia). En la mayoría de los casos, los síntomas y signos desaparecen con la interrupción de cualquiera de los medicamentos. Este evento adverso no se debe a una interacción farmacocinética. Se desconoce si la monoterapia con topiramato se asocia con hiperamonemia. Los pacientes con problemas congénitos del metabolismo o reducida actividad mitocondrial hepática pueden estar en mayor riesgo de hiperamonemia con o sin encefalopatía. Aunque no se ha estudiado, una interacción del topiramato y el ácido valproico puede exacerbar los defectos existentes o las deficiencias enmascaradas en personas susceptibles (ver sección 4.3 y 4.4). Hipotermia La hipotermia definida como la caída no intencional en la temperatura interna del cuerpo a <35 °C (95 °F), se ha reportado asociada con la terapia con Divalproato sódico con y sin hiperamonemia. Esta reacción adversa puede también ocurrir en pacientes que utilizan topiramato concomitante con valproato después de iniciar el tratamiento con topiramato o después de aumentar la dosis diaria de topiramato (ver sección 4.5- Topiramato y 4.4- Hiperamonemia y Encefalopatía Asociada con la Utilización Concomitante de Topiramato e Hiperamonemia). Se debe considerar la interrupción del valproato en pacientes que desarrollan hipotermia que puede manifestarse por una variedad de anomalías clínicas, incluida letargia, confusión, coma y alteraciones significativas en otros sistemas orgánicos mayores tales como los sistemas cardiovascular y respiratorio. El manejo clínico y la evaluación deben incluir exámenes de los niveles de amoníaco en sangre. Atrofia Cerebral Se han presentado informes poscomercialización de atrofia cerebral y cerebelosa reversible e irreversible temporalmente asociada con la utilización de productos de valproato; en algunos casos, los pacientes se recuperaron con secuelas permanentes (ver sección 4.8). Las funciones motoras y cognitivas de los pacientes bajo tratamiento con valproato deben monitorearse rutinariamente y el medicamento debe interrumpirse en presencia de signos de sospecha o signos aparentes de atrofia cerebral. Se ha reportado también atrofia cerebral con varias formas de problemas neurológicos incluidos retrasos en el desarrollo y deterioro psicomotor en niños que fueron expuestos en útero a productos de valproato (ver sección 4.6). Generalidades Exámenes de laboratorio: Debido a los informes de trombocitopenia (ver 4.4- Trombocitopenia), la inhibición de la fase secundaria de la agregación plaquetaria, y parámetros anormales de coagulación (por ejemplo, fibrinógeno bajo), se recomiendan recuentos de plaquetas y pruebas de coagulación antes del inicio de la terapia y a intervalos periódicos. Se recomienda controlar a los pacientes que estén recibiendo Divalproato sódico con relación al recuento de plaquetas y parámetros de coagulación antes de cirugías planeadas. La evidencia de hemorragia, hematomas u otros trastornos de la hemostasia/coagulación es una indicación para la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento. Como divalproex sódico/valproato sódico puede interactuar con medicamentos que provocan la inducción de enzimas administrados concurrentemente, se recomienda realizar determinaciones de las concentraciones plasmáticas de forma periódica de valproato y los medicamentos concomitantes durante el inicio de la terapia (ver sección 4.5). Divalproato sódico se elimina parcialmente en la orina como cetometabolito que puede llevar a falsa interpretación de la prueba de cetona en orina. Existen informes de alteración de las pruebas de la función tiroidea asociada con valproato. Se desconoce la significancia clínica de esto. Recomendaciones: La presencia de hemorragia, hematomas u otros trastornos de la hemostasia/coagulación es una indicación para la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento. Como divalproex sódico/valproato sódico puede interactuar con medicamentos que provocan la inducción de enzimas administrados concurrentemente, se recomienda realizar determinaciones de las concentraciones plasmáticas de forma periódica de valproato y los medicamentos concomitantes durante el inicio de la terapia (ver sección 4.5). Existen estudios in vitro que sugieren que el valproato estimula la replicación de los virus del VIH y CMV bajo algunas condiciones experimentales. La consecuencia clínica, si la hay, se desconoce. Adicionalmente, la relevancia de estos hallazgos in vitro es incierta para los pacientes que están recibiendo terapia antirretroviral máximamente supresora. No obstante, estos datos deben tenerse en cuenta cuando se interpretan los resultados de control regular de la carga viral en pacientes infectados con el VIH que están recibiendo valproato o cuando se realiza el seguimiento clínico de pacientes infectados con el CMV. Se debe advertir a los pacientes con deficiencia subyacente de carnitina palmitoiltransferasa (CPT) tipo II del aumento del riesgo de rhabdomiólisis cuando se toma valproato. La frecuencia de los eventos adversos (específicamente la elevación de las enzimas hepáticas y la trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. El beneficio terapéutico con dosis mayores debe por tanto evaluarse con respecto a la posibilidad de aumento de la incidencia de efectos adversos. Parece prudente no utilizar valproato sódico en pacientes con traumatismo craneal agudo para profilaxis de las crisis epilépticas posttrau-

máticas hasta que esté disponible información adicional. Reacciones Multiorgánicas de Hipersensibilidad La Reacción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS), también conocida como reacciones de hipersensibilidad multiorgánica, se ha reportado raramente en asociación temporal estrecha después del inicio de la terapia con valproato en adultos y pacientes pediátricos (mediana del tiempo hasta la detección: 21 días; rango: 1 a 40). Aunque existe un número limitado de reportes, muchos de estos casos resultaron en hospitalización y se ha reportado al menos una muerte. Los signos y síntomas de este trastorno fueron diversos; sin embargo, los pacientes típicamente, aunque no exclusivamente, presentaron fiebre y erupción asociada con el compromiso de otro sistema orgánico. Otras manifestaciones asociadas pueden incluir linfadenopatía, hepatitis, anomalías en las pruebas de la función hepática, anomalías hematológicas (por ejemplo, eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia), prurito, nefritis, oliguria, síndrome hepatorenal, artralgia y astenia. Debido a que la expresión del trastorno es variable, pueden presentarse síntomas y signos en otros sistemas orgánicos no mencionados aquí. Si se sospecha esta reacción, se debe interrumpir valproato e iniciarse un tratamiento alternativo. Aunque la existencia de sensibilidad cruzada con otros medicamentos que producen este síndrome no es clara, la experiencia entre medicamentos asociados con hipersensibilidad multiorgánica podría indicar esta posibilidad. Información para las Pacientes Como Divalproato sódico se ha asociado con algunos tipos de defectos congénitos y riesgos para el desarrollo, se debe advertir a las mujeres en edad fértil sobre los riesgos asociados con la utilización de Divalproato sódico durante el embarazo (ver sección 4.4). Únicamente para las formulaciones con Divalproex Sódico: Residuos del medicamento en las heces Se han presentado reportes raros de residuos de medicamento en las heces, algunos de ellos ocurridos en pacientes con trastornos anatómicos (incluido ileostomía o colostomía) o trastornos gastrointestinales funcionales con disminución de los tiempos de tránsito GI. En algunos informes se han presentado residuos del medicamento en el contexto de la diarrea. Se recomienda que los niveles plasmáticos de valproato sean controlados en pacientes que experimentan residuos del medicamento en las heces y la condición clínica del paciente debe controlarse. Si se considera clínicamente indicado, deberán buscarse tratamientos alternativos. Uso Pediátrico La experiencia con valproato oral indica que los niños menores de dos años de edad están considerablemente en mayor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente los que presentan las condiciones antes mencionadas (ver sección 4.4- Hepatotoxicidad). Cuando Divalproato sódico inyectable se utiliza en este grupo de pacientes, debe tenerse extrema precaución y debe emplearse como monoterapia. Los beneficios de la terapia deben evaluarse con respecto a los riesgos. Por encima de los dos años de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores. En niños más jóvenes, especialmente los que están recibiendo medicamentos inductores de enzimas, requerirán dosis de mantenimiento mayores para obtener las concentraciones buscadas de ácido valproico totales y no unidas. La variabilidad en la fracción libre limita la utilidad clínica del control de las concentraciones totales de ácido valproico sérico. 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. En pacientes mayores de dos años de edad para los que se sospecha clínicamente tienen enfermedad mitocondrial hereditaria, Divalproato sódico debe únicamente utilizarse después de que otros anticonvulsivos hayan fracasado. Este grupo de más edad de pacientes debe controlarse estrictamente durante el tratamiento de Divalproato sódico con relación al desarrollo de lesión hepática aguda con evaluaciones clínicas regulares y control con exámenes de la función hepática. La toxicología básica y las manifestaciones patológicas del valproato sódico en ratas neonatas (4 días de edad) y jóvenes (14 días de edad) son similares a las observadas en ratas adultas jóvenes. Sin embargo, no se han reportado hallazgos adicionales, incluidas alteraciones renales en ratas jóvenes y alteraciones renales y displasia retiniana en ratas neonatales. Estos hallazgos ocurrieron en 240 mg/kg/día, una dosis aproximadamente equivalente a la dosis diaria máxima recomendada para los humanos en mg/m² y no se observaron a 90 mg/kg, o 40% de la dosis diaria máxima para los humanos en mg/m². Divalproato sódicotabletas de liberación extendida La seguridad y eficacia de Divalproato sódicotabletas de liberación extendida para profilaxis de la migraña no se han establecido en pacientes menores de 18 años de edad. La seguridad y eficacia de Divalproato sódicotabletas de liberación extendida para el tratamiento de crisis parciales complejas, crisis epilépticas de ausencia simples y complejas y múltiples tipos de crisis epilépticas que incluyen crisis de ausencia no se han establecido en pacientes pediátricos menores de diez años de edad. El uso en niños de Divalproato sódico de liberación extendida no se recomienda para la profilaxis de la migraña. Uso Geriátrico Ningún paciente mayor de 65 años de edad fue incluido en los ensayos clínicos prospectivos, doble ciegos de manía asociados con enfermedad bipolar. En un estudio de revisión de casos de 583 pacientes, 72 pacientes (12%) eran mayores de 65 años de edad. Un porcentaje mayor de pacientes mayores de 65 años de edad reportó lesión accidental, infección, dolor, somnolencia y temblor. La interrupción del valproato estuvo ocasionalmente asociada con los últimos dos eventos. No es claro si estos eventos indican riesgo adicional o si resultan de enfermedades médicas preexistentes y del uso de medicamentos concomitantes entre estos pacientes. Somnolencia en el adulto mayor: un estudio de pacientes adultos mayores con demencia reveló somnolencia relacionada con el medicamento e interrupción debido a somnolencia. La dosis inicial debe reducirse en estos pacientes y las reducciones o interrupción de la dosis debe considerarse en pacientes con excesiva somnolencia (ver sección 4.2). En pacientes adultos mayores, la dosis debe aumentarse más lentamente y con control regular del consumo de líquidos y alimentos, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. La reducción o interrupción de la dosis de valproato debe considerarse en pacientes con disminución en el consumo de alimentos y líquidos y en pacientes con excesiva somnolencia (ver sección 4.2). Divalproato sódicotabletas ER No existe información suficiente para establecer la seguridad y eficacia de Divalproato sódico para la profilaxis de migrañas en pacientes mayores de 65 años de edad. Agravamiento de las Convulsiones Como ocurre con otros medicamentos antiepilépticos, algunos pacientes pueden experimentar, en lugar de una mejora, un empeoramiento reversible de la frecuencia y gravedad de las convulsiones (incluido el estado epiléptico), o el inicio de nuevos tipos de convulsiones con valproato. En caso de agravamiento de las convulsiones, se debe aconsejar a los pacientes consultar a su médico inmediatamente. Información relacionada con los excipientes Divalproato sódico 250 y 500 mg Tabletas de Liberación Extendida: Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

