

Nº Ref.:MT1079311/18

GZR/KFM/shl

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 9118/19

Santiago, 26 de abril de 2019

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Leonardo Lucchini Servetto, Responsable Técnico y D. Richard York Nevares, Representante Legal de Laboratorios Andrómaco S.A., ingresada bajo la referencia Nº MT1079311, de fecha de 24 de octubre de 2018, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional para el producto farmacéutico **ÁCIDO VALPROICO COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg**, Registro Sanitario Nº F-15806/16;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 24 de octubre de 2018, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional para el registro sanitario Nº F-15806/16 del producto farmacéutico **ÁCIDO VALPROICO COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg**.

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2018102458528115, emitido por Tesorería General de la República con fecha 24 de octubre de 2018.

TERCERO: que, cualquier modificación de posología debe ser solicitada formalmente a través de modificación de aspectos terapéuticos, adjuntando los antecedentes clínicos pertinentes, previo pago del arancel correspondiente.

CUARTO: que, cualquier modificación a las condiciones de almacenamiento debe ser solicitada formalmente a través de modificación de período de eficacia, acompañado de los estudios de estabilidad correspondientes y pagando el arancel asignado.

QUINTO: que, en virtud de la Resolución Exenta Nº 6465/01 y Nº 2667/16, de este Instituto, se hace necesario incorporar en el texto del Folleto de Información al Profesional la información contenida en el documento.

SEXTO: que, la evaluación se realizó de acuerdo a lo autorizado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y Agencia Australiana del Medicamento (TGA) para este producto farmacéutico.

SÉPTIMO: que, en resguardo del adecuado uso del producto por parte del profesional, no resulta conveniente eliminar del folleto de información al profesional menciones correspondientes a interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción; reacciones adversas y propiedades farmacológicas de este producto farmacéutico; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010 del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 56 de 11 de enero de 2019 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- **AUTORIZÁSE** el texto de folleto de información al profesional para el producto farmacéutico **ÁCIDO VALPROICO COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg**, registro sanitario Nº F-15806/16, concedido a Laboratorios Andrómaco S.A., el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

2.- DÉJASE ESTABLECIDO que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210° del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

3.- DÉJASE ESTABLECIDO que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE

JEFA (S) SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

Q.F. ANDREA PANDO SEISDEDOS
JEFA (S) SUBDEPARTAMENTO DE AUTORIZACIONES Y REGISTRO SANITARIO
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN
INTERESADO
ARCHIVO ANAMED



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ÁCIDO VALPROICO COMRPIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

ACIDO VALPROICO
COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CUBA
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
OFICINA MODIFICACIONES

29 ABR 2019

Nº Ref.: MT1079311/18

Nº Registro: F-15806/16

Firma Profesional: [Firma]

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ÁCIDO VALPROICO COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ácido valproico comprimidos con recubrimiento entérico 250 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido con recubrimiento entérico contiene:

Valproato de magnesio 270 mg
(Equivalente a 250 mg de Ácido Valproico)

Excipientes: ~~Lactosa monohidrato, almidón, glicolato de sodio, povidona, lactosa spray dried monohidrato, celulosa microcristalina, crospovidona, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio vegetal, laurilsulfato de sodio, talco, recubrimiento copolimérico del ácido metacrílico / metacrilato tipo A, copolímero del ácido metacrílico tipo B, macrogol, hipromelosa, dióxido de titanio, polisorbato 80, óxido de hierro amarillo, e.s.~~ De acuerdo a la última fórmula autorizada en el Registro Sanitario.

CLASIFICACIÓN FARMACOLÓGICA Y/O TERAPÉUTICA

Anticonvulsivo, Antiepiléptico

DESCRIPCIÓN

La epilepsia es un síndrome que se caracteriza por bruscas alteraciones pasajeras de la función cerebral que producen síntomas motores, sensitivos, autonómicos o psíquicos, frecuentemente acompañados de pérdida del conocimiento.

Las formas de epilepsia son variadas y su clasificación es compleja. Sin embargo, desde el punto de vista farmacológico y terapéutico la descripción queda reducida a tres formas principales:

- el gran mal, (crisis tónico clónicas generalizadas)
- el pequeño mal, (ausencias)
- y la epilepsia psicomotora (automatismo)

Las cuales pueden coexistir indistintamente en un mismo paciente.

Se sabe que la epilepsia se debe a descargas neuronales exageradas en las cuales hay una disminución importante del GABA, ácido gama-amino butírico, principal neuro-inhibidor del sistema nervioso central.

Independientemente de la etiología de la epilepsia, los niveles endógenos de GABA se encuentran disminuidos.

De la amplia gama de sustancias utilizadas para el tratamiento de este trastorno destaca el ácido valproico, derivado dipropilacético que difiere químicamente de los anticomiciales clásicos por no tener un núcleo anticonvulsivante tipo ureido, común de barbitúricos y de fenitoína, responsables de la depresión del S.N.C.

El ácido valproico, administrado oralmente como tal o en su forma de sal magnésica, es considerado un antiepiléptico mayor, con amplio espectro de acción tanto en crisis generalizadas como parciales.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ÁCIDO VALPROICO COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg

Su acción abarca no sólo los fenómenos paroxísticos sino también los trastornos del carácter y comportamiento.

Se ha demostrado que el fármaco ejerce un efecto farmacológico directo en relación con su concentración en el plasma y en el cerebro, inhibiendo la descarga neuronal y en ocasiones potenciando las acciones inhibitorias del GABA sobre esa descarga.

Sin embargo, la teoría más ampliamente aceptada en cuanto a su mecanismo de acción es que el ácido valproico refuerza el efecto inhibitorio del GABA en el cerebro a través de un aumento de la síntesis o una disminución de la degradación de este neurotransmisor por disminución de la transaminasa del ácido gama aminobutírico, alterando con ello el proceso de metabolización del mismo y un aumento en su concentración cerebral.

La experiencia clínica ha demostrado que el ácido valproico es adecuado tanto en la monoterapia de ausencias simples, terapéutica asociada con otras formas de pequeño mal, así como en el tratamiento suplementario con otros agentes antiepilépticos.

Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad:

Estudios del ácido valproico en células bacterianas y de mamíferos, no han mostrado evidencia de un potencial mutagénico del fármaco.

3. FORMA FARMACÉUTICA
comprimido con recubrimiento entérico 250 mg

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Este medicamento está indicado para ser usado, solo o asociado, en el tratamiento de las convulsiones de ausencia simples (Petit Mal) y en las crisis de ausencia complejas. ~~También está indicado como terapia adjunta en pacientes con múltiples tipos de convulsiones, incluyendo las crisis de ausencia.~~ También es usado en el tratamiento de epilepsias tónico-clónicas.

4.2 Posología y forma de administración

Este medicamento se administra por vía oral.

~~Se debe ajustar la dosis diaria según la edad y el peso corporal; si bien también se debe tener en cuenta la amplia variabilidad individual de la sensibilidad a Ácido valproico.~~

~~La administración es por vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros sin masticar ni triturar con ayuda de un poco de agua en 1 ó 2 tomas, preferentemente en el curso de las comidas. La solución oral se puede tomar en medio vaso de agua azucarada o no, pero nunca con bebidas carbonatadas, y preferentemente durante el curso de las comidas (ver sección 4.4).~~

~~Debido a que no se ha establecido una correlación satisfactoria entre la dosis diaria, la concentración sérica y el efecto terapéutico, por lo que la dosis óptima debe determinarse básicamente con arreglo a la respuesta clínica. Cuando no se consigue un control suficiente de las crisis o se sospecha la presencia de efectos adversos, además de la monitorización clínica puede considerarse la determinación de las~~

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ÁCIDO VALPROICO COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg

~~concentraciones plasmáticas de ácido valproico. El rango de eficacia comunicado fluctúa habitualmente entre 50 – 125 µg/ml (300 – 752 µmol/l).~~

~~La posología media/día a administrar de Ácido valproico recomendada es:~~

Anticonvulsivante:

Adultos:

Monoterapia: Inicialmente 5-15 mg/kg/día dividida o como dosis única, incrementando 5-10 mg/kg/día a intervalos semanales según necesidad y tolerancia.

Politerapia: Inicialmente, 10-30 mg/kg/día, incrementando 5-10 mg/kg/día a intervalos semanales según necesidad y tolerancia.

Los pacientes geriátricos pueden requerir dosis más bajas. Los individuos que toman medicamentos que provocan inducción enzimática a nivel hepático, pueden requerir una mayor dosis, dependiendo de la concentración plasmática.

Dosis máxima recomendada: 60 mg/kg/día.

Ante la necesidad de usar el medicamento en mujeres embarazadas o que deseen quedar embarazadas, se debe usar la menor dosis diaria total possible, la que se recomienda repartir en al menos 3 tomas al día.