LUVOX 100 MG TABLETAS RECUBIERTAS: INVIMA 2021M-001927-R3. Indicaciones: tratamiento de la depresión y estado depresivo, desorden obsesivo compulsivo, desorden de ansiedad social. Contraindicaciones: en combinación con la tizanidina y los inhibidores de la monoamina oxidasa (imao). El tratamiento con fluvoxamina puede iniciarse: dos semanas después de la interrupción de un imao irreversible ó el día siguiente después de la interrupción de un imao reversible. Interrumpir el tratamiento con fluvoxamina al menos una semana antes de empezar el tratamiento con cualquier imao. Las tabletas de liberación inmediata de fluvoxamina no deben utilizarse en combinación con ramelteón. Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Embarazo, lactancia. Contraindicado en menores de 18 años para tratamiento de la depresión. Advertencias y precauciones especiales de utilización suicidio/ideas suicidas o empeoramiento clínico: la depresión se asocia con aumento del riesgo de ideas suicidas, el daño autoinfligido y el suicidio (eventos relacionados con suicidio). Este riesgo persiste hasta que se presenta la remisión significativa. Como podría no ocurrir mejoría durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben vigilarse estrictamente hasta que se presente la mejoría. En la experiencia clínica general el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras etapas de recuperación. Otras condiciones psiquiátricas para las que se prescribe fluvoxamina pueden también estar asociadas con aumento en el riesgo de eventos relacionados con suicidio. Además, estas condiciones pueden ser comórbidas con el trastorno depresivo mayor. Por lo tanto, cuando se trate pacientes con otros trastornos psiquiátricos, deberá vigilárseles estrictamente. Los pacientes con antecedentes de eventos relacionados con suicidio o que presentan un grado significativo de ideas suicidas antes de iniciar el tratamiento tienen mayor riesgo de ideas suicidas o intentos de suicidio y deben vigilarse cuidadosamente durante el tratamiento. La supervisión estricta de los pacientes y, en particular de los que están en alto riesgo, debe acompañar la farmacoterapia especialmente durante el inicio del tratamiento y después de cambios de la dosis. Los pacientes (y cuidadores de los pacientes) deben alertarse sobre la necesidad de monitorear cualquier empeoramiento clínico, conducta o pensamiento suicida y cambios inusuales en la conducta y si estos síntomas se presentan buscar asesoría médica inmediatamente. Población pediátrica: fluvoxamina no debe utilizarse para el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años excepto para pacientes con trastorno obsesivo compulsivo. Debido a la falta de experiencia clínica, no puede recomendarse la utilización de fluvoxamina para el tratamiento de la depresión en niños. Las conductas relacionadas con suicidio (intento de suicidio y pensamiento suicida), y la hostilidad (predominantemente la agresión, las conductas de oposición y el mal genio) fueron más frecuentemente observados en los ensayos clínicos entre niños y adolescentes tratados con antidepresivos en comparación con los tratados con placebo. Si con base en las necesidades clínicas, se toma la decisión de tratar, el paciente deberá vigilarse cuidadosamente con relación a la aparición de síntomas suicidas. Además, no existen datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes sobre crecimiento, maduración y desarrollo cognitivo y conductual. Adultos jóvenes (de 18 a 24 años de edad): en metanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró aumento del riesgo de conductas suicidas con antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años de edad. Población geriátrica: los datos en pacientes adultos mayores no indican diferencias clínicamente significativas en las dosis diarias normales en comparación con los pacientes más jóvenes. Sin embargo, la titulación ascendente debe realizarse más lentamente en los adultos mayores y las dosis deben siempre realizarse con precaución. Acatisia/inquietud psicomotora: la utilización de fluvoxamina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por inquietud subjetivamente desagradable o

angustiante y necesidad de moverse, a menudo acompañada por incapacidad para sentarse o permanecer de pie. Esto ocurre más probablemente dentro de las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollen estos síntomas, el aumento de la dosis podría ser perjudicial. Insuficiencia renal y hepática: los pacientes que sufren de insuficiencia renal y hepática deben iniciar a dosis bajas y vigilarse cuidadosamente. El tratamiento con fluvoxamina se ha asociado de forma rara con aumento de las enzimas hepáticas, generalmente acompañado por síntomas clínicos. En dichos casos el tratamiento debe interrumpirse. Trastornos del sistema nervioso: aunque en los estudios con animales fluvoxamina no tuvo propiedades proconvulsivas, se recomienda precaución cuando el medicamento se administra a pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos. Fluvoxamina debe evitarse en pacientes con epilepsia inestable y en pacientes con epilepsia controlada debe vigilarse cuidadosamente. El tratamiento con fluvoxamina debe interrumpirse si se presentan crisis epilépticas o si aumenta su frecuencia. En ocasiones raras, se ha reportado el desarrollo del síndrome serotoninérgico o eventos similares al síndrome neuroléptico maligno asociados con el tratamiento con fluvoxamina, especialmente cuando se administra en combinación con otros medicamentos serotoninérgicos y/o neurolépticos. Como estos síndromes pueden resultar en condiciones potencialmente mortales, el tratamiento con fluvoxamina debe interrumpirse, si dichos eventos ocurren (caracterizados por grupos de síntomas tales como hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios en el estado mental incluida confusión, irritabilidad, extrema agitación que progresa a delirio y coma) debe iniciarse tratamiento sintomático de apoyo. Trastornos metabólicos y de la nutrición: como ocurre con otros isrs, se ha reportado raramente hiponatremia, y parece ser reversible cuando se interrumpe fluvoxamina. Algunos casos posiblemente se debieron al síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética. La mayoría de los informes estuvieron asociados con pacientes mayores. El control glucémico puede alterarse (es decir, hiperglucemia, hipoglucemia, disminución de la tolerancia a la glucosa), especialmente en las primeras etapas del tratamiento. Cuando fluvoxamina se administra a pacientes con antecedentes conocidos de diabetes mellitus, la dosis de los antidiabéticos podría requerir ajustes. Las náuseas, algunas veces acompañadas por vómito, son el síntoma más frecuentemente observado asociado con el tratamiento de fluvoxamina. Este efecto secundario usualmente se disminuye dentro de los primeros dos meses de tratamiento. Trastornos oculares: se ha reportado midriasis en asociación con isrs tales como fluvoxamina. Por tanto, se debe tener precaución cuando fluvoxamina se prescribe en pacientes con aumento en la presión intraocular o en riesgo de glaucoma de ángulo estrecho agudo. Trastornos hematológicos: existen reportes de anomalías de sangrado cutáneo tales como equimosis y púrpura, así como manifestaciones hemorrágicas, como por ejemplo sangrado gastrointestinal o hemorragia ginecológica, con los isrs. Se recomienda precaución en pacientes que toman isrs, especialmente en pacientes adultos mayores y en pacientes que utilicen concomitantemente medicamentos conocidos por afectar la función de las plaquetas (por ejemplo antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos (at), ácido acetilsalicílico, los aine) o medicamentos que aumentan el riesgo de sangrado así como en pacientes con antecedentes de trastornos de sangrado y con condiciones predisponentes (por ejemplo, trombocitopenia o trastornos de la coagulación). Trastornos cardíacos: cuando se combinan con fluvoxamina las concentraciones plasmáticas de terfenadina, astemizol o cisaprida pueden aumentarse, lo que resulta en mayor riesgo de prolongación del intervalo qt/ torsade de pointes. Por tanto, fluvoxamina no debe coadministrarse con estos medicamentos. Fluvoxamina puede causar disminución no significativa de la frecuencia cardíaca (2-6 latidos por minuto). Terapia electroconvulsiva (tec): existe experiencia clínica limitada de administración concomitante de fluvoxamina y tec; por tanto, se recomienda precaución. Reacciones de abstinencia: es posible que con fluvoxamina se presenten reacciones de abstinencia al interrumpir la terapia abruptamente, aunque la evidencia preclínica y clínica disponible no sugieren que este tratamiento produzca dependencia. Los síntomas más frecuentemente reportados en asociación con la suspensión del producto incluyen: mareo, alteraciones sensoriales (incluida parestesia, alteraciones visuales y sensaciones de choque eléctrico), alteraciones del sueño (incluido insomnio y sueños intensos), agitación, irritabilidad, confusión, inestabilidad emocional, cefalea, náuseas y/o vómito, diarrea, inflamación, palpitaciones, temblor y ansiedad. Generalmente estos eventos son leves a moderados y autolimitantes; sin embargo, en algunos pacientes ellos pueden ser graves y/o prolongados. Usualmente ocurren dentro de los primeros días de interrupción del tratamiento. Por lo tanto, cuando se interrumpa el tratamiento con fluvoxamina, se aconseja titular gradualmente de acuerdo con las necesidades del paciente. Manía/hipomanía: fluvoxamina debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de manía/hipomanía. Fluvoxamina debe interrumpirse en todos los pacientes que entren en la fase maniaca. Disfunción sexual: los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (isrs)/inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (irsn) pueden causar síntomas de disfunción sexual. Existen reportes de disfunción sexual de larga duración donde los síntomas han continuado a pesar de la interrupción de los isrs/irsn. Fertilidad, embarazo y lactancia embarazo: los datos epidemiológicos sugieren que la utilización de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (isrs) durante el embarazo, particularmente a final del embarazo, puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el neonato (hppn). El riesgo observado fue aproximadamente 5 casos por 1000 embarazos. En la población general ocurre 1 a 2 casos de hppn por 1000 embarazos. No debe utilizarse fluvoxamina durante el embarazo a menos que la condición clínica de la mujer requiera tratamiento con fluvoxamina. Se han descrito casos aislados de síntomas de abstinencia en el neonato después de la utilización de fluvoxamina al final del embarazo. Algunos neonatos experimentan dificultades para alimentarse y/o respirar, crisis epilépticas, inestabilidad de temperatura, hipoglucemia, temblor, tono muscular anormal, nerviosismo, cianosis, irritabilidad, letargia, somnolencia, vómito, dificultad para dormir y llanto constante después de exposición durante el tercer trimestre a isrs y puede requerir hospitalización prolongada. Lactancia: fluvoxamina se distribuye en la leche materna en cantidades pequeñas. Por tanto, el medicamento no debe utilizarse en mujeres que lactan. Fertilidad: los estudios de toxicidad para la reproducción en animales han demostrado que fluvoxamina deteriora la fertilidad masculina y femenina. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los humanos. Fluvoxamina no debe utilizarse en pacientes que intentan quedar embarazadas a menos que la condición clínica de la paciente requiera tratamiento con fluvoxamina. Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar máquinas: fluvoxamina hasta 150 mg no tiene o tiene influencia insignificante sobre la capacidad para conducir u operar máquinas. No demostró efectos sobre las habilidades psicomotoras asociadas con la conducción y la operación de máquinas en voluntarios sanos. Sin embargo, se ha reportado somnolencia durante el tratamiento con fluvoxamina, por tanto, se recomienda precaución hasta que la respuesta de la persona al medicamento se haya determinado.

DRUGTECH IPHAN® 10MG. INVIMA 2015M-0004331_R1. Indicaciones: antidepresivo. Tratamiento del trastorno depresivo mayor y de mantenimiento para evitar la recaída. Tratamiento de los trastornos de angustia (ataque de pánico) con o sin agorafobia. Tratamiento de la fobia social. Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada. Tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo (toc). Tratamiento de los trastornos depresivos mayores en pacientes pediátricos con edades entre 12 a 17 años de edad. Contraindicaciones: embarazo, lactancia y menores de 18 años. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Tratamiento concomitante con inhibidores de la mao (imao). Ansiedad paradójica. El tratamiento debe ser interrumpido en pacientes que desarrollen convulsiones. Se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de manía/hipomanía. Puede alterar el control glucémico en pacientes con diabetes. Puede aumentar el riesgo de suicidio durante la primera semana de tratamiento. La administración concomitante con remedios herbales que contengan hypericum perforatum puede aumentar la incidencia de reacciones adversas. La dosis debe reducirse gradualmente durante un periodo de una o dos semanas para evitar posibles reacciones de supresión. Precauciones y advertencias: - empeoramiento clínico/riesgo de suicidio: vigile el empeoramiento clínico, la suicidalidad y el cambio inusual del comportamiento durante los primeros meses del tratamiento o cuando se cambie la dosis. - síndrome serotoninérgico o reacciones semejantes al síndrome neuroléptico maligno (snm): manéjese con discontinuación inmediata y continúe vigilando. - discontinuación del tratamiento del escitalopram: se recomienda una reducción gradual en lugar del cese abrupto cuando sea posible - convulsiones: prescribese con cuidado a pacientes con historia de convulsiones. - activación de la manía/hipomanía: utilícese con cautela en pacientes con historia de manía. - hiponatremia: puede ocurrir en asociación con siahd. - anormal: utilícese con precaución con el empleo concomitante con antiinflamatorios no esteroideos (aine), ácido acetilsalicílico, warfarina y otros fármacos que afectan la coagulación. - interferencia con el desempeño cognitivo y motor: opere maquinarias con precaución. - uso en pacientes con enfermedades concomitantes: utilícese con precaución en pacientes con enfermedades o afecciones que producen respuestas alteradas del metabolismo o hemodinámicas. - escitalopram puede producir prolongación del intervalo qt y torsade de pointes. Escitalopram no debe utilizarse en pacientes con síndrome congénito de qt largo. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, predisposición a hipopotasemia o hipomagnesemia debido a una enfermedad concomitante o drogas, están en mayor riesgo de desarrollar torsade de pointes. La hipopotasemia e hipomagnesemia deben corregirse antes de la administración de escitalopram. Los electrolitos deben ser controlados clínicamente. Considere la posibilidad de electrocardiogramas más frecuentes (ecg) de seguimiento en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. - posible interacción con cocaína. - incremento del riesgo de presentar síndrome serotoninérgico con el uso concomitante con drogas ilegales como cocaína. - los pacientes deben informar al profesional de la salud si se presentan al menos tres de los siguientes síntomas: agitación, cambios del estado mental (confusión, hipomanía), temblor, diarrea y fiebre. - se debe vigilar si el paciente presenta al menos tres de los siguientes síntomas: agitación, cambios del estado mental (confusión, hipomanía), mioclonía, temblor, hiperreflexia, ataxia, diarrea y fiebre. - disfunción sexual: los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (isrs) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (irsn) pueden causar síntomas de disfunción sexual como retraso o ausencia de la eyaculación, anorgasmia, priapismo, galactorrea. Se han notificado casos de dis-

función sexual de larga duración en los que los síntomas persisten a pesar de la suspensión del isrs/irsn.