Niños:

Anticonvulsivante: Niños de 1 a 12 años de edad.

Monoterapia: Inicialmente, 15-45 mg/kg/día divididas o como dosis única, incrementando 5-10 mg/kg/día a intervalos semanales según necesidad y tolerancia.

Politerapia: 30 – 100 mg/kg/día.

Dosis máxima 60 mg/kg/día divididos cada 6-8 horas.

~~Dosis superiores a las indicadas son necesarias muy rara vez. En ese caso, se deben repartir en 3 tomas diarias y reforzar la vigilancia clínica del paciente.~~

~~Las dosis de mantenimiento proporcionalmente más altas en niños y adolescentes se deben a que en estos pacientes, los valores de aclaramiento del Ácido valproico son más altos.~~

~~En pacientes con insuficiencia renal debe tenerse en cuenta la elevación del ácido valproico libre en plasma y reducir la dosis adecuadamente.~~

~~Para la instauración del tratamiento con Ácido valproico en un paciente no sometido a ningún otro tratamiento antiepiléptico, la obtención de la dosis total diaria deberá efectuarse en etapas sucesivas, incrementando la dosis inicial cada 4 a 7 días hasta alcanzar la posología óptima.~~

~~Si se trata de un paciente en tratamiento con otros antiepilépticos, introducir progresivamente Ácido valproico durante 2 a 8 semanas, disminuyendo al mismo tiempo en 1/3 ó 1/4 parte la dosis del antiepiléptico en uso, sobre todo cuando se trata de fenobarbital o fenitoína (ver sección 4.5).~~

~~Las modificaciones de las dosis se realizan cada 4 a 7 días.~~

~~Niñas y mujeres en edad fértil~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ÁCIDO VALPROICO COMRPIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg

~~Ácido valproico se debe iniciar y supervisar por un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia. Ácido valproico no se debe utilizar en niñas, ni en mujeres en edad fértil, a menos que otros tratamientos no sean efectivos o tolerados.~~

~~Ácido valproico se prescribe y dispensa de acuerdo al Plan de Prevención de Embarazos con Ácido valproico (ver secciones 4.3 y 4.4).~~

~~Ácido valproico se debe prescribir preferiblemente como monoterapia y a la menor dosis efectiva, si fuera posible como formulaciones de liberación prolongada. La dosis diaria debe ser dividida en al menos dos dosis individuales (ver sección 4.6).~~

~~En niños~~

~~En niños menores de 11 años se considera más apropiada la administración del medicamento Ácido valproico 375 mg/ml solución oral.~~

4.3 Contraindicaciones

Ácido valproico está contraindicado en las siguientes situaciones:

- Hipersensibilidad o alergia a Ácido valproico ~~sódico~~ o a alguno de los excipientes.
- En el embarazo, a menos que no exista otro tratamiento alternativo adecuado (ver secciones 4.4 y 4.6).
- ~~En mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazos (ver secciones 4.4 y 4.6).~~
- Hepatitis aguda.
- Hepatitis crónica.
- Antecedentes personales o familiares de hepatitis grave, especialmente la relacionada con fármacos.
- Porfiria hepática.
- Hepatopatía previa o actual y/o disfunción actual grave de hígado o páncreas.
- Trastornos del metabolismo de aminoácidos ramificados y del ciclo de la urea.
- Pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea (ver sección 4.4).
- El Ácido valproico está contraindicado en pacientes con trastornos mitocondriales conocidos provocados por mutaciones en el gen nuclear que codifica la enzima mitocondrial polimerasa gamma (POLG), p. ej., el síndrome de Alpers-Huttenlocher, y en niños menores de 2 años de edad en los que se sospecha que padecen un trastorno relacionado con la POLG (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Embarazo:

Este producto no debe utilizarse en niñas, mujeres adolescentes, mujeres en edad fértil y mujeres embarazadas, a menos que los tratamientos alternativos no sean eficaces o no se toleren, porque el potencial teratogénico y el riesgo de desarrollar trastornos del desarrollo en niños expuestos a ácido valproico en el útero son altos.

El beneficio y riesgo del tratamiento se deben reconsiderar cuidadosamente con regularidad, en la pubertad y durante la vida fértil de la mujer; así también, debe replantearse la necesidad del medicamento cuando una mujer en tratamiento con ácido valproico planea un embarazo o si se queda embarazada.