DRUGTECH IPBAN® 20 MG INVIMA 2015M-0004330-R1. Indicaciones: andepresivo y trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno obsesivo compulsivo, Contraindicaciones: contraindicaciones: embarazo, lactancia y menores de 18 años. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Tratamiento concomitante con inhibidores de la mao (imao). Ansiedad paradójica. El tratamiento debe ser interrumpido en pacientes que desarrollen convulsiones. Se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de manía/hipomanía. Puede alterar el control glucémico en pacientes con diabetes. Puede aumentar el riesgo de suicidio durante la primera semana de tratamiento. La administración concomitante con remedios herbales que contengan hypericum perforatum puede aumentar la incidencia de reacciones adversas. La dosis debe reducirse gradualmente durante un periodo de una o dos semanas para evitar posibles reacciones de supresión. Precauciones y advertencias: - escitalopram puede producir prolongación del intervalo qt y torsade de pointes. - escitalopram no debe utilizarse en pacientes con síndrome congénito de qt largo. - los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, predisposición a hipopotasemia o hipomagnesemia debido a una enfermedad concomitante o drogas, están en mayor riesgo de desarrollar torsade de pointes - la hipopotasemia e hipomagnesemia deben corregirse antes de la administración de escitalopram. Los electrolitos deben ser controlados clínicamente. - considere la posibilidad de electrocardiogramas más frecuentes (ecg) de seguimiento en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, o pacientes sobre los medicamentos concomitantes que prolonguen el intervalo qt. - no deje de tomar escitalopram o cambiar la dosis sin consultar con un profesional de la salud. La retirada de repente de escitalopram puede causar efectos secundarios no deseados. - si usted está tomando una dosis de escitalopram superior a 40 mg por día, hable con su médico acerca de cambiar la dosis. - busque atención médica inmediata si experimenta un ritmo cardíaco irregular, falta de aliento, mareo o desmayo mientras está tomando escitalopram. - si está tomando escitalopram, su médico, en ocasiones puede ordenar un electrocardiograma (ecg) para controlar el ritmo cardíaco. - lea la guía del medicamento cuidadosamente y discuta cualquier pregunta que tenga con su médico. - posible interacción con cocaína. - incremento del riesgo de presentar síndrome serotoninérgico con el uso concomitante con drogas ilegales como cocaína. - los pacientes deben informar al profesional de la salud si se presentan al menos tres de los siguientes síntomas: agitación, cambios del estado mental (confusión, hipomanía), temblor, diarrea y fiebre. - se debe vigilar si el paciente presenta al menos tres de los siguientes síntomas: agitación, cambios del estado mental (confusión, hipomanía), mioclonía, temblor, hiperreflexia, ataxia, diarrea y fiebre. - disfunción sexual: los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (isrs) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (irsn) pueden causar síntomas de disfunción sexual como retraso o ausencia de la eyaculación, anorgasmia, priapismo, galactorrea. Se han notificado casos de disfunción sexual de larga duración en los que los síntomas persisten a pesar de la suspensión del isrs/irsn.

ALODIL ALODIL® 25 MG TABLETA RECUBIERTA. INVIMA 2018M-0018076. Indicaciones: Tratamiento De Episodios De Depresión Mayor En Adultos. Contraindicaciones: Hipersensibilidad Al Principio Activo O A Alguno De Los Excipientes. Insuficiencia Hepática (Es Decir, Cirrosis O Enfermedad Hepática Activa). Uso Concomitante De Inhibidores Potentes Del Cyp1a2. (Fluvoxamina, Ciprofloxacino). Advertencias Y Precauciones Especiales De Empleo: Riesgo Potencial De Falla Hepática Severa Inclusive En Pacientes Sin Antecedentes De Disfunción Hepática Control De La Función Hepática: Se Han Notificado Casos De Daño Hepático, Incluyendo Insuficiencia Hepática (Se Notificaron, Excepcionalmente, En Pacientes Con Factores De Riesgo Hepático, Un Número Reducido De Casos Con Desenlace Mortal O Trasplante De Hígado), Aumentos De Las Enzimas Hepáticas Que Sobrepasaban En 10 Veces El Rango Superior Normal, Hepatitis E Ictericia En Pacientes Tratados Con Alodil® En El Periodo Post-Comercialización. La Mayoría De Ellos Aparecieron Durante Los Primeros Meses De Tratamiento. El Patrón De Afectación Del Hígado Es Predominantemente Hepatocelular Con Valores De Transaminasas Séricas Que Generalmente Vuelven A Valores Normales Cuando Se Interrumpe El Tratamiento Con Alodil®. Se Debe Tener Precaución Antes De Iniciar El Tratamiento Y Se Debe Realizar Un Estrecho Seguimiento Durante El Periodo De Tratamiento En Todos Los Pacientes, Especialmente Si Hay Factores De Riesgo De Daño Hepático O Uso Concomitante De Medicamentos Asociados Con Riesgo De Daño Hepático. Antes De Iniciar El Tratamiento. El Tratamiento Con Alodil® Se Debe Prescribir Únicamente Tras Una Evaluación Minuciosa Del Balance Beneficio Y Riesgo En Pacientes Con Factores De Riesgo De Daño Hepático, Por Ejemplo, Obesidad / Sobrepeso / Esteatosis Hepática No Alcohólica, Diabetes, Consumo Considerable De Alcohol Y En Pacientes Que Reciben Medicamentos Concomitantes Asociados Con Riesgo De Daño Hepático. La Análisis De Función Hepática Basal Debe Realizarse En Todos Los Pacientes Y El Tratamiento No Debe Iniciarse En Pacientes Con Valores Básales De Alt Y/O Ast > 3 Veces El Límite Superior De La Normalidad. Se Debe Tener Precaución Cuando Se Administre Alodil® A Pacientes Con Las Transaminasas Elevadas Antes Del Tratamiento (> Al Límite Superior Del Rango Normal Y ?3 Veces El Límite Superior Del Rango Normal). Frecuencia De Las Pruebas De Función Hepática: Antes De Iniciar El Tratamiento Y Después : -Tras Aproximadamente 3 Semanas, -Tras Aproximadamente 6 Semanas (Final De La Fase Aguda), - Tras Aproximadamente 12 Y 24 Semanas (Final De La Fase De Mantenimiento) - Y Posteriormente Cuando Esté Clínicamente Indicado. - Cuando Se Aumente La Dosis, Se Deben Realizar Otra Vez Pruebas De Función Hepática Con La Misma Periodicidad Que Al Inicio Del Tratamiento. Cualquier Paciente Que Presente Un Aumento De Las Transaminasas Séricas Debe Repetir Las Pruebas De La Función Hepática En Las Siguietes 48 Horas. Durante El Periodo De Tratamiento: El Tratamiento Con Alodil® Se Debe Interrumpir Inmediatamente Si: El Paciente Desarrolla Signos Síntomas De Un Posible Daño Hepático (Tales Como Orina Oscura, Heces De Color Claro, Piel/Ojos Amarillos, Dolor En La Parte Superior Derecha Del Vientre, Fatiga Repentina Inexplicable Y Prolongada).El Aumento De Las Transaminasas Séricas Supera En 3 Veces El Límite Superior De La Normalidad. Tras La Interrupción Del Tratamiento Con Alodil® Las Pruebas De La Función Hepática Se Deben Repetir Hasta Que Las Transaminasas Séricas Vuelvan Al Valor Normal. Poblaciones Especiales: Pacientes De Edad Avanzada Se Ha Demostrado La Eficacia Y Seguridad De Agomelatina (25 A 50 Mg/Día) En Pacientes Deprimidos De Edad Avanzada (< 75 Años). No Se Han Documentado Efectos En Pacientes ?75 Años. Por Tanto, Agomelatina No Debe Utilizarse En Pacientes De Este Grupo De Edad. No Se Requiere Un Ajuste De Dosis En Función De La Edad. Insuficiencia Renal: No Se Ha Observado Una Modificación Relevante En Los Parámetros Farmacocinéticos De Agomelatina En Pacientes Con Insuficiencia Renal Grave. Sin Embargo, Sólo Se Dispone De Datos Clínicos Limitados Sobre El Uso De Alodil® En Pacientes Con Depresión Con Insuficiencia Renal Grave O Moderada Que Presentan Episodios De Depresión Mayor. Por Tanto, Debe Tenerse Precaución Cuando Se Prescriba Alodil® A Estos Pacientes. Población Pediátrica : No Se Ha Establecido Todavía La Seguridad Y Eficacia De Alodil® En Niños Desde 2 Años En Adelante Para El Tratamiento De Episodios De Depresión Mayor. No Se Dispone De Datos. No Existe Una Recomendación De Uso Específica Para Alodil® En Niños Desde El Nacimiento Hasta Los 2 Años Para El Tratamiento De Episodios De Depresión Mayor. Uso En Población Pediátrica: Alodil® No Está Recomendado En El Tratamiento De La Depresión En Pacientes Menores De 18 Años De Edad Debido A Que En Este Grupo De Edad No Se Ha Establecido La Seguridad Y Eficacia De Alodil®. En Ensayos Clínicos En Niños Y Adolescentes Tratados Con Otros Antidepresivos, Se Han Observado Con Mayor Frecuencia Comportamientos Suicidas (Intentos De Suicidio Y Pensamientos Suicidas) Y Hostilidad (Predominantemente Agresión, Comportamientos Oposicionistas E Ira) En Comparación Con Aquellos Tratados Con Placebo. Pacientes De Edad Avanzada: No Se Han Documentado Efectos De Agomelatina En Pacientes ?75 Años, Por Tanto Agomelatina No Debe Ser Utilizada Por Pacientes De Este Grupo De Edad. Uso En Pacientes De Edad Avanzada Con Demencia: Alodil® No Debe Utilizarse Para El Tratamiento De Episodios Depresivos Mayores En Pacientes De Edad Avanzada Con Demencia Debido A Que No Se Han Establecido La Seguridad Y Eficacia De Alodil® En Estos Pacientes. Trastorno Bipolar/Manía/Hipomanía: Alodil® Se Debe Administrar Con Precaución En Pacientes Con Antecedentes De Trastorno Bipolar, Manía O Hipomanía Y Se Suspenderá El Tratamiento Si El Paciente Desarrolla Síntomas Maníacos. Suicidio/Pensamientos Suicidas: La Depresión Está Asociada Con Un Aumento Del Riesgo De Pensamientos Suicidas, Autolesión Y Suicidio (Acontecimientos Relacionados Con El Suicidio). Este Riesgo Persiste Hasta Que Se Produce Una Remisión Significativa. Dado Que La Mejoría Puede No Producirse Durante Las Primeras Semanas O Más De Tratamiento, Se Debe Realizar Un Cuidadoso Seguimiento De Los Pacientes Hasta Que Se Produzca Dicha Mejoría. La Experiencia Clínica General Indica Que El Riesgo De Suicidio Puede Aumentar En Las Primeras Fases De La Recuperación. Se Sabe Que Los Pacientes Con Antecedentes De Episodios Relacionados Con Suicidio O Aquellos Que Presentan Un Grado Significativo De Pensamientos Suicidas Antes Del Comienzo Del Tratamiento, Tienen Mayor Riesgo De Pensamientos Suicidas O Intentos De Suicidio, Y Deben Ser Cuidadosamente Vigilados Durante El Tratamiento. Un Metanálisis De Ensayos Clínicos Controlados Con Placebo De Medicamentos Antidepresivos En Pacientes Adultos Con Trastornos Psiquiátricos, Mostró Un Aumento Del Riesgo Del Comportamiento Suicida Cuando Se Administraban Antidepresivos En Comparación Con Placebo En Pacientes Menores De 25 Años. Se Debe Realizar Una Cuidadosa Supervisión De Los Pacientes Y, En Particular De Aquellos Con Alto Riesgo, Especialmente Al Inicio Del Tratamiento Y Tras Los Cambios De Dosis. Se Debe Informar A Los Pacientes (Y Cuidadores De Los Pacientes) Sobre La Necesidad De Vigilar Cualquier Empeoramiento Clínico, Comportamiento O Pensamientos Suicidas Y Cambios Inusuales Del Comportamiento Y Buscar Consejo Médico Inmediatamente Si Aparecen Estos Síntomas. Asociación Con Inhibidores Del Cyp1a2 Debe Tenerse Precaución Al Prescribir Alodil® Con Inhibidores Moderados Del Cyp1a2 (Ej. Propranolol, Enoxacino), Ya Que Puede Producirse Un Aumento De La Exposición A Agomelatina. VALNOC® 3 MG TABLETAS: INVIMA 2021M-0012097-R2. Indicación: hipnótico. Contraindicaciones, advertencias y precauciones: hipersensibilidad a la eszopiclona o a los excipientes del producto, embarazo, lactancia y menores de 18 años. Miastenia gravis, insuficiencia respi-

ratoria, insuficiencia hepática, personas que requieran ánimo vigilante, evítese el uso concomitante con alcohol y otros depresores del snc. Efectos depresores del sistema nervioso central: eszopiclona puede causar un menor nivel de alerta mental la mañana posterior al consumo, deteriorando la coordinación motora. El riesgo aumenta con la dosis, los pacientes que consumen dosis de 3 mg. No deben conducir ni realizar actividades que requieren alerta mental completa durante la mañana después de su consumo. Precauciones: úsese con precaución en pacientes geriátricos. Su uso no debe exceder de 3 semanas. Puede producir somnolencia y una disminución del nivel de conciencia, los pacientes, especialmente los adultos mayores, tienen un mayor riesgo de caídas.

VALNOC® 2 MG TABLETAS RECUBIERTAS: INVIMA 2021M-0012217-R2. Indicaciones: hipnotico. Contraindicaciones: hipersensibilidad a la eszopiclona o a los excipientes del producto, embarazo, lactancia y menores de 18 años. Miastenia gravis, insuficiencia respiratoria, insuficiencia hepática, personas que requieran ánimo vigilante, evítese el uso concomitante con alcohol y otros depresores del snc. Precauciones: úsese con precaución en pacientes geriátricos. Su uso no debe exceder de 3 semanas. Advertencias: efectos depresores del sistema nervioso central: eszopiclona puede causar un menor nivel de alerta mental la mañana posterior al consumo, deteriorando la coordinación motora. El riesgo aumenta con la dosis, los pacientes que consumen dosis de 3 mg no deben conducir ni realizar actividades que requieren alerta mental completa durante la mañana después de su consumo. Puede producir somnolencia y una disminución del nivel de conciencia, los pacientes, especialmente los adultos mayores, tienen un mayor riesgo de caídas.

SAMEXID® 30 MG INVIMA 2015M-0016064. Indicaciones: tratamiento alternativo de trastornos de hiperactividad y déficit de atención (thda) en niños de 6-12 años, adolescentes y adultos. Contraindicaciones: arteriosclerosis avanzada, enfermedad cardiovascular sintomática; hipertensión de moderada a severa; hipertiroidismo; hipersensibilidad o idiosincrasia a las amins simpaticomiméticas; glaucoma; o antecedentes de uso indebido de drogas; no se debe utilizar con inhibidores de la mao o dentro de los 14 días post-tratamiento con imao; pacientes con cuadros de agitación. A pesar que las anfetaminas en general, no deben utilizarse en pacientes con antecedentes de abuso de drogas, algunos expertos afirman que esto no es una contraindicación absoluta, siempre que el paciente se puede controlar adecuadamente. Precauciones: - muerte súbita y eventos cardiovasculares graves: muerte súbita inexplicable, accidente cerebro vascular e infarto agudo del miocardio se han reportado en adultos con thda que recibieron dosis habituales de estimulantes. La muerte súbita se informó en niños y adolescentes con anomalías cardíacas estructurales u otros problemas cardíacos graves, a las dosis habituales de éstos fármacos. Se debe hacer una historia clínica detallada incluyendo la evaluación de los antecedentes familiares de muerte súbita o arritmia ventricular, y realizar un examen físico de todos los niños, adolescentes y adultos, que se considere son aptos para la terapia estimulante, y si los resultados iniciales sugieren la presencia de enfermedad cardíaca, debe llevarse a cabo una evaluación adicional, por ejemplo, ecg, ecocardiograma, etc. En general, se debe evitar el uso de estimulantes del sistema nervioso central en pacientes con anomalías estructurales cardíacas graves, cardiomiopatía, anomalías graves del ritmo cardíaco, enfermedad coronaria, u otra condición grave. Pacientes con condiciones médicas subyacentes que podrían verse afectados por el aumento en la presión arterial o el ritmo cardíaco (por ejemplo, hipertensión, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio reciente, arritmia ventricular). Los pacientes que presentan dolor torácico de esfuerzo, síncope inexplicable, u otras manifestaciones sugestivas de enfermedad cardíaca durante el tratamiento con estimulantes deben someterse prontamente a evaluación cardíaca. - exacerbación o precipitación de los síntomas psicóticos: se pueden exacerbar los síntomas de trastornos de la conducta y trastornos del pensamiento en pacientes con desórdenes psicóticos preexistentes. Los síntomas psicóticos (por ejemplo, alucinaciones, delirios) pueden ocurrir con las dosis habituales en niños y adolescentes, sin antecedentes de psicosis. Si se presentan síntomas psicóticos, tenga en cuenta la posible relación causal con los estimulantes, y suspender el tratamiento apropiadamente. - precipitación de los síntomas maníacos: pueden precipitarse episodios mixtos o maníacos en pacientes con thda con trastorno bipolar comórbido, entonces se deben usar con precaución en estos pacientes. Antes de iniciar la terapia, evaluar los pacientes con thda y síntomas depresivos concomitantes para identificar el riesgo de trastorno bipolar; la evaluación debe incluir una historia psiquiátrica detallada, por ejemplo, antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar, o depresión. Síntomas maníacos pueden ocurrir con las dosis habituales en niños y adolescentes sin antecedentes de manía. Si se presentan síntomas maníacos, tenga en cuenta la posible relación de causalidad con los estimulantes, y suspendan el tratamiento apropiadamente. - agresión: se han notificado comportamientos agresivos y de hostilidad (observado frecuentemente en niños y adolescentes con thda) en pacientes que recibieron la terapia con medicamentos para thda. No hay evidencia sustentada que los estimulantes causen estos efectos adversos, sin embargo, es necesario monitorear la aparición o empeoramiento de comportamientos agresivos u hostiles. - supresión del crecimiento: la administración a largo plazo, es decir mayor a 12 meses, podría cambiar temporalmente los patrones de peso y talla normal en algunos niños y adolescentes. Se recomienda durante las 4 primeras semanas de tratamiento con lisdexamfetamina, vigilar la talla y el peso. Los pacientes que no crecieran o ganaran peso como se espera, pueden requerir la interrupción temporal del tratamiento. - convulsiones: en pacientes con antecedentes de convulsiones, y/o con alteraciones del eeg previas, pero sin antecedentes de convulsiones y, muy raramente, en los que no tienen antecedentes de convulsiones y sin evidencia previa de anormalidades eeg, se puede presentar una posible reducción del umbral convulsivo. Si se producen convulsiones, descontinuar la terapia. - efectos visuales: se han reportado trastornos visuales con estimulantes por ejemplo, dificultad en la acomodación, visión borrosa, así como exacerbación de los tics motores, fónicos y síndrome de tourette. Advertencias: - riesgo de abuso: las anfetaminas tienen un alto potencial de abuso. La administración de anfetaminas durante períodos prolongados de tiempo puede conducir a dependencia farmacológica. - muerte súbita y eventos cardiovasculares graves: existe la posibilidad de muerte súbita y aparición de eventos cardiovasculares graves, sobre todo en las personas que abusan de las anfetaminas.- efectos sobre la presión arterial y la frecuencia cardíaca: se pueden presentar posibles, modestos aumentos, en la presión arterial (es decir, alrededor de 2-4 mm hg) y frecuencia cardíaca (alrededor de 3-6 cpm). Sin embargo, se deben controlar todos los pacientes con cambios más grandes en la pa y la frecuencia cardíaca. Se debe prescribir la menor cantidad posible de lisdexamfetamina. ATTENTHO® 40 MG CAPSULAS: INVIMA 2016M-0011312-R1. Indicaciones: tratamiento del trastorno por deficit de atencion con hiperactividad, en niños de seis (6) años de edad o mayores, adolescentes y adultos. Contraindicaciones: hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Embarazo y lactancia y menores de seis años, no deberá ser tomado junto con un imao, ni dentro de las dos semanas después de interrumpir la administración junto con un imao. No deberá iniciarse el tratamiento con un imao dentro de las dos semanas después de interrumpir la administración del producto. No se recomienda su uso en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho. Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento

ATTENTHO® 10 MG CAPSULAS: INVIMA 2015M-0011506-R1. Indicaciones: indicado para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad en niños de 6 años de edad o mayores, adolescentes y adultos. Contraindicaciones: hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Embarazo y lactancia y menores de seis años. No deberá ser tomado junto con un imao, ni dentro de las dos semanas después de interrumpir la administración junto con un imao. No deberá iniciarse el tratamiento con un imao dentro de las dos semanas después de interrumpir la administración del producto. No se recomienda su uso en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho. Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

ATTENTHO® 25 MG CAPSULAS. INVIMA 2016M-0011318-R1. Indicaciones: tratamiento del trastorno por deficit de atencion con hiperactividad, en niños de seis (6) años de edad o mayores, adolescentes y adultos. Contraindicaciones: hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Embarazo y lactancia y menores de seis años, no deberá ser tomado junto con un imao, ni dentro de las dos semanas después de interrumpir la administración junto con un imao. No deberá iniciarse el tratamiento con un imao dentro de las dos semanas después de interrumpir la administración del producto. No se recomienda su uso en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho. Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

ATTENTHO® 60 MG CAPSULAS INVIMA 2016M-0011940-R1. Indicaciones: tratamiento del trastorno por deficit de atencion con hiperactividad, en niños de seis (6) años de edad o mayores, adolescentes y adultos. Contraindicaciones: hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Embarazo y lactancia y menores de seis años. No deberá ser tomado junto con un imao, ni dentro de las dos semanas después de interrumpir la administración junto con un imao. No deberá iniciarse el tratamiento con un imao dentro de las dos semanas después de interrumpir la administración del producto. No se recomienda su uso en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho. Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

DEPAKENE® JARABE: INVIMA 2020M-004240-R4. Indicaciones: como monoterapia y como terapia coadyuvante en el tratamiento de pacientes con crisis parciales complejas, que ocurren aisladas o asociadas con otros tipos de crisis. Para uso como terapia única o coadyuvante en el tratamiento de crisis de ausencia simples y complejas y de forma complementaria en pacientes con crisis de múltiples tipos, que incluyen las crisis de ausencia. Contraindicaciones: Ácido Valproico no se debe administrar a pacientes con enfermedad hepática o disfunción hepática significativa. Ácido Valproico está contraindicado en pacientes con trastornos mitocondriales conocidos causados por mutaciones en la polimerasa γ del ADN mitocondrial (POLG; por ejemplo, síndrome de AlpersHuttenlocher) y en niños menores de dos años de edad de quienes se sospecha tienen el desorden relacionado con POLG. Ácido Valproico está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al medicamento. Ácido Valproico está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea. Ácido Valproico está contraindicado en las siguientes situaciones: Tratamiento de la epilepsia • Durante el embarazo, se recomienda utilizarlo solamente si el médico considera que el medicamento es esencial para el control de la patología y donde otras alternativas terapéuticas son inefectivas o están contraindicadas (clasificación D). • En mujeres en edad fértil a menos que tomen las medidas de prevención del embarazo mencionadas en las secciones 4.4 y 4.6. Ácido Valproico está contraindicado en pacientes con porfiria. 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales de Utilización Hepatotóxica/Disfunción hepática Condiciones de ocurrencia: la falla hepática que conlleva a mortalidad se ha presentado en pacientes que estaban recibiendo ácido valproico. Estos incidentes usualmente ocurrieron durante los primeros seis meses de tratamiento. Se debe tener precaución cuando se administren productos de divalproex sódico/valproato/ácido valproico a pacientes con antecedentes previos de enfermedad hepática. Los pacientes bajo tratamiento con múltiples anticonvulsivos, con trastornos metabólicos congénitos, con trastornos de crisis epilépticas graves acompañados con retardo mental y con enfermedad orgánica cerebral pueden estar en riesgo específico. La experiencia ha indicado que los niños menores de 2 años están considerablemente en mayor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones antes mencionadas. Cuando divalproex sódico/valproato/ácido valproico se utiliza en este grupo de pacientes, se debe utilizar con extrema precaución y como monoterapia. Los beneficios de la terapia (control de las crisis epilépticas) se deben evaluar con respecto a los riesgos. Por encima de este grupo etario, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores. Signos sugestivos: la hepatotoxicidad seria o fatal puede estar precedida por síntomas no específicos tales como malestar general, debilidad, letargia, edema facial, anorexia y vómito. En los pacientes con epilepsia, puede también presentarse la pérdida del control de las crisis epilépticas. Los pacientes deben controlarse estrictamente con relación a la aparición de estos síntomas. Detección: deben realizarse exámenes de la función hepática antes de la terapia y a intervalos frecuentes de ahí en adelante, especialmente durante los primeros seis meses. Sin embargo, los médicos no deben apoyarse totalmente en la bioquímica sérica ya que estos exámenes podrían no presentar resultados anormales en todos los casos, sino que deben también considerar los resultados de una anamnesis médica cuidadosa provisional y el examen físico. El medicamento debe interrumpirse inmediatamente si se presenta disfunción hepática significativa, sospecha o aparición de la misma. En algunos casos, la disfunción hepática ha progresado a pesar de la interrupción del medicamento. Pacientes con sospecha o confirmación de enfermedad mitocondrial Se ha reportado falla hepática aguda inducida por valproato y muertes relacionadas con causas hepáticas en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados por mutaciones en el gen de la polimerasa γ (POLG) del ADN mitocondrial (por ejemplo, síndrome de AlpersHuttenlocher) a frecuencias mayores a las observadas sin estos síndromes. Se deben sospechar trastornos relacionados con POLG en pacientes con antecedentes familiares o síntomas que sugieran trastorno relacionado con POLG incluidos, entre otros, encefalopatía sin explicación, epilepsia refractaria (focal, mioclónica), estados epilépticos al momento de la presentación, retrasos en el desarrollo, regresión psicomotora, neuropatía sensoriomotora axonal, ataxia cerebral miopática, oftalmoplejía, o complicación de la migraña con aurea occipital. Se deben realizar ensayos de mutación de POLG de acuerdo con la práctica clínica vigente para la evaluación diagnóstica de dichos trastornos. En pacientes mayores de dos años de edad para los que se sospecha clínicamente tienen enfermedad mitocondrial hereditaria, divalproex sódico debe únicamente utilizarse después de que otros anticonvulsivos hayan fracasado. Este grupo de más edad de pacientes debe controlarse estrictamente durante el tratamiento de Ácido Valproico con relación al desarrollo de lesión hepática aguda con evaluaciones clínicas regulares y control con exámenes de la función hepática. Pancreatitis Se han reportado casos de pancreatitis potencialmente mortal tanto en niños como en adultos que están recibiendo Ácido Valproico. Algunos de los casos se han descrito como hemorrágicos con progresión rápida desde los síntomas iniciales hasta la muerte. Algunos casos han ocurrido rápidamente después de la utilización inicial, así como después de varios años de utilización. La tasa basada en los casos reportados supera la esperada en la población en general y existen casos en los que la pancreatitis recurrió después de la reexposición al valproato. Debe advertirse a los pacientes y sus cuidadores que el dolor abdominal, las náuseas, el vómito o la anorexia podrían ser síntomas de pancreatitis que requiere evaluación médica inmediata. Si se diagnostica pancreatitis, normalmente el valproato debe interrumpirse. El tratamiento alternativo de la condición médica subyacente debe iniciarse en la forma clínicamente indicada. Conducta e Ideas Suicidas Se ha reportado aumento en el riesgo de ideas o conductas suicidas en pacientes que están tomando MAE para alguna indicación. El aumento del riesgo de ideas o conductas suicidas con MAE se observó desde la primera semana de iniciada la farmacoterapia con MAE y persistió durante el periodo de tratamiento evaluado. El riesgo relativo de ideas o conductas suicidas fue mayor en los ensayos clínicos de epilepsia que en los ensayos clínicos para condiciones psiquiátricas y otras condiciones, pero las diferencias de riesgo absoluto fueron similares para la epilepsia y las indicaciones psiquiátricas. Los prescriptores de Ácido Valproico o cualquier otro MAE deben evaluar el riesgo de ideas o conductas suicidas con el riesgo de no tratar la enfermedad. La epilepsia y muchas otras enfermedades para los que los MAE se prescriben están por sí mismos asociados con morbilidad y un aumento del riesgo de ideas y conductas suicidas. Si las ideas y conductas suicidas aparecen durante el tratamiento, el prescriptor debe considerar si la aparición de estos síntomas en un determinado paciente puede estar relacionada con la enfermedad que se está tratando. Los pacientes (y cuidadores de los pacientes) deben ser informados de que los MAE aumentan el riesgo de ideas y conductas suicidas y se les debe recomendar que es necesario estar alerta con relación a la aparición o empeoramiento de signos o síntomas de depresión, cambios inusuales en el estado de ánimo o la conducta, o la aparición de ideas, conductas suicidas o pensamientos sobre autoinfligirse daño. Las conductas preocupantes deben reportarse inmediatamente al médico. Interacción con Antibióticos Carbapenémicos No se recomienda el uso concomitante de DCI y medicamentos carbapenémicos. Trombocitopenia – Niñas/Mujeres Adolescentes/Mujeres Fértiles/Mujeres Embarazadas: El Ácido Valproico tiene un alto potencial teratogénico y los niños expuestos en el útero a Ácido Valproico están en alto riesgo de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo. Divalproex sódico/Valproato / Ácido valproico está contraindicado en las siguientes situaciones: Tratamiento de la epilepsia • Durante el embarazo, se recomienda utilizarlo solamente si el médico considera que el medicamento es esencial para el control de la patología y donde otras alternativas terapéuticas son inefectivas o están contraindicadas (clasificación D). • En mujeres en edad fértil a menos que tomen las medidas de prevención del embarazo mencionadas a continuación y en las secciones 4.3 y 4.6. El médico tratante debe asegurarse de que: • Se evalúen las circunstancias específicas en cada caso, involucrando al paciente en la discusión para obtener su compromiso, se analicen las opciones terapéuticas asegurando su comprensión de los riesgos y las medidas necesarias para minimizarlos. • Se evalúe la posibilidad de embarazo para todas las pacientes. • El paciente ha entendido y reconocido los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos en el útero a Ácido Valproico. • La paciente comprende la necesidad de someterse a pruebas de embarazo antes del inicio del tratamiento y durante el tratamiento, según sea necesario. • Se asesore a la paciente sobre la anticoncepción y de que la paciente esté en capacidad de utilizar anticonceptivos efectivos (para detalles adicionales, consultar la subsección anticoncepción de este recuadro de advertencia) sin interrupción durante la duración del tratamiento con Ácido Valproico. • El paciente entiende la necesidad de un médico especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia para reevaluar regularmente el tratamiento. • La paciente entiende la necesidad de consultar a su médico tan pronto como planea un embarazo para garantizar una discusión oportuna y cambiar a opciones de tratamiento alternativas antes de la concepción y antes de que se interrumpa la anticoncepción. • El paciente comprende los peligros y las precauciones necesarias asociados con la utilización de Ácido Valproico y la necesidad de consultar urgentemente a su médico en caso de embarazo. • El paciente ha recibido la guía. Estas condiciones también conciernen a las mujeres que no son sexualmente activas a menos que el médico tratante considere que existen razones convincentes que indiquen que no existe riesgo de embarazo. Niñas • El médico tratante debe asegurarse de que los padres/cuidadores de las niñas comprendan la necesidad de contactar al especialista una vez que la niña que utiliza Ácido Valproico experimente la menarquia. El médico tratante debe asegurarse de que los padres/cuidadores de las niñas que han experimentado la menarquia reciban una amplia información sobre los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos en el útero a Ácido Valproico. En las pacientes que experimentaron la menarquia, el especialista prescriptor debe reevaluar anualmente la necesidad de Ácido Valproico y considerar opciones de tratamiento alternativas. Si Ácido Valproico es el único tratamiento adecuado, se debe analizar la necesidad de utilizar anticonceptivos efectivos y todas las demás medidas descritas en las secciones 4.3, 4.4 y 4.6. El especialista debe hacer todos los esfuerzos posibles para cambiar a las niñas a un tratamiento alternativo antes de que alcancen el potencial de fertilidad. Se debe descartar el embarazo antes de iniciar el tratamiento con Ácido Valproico. Anticoncepción Las mujeres en edad fértil que se les prescribió Ácido Valproico deben utilizar un método anticonceptivo efectivo, sin interrupción, durante todo el tratamiento con Ácido Valproico. A estas pacientes se les debe proporcionar amplia información sobre la prevención del embarazo y se les debe remitir a asesoría sobre planificación si

no están utilizando anticoncepción efectiva. Se debe utilizar al menos un método anticonceptivo efectivo (preferiblemente una forma independiente del usuario como un dispositivo intrauterino o un implante) o dos formas complementarias de anticoncepción, incluido un método de barrera. Deberán evaluarse las circunstancias específicas en cada caso y cuando se seleccione el método anticonceptivo se debe involucrar a la paciente en la discusión para lograr su compromiso y cumplimiento de las medidas seleccionadas. Incluso si la paciente tiene amenorrea deberá seguir todas las recomendaciones sobre anticoncepción efectiva. Revisiones anuales del tratamiento preferiblemente por un especialista El médico tratante debe revisar al menos anualmente si Ácido Valproico es el tratamiento más adecuado para el paciente. El médico tratante debe asegurarse de que el paciente ha comprendido y conoce los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos en el útero a Ácido Valproico. Planeación de embarazo Para la indicación de epilepsia, si una mujer está planeando quedar embarazada, un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia debe volver a evaluar la necesidad de 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 interrumpir la anticoncepción. Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir una asesoría adicional sobre los riesgos para el feto por la utilización de Ácido Valproico para apoyar su decisión informada con respecto a la planificación familiar. En caso de embarazo En caso de embarazo, la paciente debe comunicarse inmediatamente con un especialista/médico para reevaluación del tratamiento y consideración de opciones alternativas. Realice una evaluación de coagulación que incluya el recuento de plaquetas, el fibrinógeno y el tiempo de coagulación (tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT)) en la madre antes del parto El farmacéutico debe asegurarse de que: • Se recomiende a las pacientes no suspender la utilización de Ácido Valproico y que se comuniquen inmediatamente con un especialista en caso de que planeen un embarazo o sospechen estar embarazadas. Materiales educativos Para ayudar a los profesionales de la salud y a los pacientes a evitar la exposición durante el embarazo al Ácido Valproico, el titular de la autorización de comercialización ha proporcionado materiales educativos como una guía para el médico que refuerza las advertencias y proporciona orientación sobre la utilización de Ácido Valproico en mujeres en edad fértil y los detalles del programa de prevención del embarazo. Debe proporcionarse a todas las mujeres en edad fértil que utilicen Ácido Valproico una guía para pacientes. Recordatorio Visual sobre el empaque externo Con el fin de informar y recordar a los pacientes evitar la exposición a Ácido Valproico durante el embarazo, el Titular de la Autorización de Comercialización ha agregado un pictograma y una advertencia en el empaque exterior. Hiperamonemia Se ha reportado hiperamonemia asociada con la terapia con Ácido Valproico y puede estar presente a pesar de que los exámenes de la función hepática sean normales. En pacientes que desarrollan letargia no explicada y vómito o cambios en el estado mental, se debe considerar la encefalopatía hiperamonémica y la medición del nivel de amoníaco. La hiperamonemia debe también considerarse en pacientes que presenten hipotermia. Si el amoníaco aumenta, la terapia con Ácido Valproico debe interrumpirse. Deben realizarse las intervenciones apropiadas para el tratamiento de la hiperamonemia, y dichos pacientes deben someterse a investigación para trastornos del ciclo de la urea subyacentes. Las elevaciones asintomáticas del amoníaco son más frecuentes y, cuando están presentes, requieren el monitoreo estricto de los niveles plasmáticos de amoníaco. Si la elevación persiste, debe considerarse la interrupción de la terapia con Ácido Valproico. Trastornos del Ciclo de la Urea (TCU): la encefalopatía hiperamonémica, algunas veces fatal, se ha reportado después del inicio de la terapia con valproato en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, un grupo de anomalías genéticas poco frecuentes, específicamente deficiencia de la ornitina transcarbamilasa. Antes del inicio de la terapia con valproato, se debe considerar la evaluación para TCU en los siguientes pacientes: 1) los que tienen antecedentes de encefalopatía o coma inexplicable, encefalopatía asociada con carga de proteínas, encefalopatía relacionada con embarazo o posparto, retardo mental no explicado o antecedentes de elevación de amoníaco o glutamina en plasma; 2) que tienen vómito y letargia cíclicos, irritabilidad episódica extrema, ataxia, BUN bajo, evitación de proteínas; 3) con antecedentes familiares de TCU o antecedentes familiares de muertes infantiles inexplicadas, especialmente en hombres; 4) con otros signos o síntomas de TCU. Los pacientes que desarrollaron síntomas de encefalopatía hiperamonémica no explicada mientras estaban recibiendo terapia con valproato deben recibir tratamiento inmediato (incluida la interrupción de la terapia de valproato) y evaluarse con relación a trastornos del ciclo de la urea subyacentes (ver secciones 4.3 y 4.4- Hiperamonemia y Encefalopatía Asociada con la Utilización Concomitante de Topiramato). Hiperamonemia y Encefalopatía Asociada con la Utilización Concomitante de Topiramato Los síntomas clínicos de encefalopatía hiperamonémica a menudo incluyen alteraciones agudas en el nivel de conciencia y/o función cognitiva con letargia o vómito. La hipotermia puede ser también una manifestación de la hiperamonemia. En la mayoría de los casos, los síntomas y signos desaparecen con la interrupción de cualquiera de los medicamentos. Este evento adverso no se debe a una interacción farmacocinética. Se desconoce si la monoterapia con topiramato se asocia con hiperamonemia. Los pacientes con problemas congénitos del metabolismo o reducida actividad mitocondrial hepática pueden estar en mayor riesgo de hiperamonemia con o sin encefalopatía. Aunque no se ha estudiado, una interacción del topiramato y el ácido valproico puede exacerbar los defectos existentes o las deficiencias enmascaradas en personas susceptibles. Hipotermia La hipotermia definida como la caída no intencional en la temperatura interna del cuerpo a <35 °C (95 °F), se ha reportado asociada con la terapia con Ácido Valproico con y sin hiperamonemia. Esta reacción adversa puede también ocurrir en pacientes que utilizan topiramato concomitante con valproato después de iniciar el tratamiento con topiramato o después de aumentar la dosis diaria de topiramato. Se debe considerar la interrupción del valproato en pacientes que desarrollan hipotermia que puede manifestarse por una variedad de anomalías clínicas, incluida letargia, confusión, coma y alteraciones significativas en otros sistemas orgánicos mayores tales como los sistemas cardiovascular y respiratorio. El manejo clínico y la evaluación deben incluir exámenes de los niveles de amoníaco en sangre. Atrofia Cerebral Se han presentado informes poscomercialización de atrofia cerebral y cerebelosa reversible e irreversible temporalmente asociada con la utilización de productos de valproato; en algunos casos, los pacientes se recuperaron con secuelas permanentes. Las funciones motoras y cognitivas de los pacientes bajo tratamiento con valproato deben monitorearse rutinariamente y el medicamento debe interrumpirse en presencia de signos de sospecha o signos aparentes de atrofia cerebral. Se ha reportado también atrofia cerebral con varias formas de problemas neurológicos incluidos retrasos en el desarrollo y deterioro psicomotor en niños que fueron expuestos en útero a productos de valproato. Generalidades Exámenes de laboratorio: Debido a los informes de trombocitopenia, la inhibición de la fase secundaria de la agregación plaquetaria, y parámetros anormales de coagulación (por ejemplo, fibrinógeno bajo), se recomiendan recuentos de plaquetas y pruebas de coagulación antes del inicio de la terapia y a intervalos periódicos. Se recomienda controlar a los pacientes que estén recibiendo Ácido Valproico con relación al recuento de plaquetas y parámetros de coagulación antes de cirugías planeadas. La evidencia de hemorragia, hematomas u otros trastornos de la hemostasia/coagulación es una indicación para la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento. Como divalproex sódico/valproato sódico puede interactuar con medicamentos que provocan la inducción de enzimas administrados concurrentemente, se recomienda realizar determinaciones de las concentraciones plasmáticas de forma periódica de valproato y los medicamentos concomitantes durante el inicio de la terapia. Ácido Valproico se elimina parcialmente en la orina como cetometabolito que puede llevar a falsa interpretación de la prueba de cetona en orina. Existen informes de alteración de las pruebas de la función tiroidea asociada con valproato. Se desconoce la significancia clínica de esto. Recomendaciones: La presencia de hemorragia, hematomas u otros trastornos de la hemostasia/coagulación es una indicación para la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento. Como divalproex sódico/valproato sódico puede interactuar con medicamentos que provocan la inducción de enzimas administrados concurrentemente, se recomienda realizar determinaciones de las concentraciones plasmáticas de forma periódica de valproato y los medicamentos concomitantes durante el inicio de la terapia. Existen estudios in vitro que sugieren que el valproato estimula la replicación de los virus del VIH y CMV bajo algunas condiciones experimentales. La consecuencia clínica, si la hay, se desconoce. Adicionalmente, la relevancia de estos hallazgos in vitro es incierta para los pacientes que están recibiendo terapia antirretroviral máximamente supresora. No obstante, estos datos deben tenerse en cuenta cuando se interpretan los resultados de control regular de la carga viral en pacientes infectados con el VIH que están recibiendo valproato o cuando se realiza el seguimiento clínico de pacientes infectados con el CMV. Se debe advertir a los pacientes con deficiencia subyacente de carnitina palmitoiltransferasa (CPT) tipo II del aumento del riesgo de rabdomiólisis cuando se toma valproato. La frecuencia de los eventos adversos (específicamente la elevación de las enzimas hepáticas y la trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. El beneficio terapéutico con dosis mayores debe por tanto evaluarse con respecto a la posibilidad de aumento de la incidencia de efectos adversos. Parece prudente no utilizar valproato sódico en pacientes con traumatismo craneal agudo para profilaxis de las crisis epilépticas postraumáticas hasta que esté disponible información adicional. Reacciones Multiorgánicas de Hipersensibilidad La Reacción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS), también conocida como reacciones de hipersensibilidad multiorgánica, se ha reportado raramente en asociación temporal estrecha después del inicio de la terapia con valproato en adultos y pacientes pediátricos (mediana del tiempo hasta la detección: 21 días; rango: 1 a 40). Aunque existe un número limitado de reportes, muchos de estos casos resultaron en hospitalización y se ha reportado al menos una muerte. Los signos y síntomas de este trastorno fueron diversos; sin embargo, los pacientes típicamente, aunque no exclusivamente, presentaron fiebre y erupción asociada con el compromiso de otro sistema orgánico. Otras manifestaciones asociadas pueden incluir linfadenopatía, hepatitis, anomalías en las pruebas de la función hepática, anomalías hematológicas (por ejemplo, eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia), prurito, nefritis, oliguria, síndrome hepatorenal, artralgia y astenia. Debido a que la expresión del trastorno es variable, pueden presentarse síntomas y signos en otros sistemas orgánicos no mencionados aquí. Si se sospecha esta reacción, se debe interrumpir valproato e iniciarse un tratamiento alternativo. Aunque la existencia de sensibilidad cruzada con otros medicamentos que producen este síndrome no es clara, la experiencia entre medicamentos asociados con hipersensi-

bilidad multiorgánica podría indicar esta posibilidad. Información para las Pacientes Como Ácido Valproico se ha asociado con algunos tipos de defectos congénitos y riesgos para el desarrollo, se debe advertir a las mujeres en edad fértil sobre los riesgos asociados con la utilización de Ácido Valproico durante el embarazo. Uso Pediátrico La experiencia con valproato oral indica que los niños menores de dos años de edad están considerablemente en mayor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente los que presentan las condiciones antes mencionadas. Cuando Ácido Valproico inyectable se utiliza en este grupo de pacientes, debe tenerse extrema precaución y debe emplearse como monoterapia. Los beneficios de la terapia deben evaluarse con respecto a los riesgos. Por encima de los dos años de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores. En niños más jóvenes, especialmente los que están recibiendo medicamentos inductores de enzimas, requerirán dosis de mantenimiento mayores para obtener las concentraciones buscadas de ácido valproico totales y no unidas. La variabilidad en la fracción libre limita la utilidad clínica del control de las concentraciones totales de ácido valproico sérico. 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. En pacientes mayores de dos años de edad para los que se sospecha clínicamente tienen enfermedad mitocondrial hereditaria, Ácido Valproico debe únicamente utilizarse después de que otros anticonvulsivos hayan fracasado. Este grupo de más edad de pacientes debe controlarse estrictamente durante el tratamiento de Ácido Valproico con relación al desarrollo de lesión hepática aguda con evaluaciones clínicas regulares y control con exámenes de la función hepática. La toxicología básica y las manifestaciones patológicas del valproato sódico en ratas neonatas (4 días de edad) y jóvenes (14 días de edad) son similares a las observadas en ratas adultas jóvenes. Sin embargo, no se han reportado hallazgos adicionales, incluidas alteraciones renales en ratas jóvenes y alteraciones renales y displasia retiniana en ratas neonatales. Estos hallazgos ocurrieron en 240 mg/kg/día, una dosis aproximadamente equivalente a la dosis diaria máxima recomendada para los humanos en mg/m² y no se observaron a 90 mg/kg, o 40% de la dosis diaria máxima para los humanos en mg/m². Uso Geriátrico Ningún paciente mayor de 65 años de edad fue incluido en los ensayos clínicos prospectivos, doble ciegos de manía asociados con enfermedad bipolar. En un estudio de revisión de casos de 583 pacientes, 72 pacientes (12%) eran mayores de 65 años de edad. Un porcentaje mayor de pacientes mayores de 65 años de edad reportó lesión accidental, infección, dolor, somnolencia y temblor. La interrupción del valproato estuvo ocasionalmente asociada con los últimos dos eventos. No es claro si estos eventos indican riesgo adicional o si resultan de enfermedades médicas preexistentes y del uso de medicamentos concomitantes entre estos pacientes. Somnolencia en el adulto mayor: un estudio de pacientes adultos mayores con demencia reveló somnolencia relacionada con el medicamento e interrupción debido a somnolencia. La dosis inicial debe reducirse en estos pacientes y las reducciones o interrupción de la dosis debe considerarse en pacientes con excesiva somnolencia. En pacientes adultos mayores, la dosis debe aumentarse más lentamente y con control regular del consumo de líquidos y alimentos, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. La reducción o interrupción de la dosis de valproato debe considerarse en pacientes con disminución en el consumo de alimentos y líquidos y en pacientes con excesiva somnolencia. Agravamiento de las Convulsiones Como ocurre con otros medicamentos antiepilépticos, algunos pacientes pueden experimentar, en lugar de una mejora, un empeoramiento reversible de la frecuencia y gravedad de las convulsiones (incluido el estado epiléptico), o el inicio de nuevos tipos de convulsiones con valproato. En caso de agravamiento de las convulsiones, se debe aconsejar a los pacientes consultar a su médico inmediatamente. Información relacionada con los excipientes Depakene 250 mg, cápsulas blandas: Este medicamento contiene propilhidroxibenzoato E216 y metilhidroxibenzoato E218. Estos pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente tardías). Depakene 50 mg/mL jarabe: Este medicamento contiene 3 g de sacarosa por cada 5 mL de sacarosa en la dosis. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con diabetes mellitus. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sucrasaisomaltasa no deben tomar este medicamento. Puede ser dañino para los dientes. Este medicamento contiene propilhidroxibenzoato E216 y metilhidroxibenzoato E218. Estos pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente tardías). Este medicamento contiene solución de Sorbitol E420. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructuosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene amaranto E123. Éste puede causar reacciones alérgicas. Este producto contiene sorbitol. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deberán tomar este medicamento. Este medicamento contiene azúcar como excipiente, por lo que debe tenerse precaución en la administración a pacientes con alteración en el metabolismo de los carbohidratos, por ejemplo, diabetes mellitus.

DEPAKENE® CAPSULAS: INVIMA 2018M-04215-R4. Indicaciones: como monoterapia y como terapia coadyuvante en el tratamiento de pacientes con crisis parciales complejas, que ocurren aisladas o asociadas con otros tipos de crisis. Para uso como terapia única o coadyuvante en el tratamiento de crisis de ausencia simples y complejas y de forma complementaria en pacientes con crisis de múltiples tipos, que incluyen las crisis de ausencia. Contraindicaciones: Ácido Valproico no se debe administrar a pacientes con enfermedad hepática o disfunción hepática significativa. Ácido Valproico está contraindicado en pacientes con trastornos mitocondriales conocidos causados por mutaciones en la polimerasa γ del ADN mitocondrial (POLG; por ejemplo, síndrome de AlpersHuttenlocher) y en niños menores de dos años de edad de quienes se sospecha tienen el desorden relacionado con POLG. Ácido Valproico está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al medicamento. Ácido Valproico está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea. Ácido Valproico está contraindicado en las siguientes situaciones: Tratamiento de la epilepsia • Durante el embarazo, se recomienda utilizarlo solamente si el médico considera que el medicamento es esencial para el control de la patología y donde otras alternativas terapéuticas son inefectivas o están contraindicadas (clasificación D). • En mujeres en edad fértil a menos que tomen las medidas de prevención del embarazo mencionadas en las secciones 4.4 y 4.6. Ácido Valproico está contraindicado en pacientes con porfiria. 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales de Utilización Hepatotoxicidad/Disfunción hepática Condiciones de ocurrencia: la falla hepática que conlleva a mortalidad se ha presentado en pacientes que estaban recibiendo ácido valproico. Estos incidentes usualmente ocurrieron durante los primeros seis meses de tratamiento. Se debe tener precaución cuando se administren productos de divalproex sódico/valproato/ácido valproico a pacientes con antecedentes previos de enfermedad hepática. Los pacientes bajo tratamiento con múltiples anticonvulsivos, con trastornos metabólicos congénitos, con trastornos de crisis epilépticas graves acompañados con retardo mental y con enfermedad orgánica cerebral pueden estar en riesgo específico. La experiencia ha indicado que los niños menores de 2 años están considerablemente en mayor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones antes mencionadas. Cuando divalproex sódico/valproato/ácido valproico se utiliza en este grupo de pacientes, se debe utilizar con extrema precaución y como monoterapia. Los beneficios de la terapia (control de las crisis epilépticas) se deben evaluar con respecto a los riesgos. Por encima de este grupo etario, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores. Signos sugestivos: la hepatotoxicidad seria o fatal puede estar precedida por síntomas no específicos tales como malestar general, debilidad, letargia, edema facial, anorexia y vómito. En los pacientes con epilepsia, puede también presentarse la pérdida del control de las crisis epilépticas. Los pacientes deben controlarse estrictamente con relación a la aparición de estos síntomas. Detección: deben realizarse exámenes de la función hepática antes de la terapia y a intervalos frecuentes de ahí en adelante, especialmente durante los primeros seis meses. Sin embargo, los médicos no deben apoyarse totalmente en la bioquímica sérica ya que estos exámenes podrían no presentar resultados anormales en todos los casos, sino que deben también considerar los resultados de una anamnesis médica cuidadosa provisional y el examen físico. El medicamento debe interrumpirse inmediatamente si se presenta disfunción hepática significativa, sospecha o aparición de la misma. En algunos casos, la disfunción hepática ha progresado a pesar de la interrupción del medicamento. Pacientes con sospecha o confirmación de enfermedad mitocondrial Se ha reportado falla hepática aguda inducida por valproato y muertes relacionadas con causas hepáticas en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados por mutaciones en el gen de la polimerasa γ (POLG) del ADN mitocondrial (por ejemplo, síndrome de AlpersHuttenlocher) a frecuencias mayores a las observadas sin estos síndromes. Se deben sospechar trastornos relacionados con POLG en pacientes con antecedentes familiares o síntomas que sugieran trastorno relacionado con POLG incluidos, entre otros, encefalopatía sin explicación, epilepsia refractaria (focal, mioclónica), estados epilépticos al momento de la presentación, retrasos en el desarrollo, regresión psicomotora, neuropatía sensoriomotora axonal, ataxia cerebral miopática, oftalmoplejía, o complicación de la migraña con aurea occipital. Se deben realizar ensayos de mutación de POLG de acuerdo con la práctica clínica vigente para la evaluación diagnóstica de dichos trastornos. En pacientes mayores de dos años de edad para los que se sospecha clínicamente tienen enfermedad mitocondrial hereditaria, divalproex sódico debe únicamente utilizarse después de que otros anticonvulsivos hayan fracasado. Este grupo de más edad de pacientes debe controlarse estrictamente durante el tratamiento de Ácido Valproico con relación al desarrollo de lesión hepática aguda con evaluaciones clínicas regulares y control con exámenes de la función hepática. Pancreatitis Se han reportado casos de pancreatitis potencialmente mortal tanto en niños como en adultos que están recibiendo Ácido Valproico. Algunos de los casos se han descrito como hemorrágicos con progresión rápida desde los síntomas iniciales hasta la muerte. Algunos casos han ocurrido rápidamente después de la utilización inicial, así como después de varios años de utilización. La tasa basada en los casos reportados supera la esperada en la población en general y existen casos en los que la pancreatitis recurrió después de la reexposición al valproato. Debe advertirse a los pacientes y sus cuidadores que el dolor abdominal, las náuseas, el vómito o la anorexia podrían ser síntomas de pancreatitis que requiere evaluación médica inmediata. Si se diagnostica pancreatitis, normalmente el valproato debe interrumpirse. El tratamiento alternativo

de la condición médica subyacente debe iniciarse en la forma clínicamente indicada. Conducta e Ideas Suicidas Se ha reportado aumento en el riesgo de ideas o conductas suicidas en pacientes que están tomando MAE para alguna indicación. El aumento del riesgo de ideas o conductas suicidas con MAE se observó desde la primera semana de iniciada la farmacoterapia con MAE y persistió durante el periodo de tratamiento evaluado. El riesgo relativo de ideas o conductas suicidas fue mayor en los ensayos clínicos de epilepsia que en los ensayos clínicos para condiciones psiquiátricas y otras condiciones, pero las diferencias de riesgo absoluto fueron similares para la epilepsia y las indicaciones psiquiátricas. Los prescriptores de Ácido Valproico o cualquier otro MAE deben evaluar el riesgo de ideas o conductas suicidas con el riesgo de no tratar la enfermedad. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que los MAE se prescriben están por sí mismos asociados con morbilidad y un aumento del riesgo de ideas y conductas suicidas. Si las ideas y conductas suicidas aparecen durante el tratamiento, el prescriptor debe considerar si la aparición de estos síntomas en un determinado paciente puede estar relacionada con la enfermedad que se está tratando. Los pacientes (y cuidadores de los pacientes) deben ser informados de que los MAE aumentan el riesgo de ideas y conductas suicidas y se les debe recomendar que es necesario estar alerta con relación a la aparición o empeoramiento de signos o síntomas de depresión, cambios inusuales en el estado de ánimo o la conducta, o la aparición de ideas, conductas suicidas o pensamientos sobre autoinfligirse daño. Las conductas preocupantes deben reportarse inmediatamente al médico.

Interacción con Antibióticos Carbapenémicos No se recomienda el uso concomitante de DCI y medicamentos carbapenémicos.

Trombocitopenia – Niñas/Mujeres Adolescentes/Mujeres Fértiles/Mujeres Embarazadas: El Ácido Valproico tiene un alto potencial teratogénico y los niños expuestos en el útero a Ácido Valproico están en alto riesgo de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo. Divalproex sódico/Valproato / Ácido valproico está contraindicado en las siguientes situaciones: Tratamiento de la epilepsia • Durante el embarazo, se recomienda utilizarlo solamente si el médico considera que el medicamento es esencial para el control de la patología y donde otras alternativas terapéuticas son inefectivas o están contraindicadas (clasificación D). • En mujeres en edad fértil a menos que tomen las medidas de prevención del embarazo mencionadas a continuación y en las secciones 4.3 y 4.6. El médico tratante debe asegurarse de que: • Se evalúen las circunstancias específicas en cada caso, involucrando al paciente en la discusión para obtener su compromiso, se analicen las opciones terapéuticas asegurando su comprensión de los riesgos y las medidas necesarias para minimizarlos. • Se evalúe la posibilidad de embarazo para todas las pacientes. • El paciente ha entendido y reconocido los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos en el útero a Ácido Valproico. • La paciente comprende la necesidad de someterse a pruebas de embarazo antes del inicio del tratamiento y durante el tratamiento, según sea necesario. • Se asesore a la paciente sobre la anticoncepción y de que la paciente esté en capacidad de utilizar anticonceptivos efectivos (para detalles adicionales, consultar la subsección anticoncepción de este recuadro de advertencia) sin interrupción durante la duración del tratamiento con Ácido Valproico. • El paciente entiende la necesidad de un médico especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia para reevaluar regularmente el tratamiento. • La paciente entiende la necesidad de consultar a su médico tan pronto como planea un embarazo para garantizar una discusión oportuna y cambiar a opciones de tratamiento alternativas antes de la concepción y antes de que se interrumpa la anticoncepción. • El paciente comprende los peligros y las precauciones necesarias asociados con la utilización de Ácido Valproico y la necesidad de consultar urgentemente a su médico en caso de embarazo. • El paciente ha recibido la guía. Estas condiciones también conciernen a las mujeres que no son sexualmente activas a menos que el médico tratante considere que existen razones convincentes que indiquen que no existe riesgo de embarazo. Niñas • El médico tratante debe asegurarse de que los padres/cuidadores de las niñas comprendan la necesidad de contactar al especialista una vez que la niña que utiliza Ácido Valproico experimente la menarquia. El médico tratante debe asegurarse de que los padres/cuidadores de las niñas que han experimentado la menarquia reciban una amplia información sobre los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos en el útero a Ácido Valproico. En las pacientes que experimentaron la menarquia, el especialista prescriptor debe reevaluar anualmente la necesidad de Ácido Valproico y considerar opciones de tratamiento alternativas. Si Ácido Valproico es el único tratamiento adecuado, se debe analizar la necesidad de utilizar anticonceptivos efectivos y todas las demás medidas descritas en las secciones 4.3, 4.4 y 4.6. El especialista debe hacer todos los esfuerzos posibles para cambiar a las niñas a un tratamiento alternativo antes de que alcancen el potencial de fertilidad. Se debe descartar el embarazo antes de iniciar el tratamiento con Ácido Valproico.

Anticoncepción Las mujeres en edad fértil que se les prescribió Ácido Valproico deben utilizar un método anticonceptivo efectivo, sin interrupción, durante todo el tratamiento con Ácido Valproico. A estas pacientes se les debe proporcionar amplia información sobre la prevención del embarazo y se les debe remitir a asesoría sobre planificación si no están utilizando anticoncepción efectiva. Se debe utilizar al menos un método anticonceptivo efectivo (preferiblemente una forma independiente del usuario como un dispositivo intrauterino o un implante) o dos formas complementarias de anticoncepción, incluido un método de barrera. Deberán evaluarse las circunstancias específicas en cada caso y cuando se seleccione el método anticonceptivo se debe involucrar a la paciente en la discusión para lograr su compromiso y cumplimiento de las medidas seleccionadas. Incluso si la paciente tiene amenorrea deberá seguir todas las recomendaciones sobre anticoncepción efectiva. Revisiones anuales del tratamiento preferiblemente por un especialista El médico tratante debe revisar al menos anualmente si Ácido Valproico es el tratamiento más adecuado para el paciente. El médico tratante debe asegurarse de que el paciente ha comprendido y conoce los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos en el útero a Ácido Valproico.

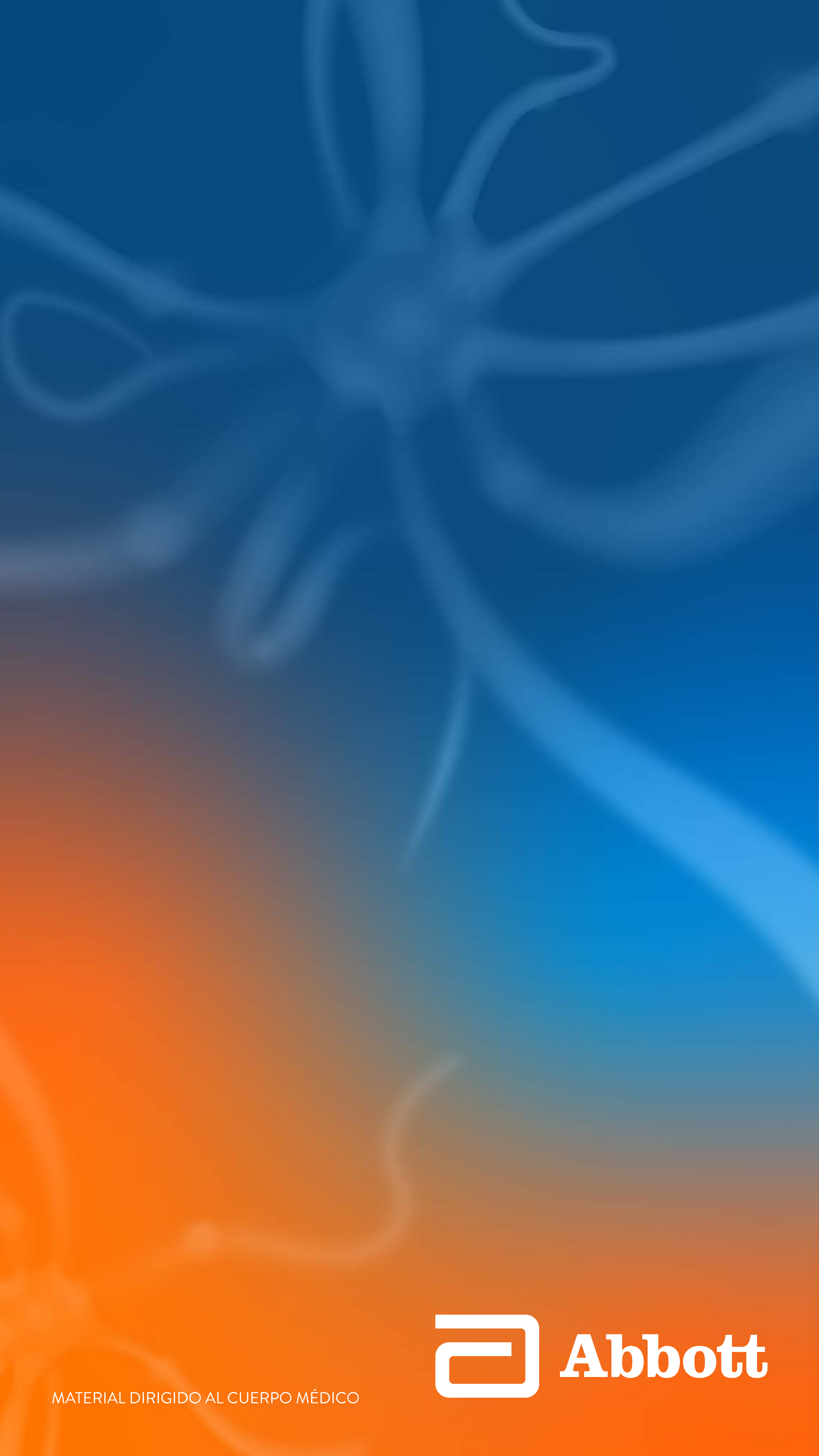
Planeación de embarazo Para la indicación de epilepsia, si una mujer está planeando quedar embarazada, un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia debe volver a evaluar la necesidad de Ácido Valproico y considerar opciones de tratamiento alternativas. Se debe hacer todo lo posible para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción y antes de interrumpir la anticoncepción. Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir una asesoría adicional sobre los riesgos para el feto por la utilización de Ácido Valproico para apoyar su decisión informada con respecto a la planificación familiar. En caso de embarazo En caso de embarazo, la paciente debe comunicarse inmediatamente con un especialista/médico para reevaluación del tratamiento y consideración de opciones alternativas. Realice una evaluación de coagulación que incluya el recuento de plaquetas, el fibrinógeno y el tiempo de coagulación (tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT)) en la madre antes del parto El farmacéutico debe asegurarse de que: • Se recomiende a las pacientes no suspender la utilización de Ácido Valproico y que se comuniquen inmediatamente con un especialista en caso de que planeen un embarazo o sospechen estar embarazadas. Materiales educativos Para ayudar a los profesionales de la salud y a los pacientes a evitar la exposición durante el embarazo al Ácido Valproico, el titular de la autorización de comercialización ha proporcionado materiales educativos como una guía para el médico que refuerza las advertencias y proporciona orientación sobre la utilización de Ácido Valproico en mujeres en edad fértil y los detalles del programa de prevención del embarazo. Debe proporcionarse a todas las mujeres en edad fértil que utilicen Ácido Valproico una guía para pacientes. Recordatorio Visual sobre el empaque externo Con el fin de informar y recordar a los pacientes evitar la exposición a Ácido Valproico durante el embarazo, el Titular de la Autorización de Comercialización ha agregado un pictograma y una advertencia en el empaque exterior.

Hiperamonemia Se ha reportado hiperamonemia asociada con la terapia con Ácido Valproico y puede estar presente a pesar de que los exámenes de la función hepática sean normales. En pacientes que desarrollan letargia no explicada y vómito o cambios en el estado mental, se debe considerar la encefalopatía hiperamonémica y la medición del nivel de amoníaco. La hiperamonemia debe también considerarse en pacientes que presenten hipotermia. Si el amoníaco aumenta, la terapia con Ácido Valproico debe interrumpirse. Deben realizarse las intervenciones apropiadas para el tratamiento de la hiperamonemia, y dichos pacientes deben someterse a investigación para trastornos del ciclo de la urea subyacentes. Las elevaciones asintomáticas del amoníaco son más frecuentes y, cuando están presentes, requieren el monitoreo estricto de los niveles plasmáticos de amoníaco. Si la elevación persiste, debe considerarse la interrupción de la terapia con Ácido Valproico.

Trastornos del Ciclo de la Urea (TCU): la encefalopatía hiperamonémica, algunas veces fatal, se ha reportado después del inicio de la terapia con valproato en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, un grupo de anomalías genéticas poco frecuentes, específicamente deficiencia de la ornitina transcarbamilasa. Antes del inicio de la terapia con valproato, se debe considerar la evaluación para TCU en los siguientes pacientes: 1) los que tienen antecedentes de encefalopatía o coma inexplicable, encefalopatía asociada con carga de proteínas, encefalopatía relacionada con embarazo o posparto, retardo mental no explicado o antecedentes de elevación de amoníaco o glutamina en plasma; 2) que tienen vómito y letargia cíclicos, irritabilidad episódica extrema, ataxia, BUN bajo, evitación de proteínas; 3) con antecedentes familiares de TCU o antecedentes familiares de muertes infantiles inexplicadas, especialmente en hombres; 4) con otros signos o síntomas de TCU. Los pacientes que desarrollaron síntomas de encefalopatía hiperamonémica no explicada mientras estaban recibiendo terapia con valproato deben recibir tratamiento inmediato (incluida la interrupción de la terapia de valproato) y evaluarse con relación a trastornos del ciclo de la urea subyacentes (ver secciones 4.3 y 4.4- Hiperamonemia y Encefalopatía Asociada con la Utilización Concomitante de Topiramato).

Hiperamonemia y Encefalopatía Asociada con la Utilización Concomitante de Topiramato Los síntomas clínicos de encefalopatía hiperamonémica a menudo incluyen alteraciones agudas en el nivel de conciencia y/o función cognitiva con letargia o vómito. La hipotermia puede ser también una manifestación de la hiperamonemia. En la mayoría de los casos, los síntomas y signos desaparecen con la interrupción de cualquiera de los medicamentos. Este evento adverso no se debe a una interacción farmacocinética. Se desconoce si la monoterapia con topiramato se asocia con hiperamonemia. Los pacientes con problemas congénitos del metabolismo o reducida actividad mitocondrial hepática pueden estar en mayor riesgo de hiperamonemia con o sin encefalopatía. Aunque no se ha estudiado, una interacción del topiramato y el ácido valproico puede exacerbar los defectos existentes o las deficiencias enmascaradas en personas

susceptibles. **Hipotermia** La hipotermia definida como la caída no intencional en la temperatura interna del cuerpo a $<35^{\circ}\text{C}$ (95°F), se ha reportado asociada con la terapia con Ácido Valproico con y sin hiperamonemia. Esta reacción adversa puede también ocurrir en pacientes que utilizan topiramato concomitante con valproato después de iniciar el tratamiento con topiramato o después de aumentar la dosis diaria de topiramato. Se debe considerar la interrupción del valproato en pacientes que desarrollan hipotermia que puede manifestarse por una variedad de anomalías clínicas, incluida letargia, confusión, coma y alteraciones significativas en otros sistemas orgánicos mayores tales como los sistemas cardiovascular y respiratorio. El manejo clínico y la evaluación deben incluir exámenes de los niveles de amoníaco en sangre. **Atrofia Cerebral** Se han presentado informes poscomercialización de atrofia cerebral y cerebelosa reversible e irreversible temporalmente asociada con la utilización de productos de valproato; en algunos casos, los pacientes se recuperaron con secuelas permanentes. Las funciones motoras y cognitivas de los pacientes bajo tratamiento con valproato deben monitorearse rutinariamente y el medicamento debe interrumpirse en presencia de signos de sospecha o signos aparentes de atrofia cerebral. Se ha reportado también atrofia cerebral con varias formas de problemas neurológicos incluidos retrasos en el desarrollo y deterioro psicomotor en niños que fueron expuestos en útero a productos de valproato. **Generalidades Exámenes de laboratorio:** Debido a los informes de trombocitopenia, la inhibición de la fase secundaria de la agregación plaquetaria, y parámetros anormales de coagulación (por ejemplo, fibrinógeno bajo), se recomiendan recuentos de plaquetas y pruebas de coagulación antes del inicio de la terapia y a intervalos periódicos. Se recomienda controlar a los pacientes que estén recibiendo Ácido Valproico con relación al recuento de plaquetas y parámetros de coagulación antes de cirugías planeadas. La evidencia de hemorragia, hematomas u otros trastornos de la hemostasia/coagulación es una indicación para la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento. Como divalproex sódico/valproato sódico puede interactuar con medicamentos que provocan la inducción de enzimas administrados concurrentemente, se recomienda realizar determinaciones de las concentraciones plasmáticas de forma periódica de valproato y los medicamentos concomitantes durante el inicio de la terapia. Ácido Valproico se elimina parcialmente en la orina como cetometabolito que puede llevar a falsa interpretación de la prueba de cetona en orina. Existen informes de alteración de las pruebas de la función tiroidea asociada con valproato. Se desconoce la significancia clínica de esto. **Recomendaciones:** La presencia de hemorragia, hematomas u otros trastornos de la hemostasia/coagulación es una indicación para la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento. Como divalproex sódico/valproato sódico puede interactuar con medicamentos que provocan la inducción de enzimas administrados concurrentemente, se recomienda realizar determinaciones de las concentraciones plasmáticas de forma periódica de valproato y los medicamentos concomitantes durante el inicio de la terapia. Existen estudios in vitro que sugieren que el valproato estimula la replicación de los virus del VIH y CMV bajo algunas condiciones experimentales. La consecuencia clínica, si la hay, se desconoce. Adicionalmente, la relevancia de estos hallazgos in vitro es incierta para los pacientes que están recibiendo terapia antirretroviral máximamente supresora. No obstante, estos datos deben tenerse en cuenta cuando se interpretan los resultados de control regular de la carga viral en pacientes infectados con el VIH que están recibiendo valproato o cuando se realiza el seguimiento clínico de pacientes infectados con el CMV. Se debe advertir a los pacientes con deficiencia subyacente de carnitina palmitoiltransferasa (CPT) tipo II del aumento del riesgo de rhabdomiólisis cuando se toma valproato. La frecuencia de los eventos adversos (específicamente la elevación de las enzimas hepáticas y la trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. El beneficio terapéutico con dosis mayores debe por tanto evaluarse con respecto a la posibilidad de aumento de la incidencia de efectos adversos. Parece prudente no utilizar valproato sódico en pacientes con traumatismo craneal agudo para profilaxis de las crisis epilépticas postraumáticas hasta que esté disponible información adicional. **Reacciones Multiorgánicas de Hipersensibilidad La Reacción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS),** también conocida como reacciones de hipersensibilidad multiorgánica, se ha reportado raramente en asociación temporal estrecha después del inicio de la terapia con valproato en adultos y pacientes pediátricos (mediana del tiempo hasta la detección: 21 días; rango: 1 a 40). Aunque existe un número limitado de reportes, muchos de estos casos resultaron en hospitalización y se ha reportado al menos una muerte. Los signos y síntomas de este trastorno fueron diversos; sin embargo, los pacientes típicamente, aunque no exclusivamente, presentaron fiebre y erupción asociada con el compromiso de otro sistema orgánico. Otras manifestaciones asociadas pueden incluir linfadenopatía, hepatitis, anomalías en las pruebas de la función hepática, anomalías hematológicas (por ejemplo, eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia), prurito, nefritis, oliguria, síndrome hepatorenal, artralgia y astenia. Debido a que la expresión del trastorno es variable, pueden presentarse síntomas y signos en otros sistemas orgánicos no mencionados aquí. Si se sospecha esta reacción, se debe interrumpir valproato e iniciarse un tratamiento alternativo. Aunque la existencia de sensibilidad cruzada con otros medicamentos que producen este síndrome no es clara, la experiencia entre medicamentos asociados con hipersensibilidad multiorgánica podría indicar esta posibilidad. **Información para las Pacientes** Como Ácido Valproico se ha asociado con algunos tipos de defectos congénitos y riesgos para el desarrollo, se debe advertir a las mujeres en edad fértil sobre los riesgos asociados con la utilización de Ácido Valproico durante el embarazo. **Uso Pediátrico** La experiencia con valproato oral indica que los niños menores de dos años de edad están considerablemente en mayor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente los que presentan las condiciones antes mencionadas. Cuando Ácido Valproico inyectable se utiliza en este grupo de pacientes, debe tenerse extrema precaución y debe emplearse como monoterapia. Los beneficios de la terapia deben evaluarse con respecto a los riesgos. Por encima de los dos años de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores. En niños más jóvenes, especialmente los que están recibiendo medicamentos inductores de enzimas, requerirán dosis de mantenimiento mayores para obtener las concentraciones buscadas de ácido valproico totales y no unidas. La variabilidad en la fracción libre limita la utilidad clínica del control de las concentraciones totales de ácido valproico sérico. 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. En pacientes mayores de dos años de edad para los que se sospecha clínicamente tienen enfermedad mitocondrial hereditaria, Ácido Valproico debe únicamente utilizarse después de que otros anticonvulsivos hayan fracasado. Este grupo de más edad de pacientes debe controlarse estrictamente durante el tratamiento de Ácido Valproico con relación al desarrollo de lesión hepática aguda con evaluaciones clínicas regulares y control con exámenes de la función hepática. La toxicología básica y las manifestaciones patológicas del valproato sódico en ratas neonatas (4 días de edad) y jóvenes (14 días de edad) son similares a las observadas en ratas adultas jóvenes. Sin embargo, no se han reportado hallazgos adicionales, incluidas alteraciones renales en ratas jóvenes y alteraciones renales y displasia retiniana en ratas neonatales. Estos hallazgos ocurrieron en 240 mg/kg/día, una dosis aproximadamente equivalente a la dosis diaria máxima recomendada para los humanos en mg/m² y no se observaron a 90 mg/kg, o 40% de la dosis diaria máxima para los humanos en mg/m². **Uso Geriátrico** Ningún paciente mayor de 65 años de edad fue incluido en los ensayos clínicos prospectivos, doble ciegos de manía asociados con enfermedad bipolar. En un estudio de revisión de casos de 583 pacientes, 72 pacientes (12%) eran mayores de 65 años de edad. Un porcentaje mayor de pacientes mayores de 65 años de edad reportó lesión accidental, infección, dolor, somnolencia y temblor. La interrupción del valproato estuvo ocasionalmente asociada con los últimos dos eventos. No es claro si estos eventos indican riesgo adicional o si resultan de enfermedades médicas preexistentes y del uso de medicamentos concomitantes entre estos pacientes. **Somnolencia en el adulto mayor:** un estudio de pacientes adultos mayores con demencia reveló somnolencia relacionada con el medicamento e interrupción debido a somnolencia. La dosis inicial debe reducirse en estos pacientes y las reducciones o interrupción de la dosis debe considerarse en pacientes con excesiva somnolencia. En pacientes adultos mayores, la dosis debe aumentarse más lentamente y con control regular del consumo de líquidos y alimentos, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. La reducción o interrupción de la dosis de valproato debe considerarse en pacientes con disminución en el consumo de alimentos y líquidos y en pacientes con excesiva somnolencia. **Agravamiento de las Convulsiones** Como ocurre con otros medicamentos antiepilépticos, algunos pacientes pueden experimentar, en lugar de una mejora, un empeoramiento reversible de la frecuencia y gravedad de las convulsiones (incluido el estado epiléptico), o el inicio de nuevos tipos de convulsiones con valproato. En caso de agravamiento de las convulsiones, se debe aconsejar a los pacientes consultar a su médico inmediatamente. **Información relacionada con los excipientes Depakene 250 mg, cápsulas blandas:** Este medicamento contiene propilhidroxibenzoato E216 y metilhidroxibenzoato E218. Estos pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente tardías). **Depakene 50 mg/mL jarabe:** Este medicamento contiene 3 g de sacarosa por cada 5 mL de sacarosa en la dosis. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con diabetes mellitus. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sucrasaisomaltasa no deben tomar este medicamento. Puede ser dañino para los dientes. Este medicamento contiene propilhidroxibenzoato E216 y metilhidroxibenzoato E218. Estos pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente tardías). Este medicamento contiene solución de Sorbitol E420. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructuosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene amaranto E123. Éste puede causar reacciones alérgicas. Este producto contiene sorbitol. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deberán tomar este medicamento. Este medicamento contiene azúcar como excipiente, por lo que debe tenerse precaución en la administración a pacientes con alteración en el metabolismo de los carbohidratos, por ejemplo, diabetes mellitus.



MATERIAL DIRIGIDO AL CUERPO MÉDICO