Riesgo de exposición a ácido valproico durante el embarazo:

Tanto la monoterapia con ácido valproico como la politerapia que lo incluye, están asociadas a un desenlace anormal del embarazo. Los datos disponibles sugieren que, la politerapia

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ÁCIDO VALPROICO COMRPIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg

antiepiléptica que incluya ácido valproico está asociada con un riesgo mayor de malformaciones congénitas que la monoterapia con ácido valproico.

Malformaciones congénitas:

Los datos de un meta-análisis (que incluye registros y estudios cohorte) han mostrado que el 10,73% de los niños de madres epilépticas expuestas a ácido valproico en monoterapia durante el embarazo sufrieron malformaciones congénitas (95% CI: 8,16 – 13,29). Este riesgo de malformaciones es más elevado que el que presenta la población sana, para la que el riesgo es del 2 – 3 %. El riesgo es dosis dependiente, pero no se ha podido establecer el umbral de dosis por debajo del cual no existe un incremento en el riesgo.

Los datos disponibles muestran un aumento de la incidencia de malformaciones menores y mayores. Los tipos de malformación más frecuentes incluyen defectos del tubo neural, dismorfismo facial, labio leporino y paladar hendido, craneoestenosis, defectos cardíacos, defectos urogenitales y renales, defectos en las extremidades (que incluye aplasia bilateral del radio), y anomalías múltiples que implican a varios sistemas del organismo.

Trastornos del desarrollo:

Los datos han mostrado que la exposición al ácido valproico en el útero puede tener efectos adversos sobre el desarrollo físico y mental de los niños expuestos. El riesgo parece ser dosis dependiente, pero en base a los datos disponibles, no se puede establecer el umbral de dosis por debajo del cual no existe riesgo. El periodo gestacional exacto de riesgo para estos efectos no está claro y no se puede excluir la posibilidad de riesgo durante todo el embarazo.

Los estudios en niños en edad preescolar expuestos a ácido valproico en el útero muestran que hasta el 30-40% de ellos experimentan retrasos en el desarrollo temprano como hablar y caminar más tarde, menor capacidad intelectual, pobre habilidad en el lenguaje (expresivo y comprensivo) y problemas de memoria.

El coeficiente intelectual (CI) medido en niños en edad escolar (6 años) con antecedentes de exposición a ácido valproico en el útero fue una media de 7-10 puntos menor que los niños expuestos a otros antiepilépticos. Aunque no se puede excluir la influencia de factores de confusión, existe evidencia en niños expuestos a ácido valproico de que el riesgo de insuficiencia intelectual podría ser independiente del CI materno.

Los datos disponibles muestran que los niños expuestos a ácido valproico en el útero tienen un riesgo mayor de trastornos del espectro autista (aproximadamente tres veces) y autismo infantil (aproximadamente cinco veces) comparados con la población general estudiada.

Datos limitados sugieren que los niños expuestos a ácido valproico en el útero pueden tener más posibilidades de desarrollar síntomas de déficit de atención/trastornos de hiperactividad (TDAH).

Niñas, mujeres adolescentes y mujeres en edad fértil:

El prescriptor se debe asegurar de que la paciente entiende:

- La naturaleza y magnitud de los riesgos de la exposición al ácido valproico durante el embarazo, en particular los riesgos teratogénicos y los riesgos de trastornos del Desarrollo
- La necesidad de utilizar un método anticonceptivo eficaz.
- La necesidad de una revisión regular del tratamiento
- La necesidad de consultar precozmente a su médico si está pensando quedarse embarazada o si existe la posibilidad de embarazo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ÁCIDO VALPROICO COMRPIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg

- Nunca suspender el medicamento por decisión unilateral, aún cuando se entere de que ha quedado embarazada; lo que debe hacer es acudir a su médico e informarle.
- Para prevenir crisis mayores, ácido valproico no debe ser discontinuado abruptamente, ya que esto puede precipitar un estado epiléptico que resulte en hipoxia que amenace la vida de la madre y del feto.

En mujeres que planean quedarse embarazadas, se deben hacer todos los esfuerzos para cambiar a un tratamiento alternativo adecuado antes de la concepción, si fuera posible. El tratamiento con ácido valproico únicamente se debe continuar después de una reevaluación de los beneficios y riesgos del tratamiento para la paciente por un médico con experiencia en el manejo de la epilepsia o el trastorno bipolar, según sea el motivo de indicación. No debe considerarse como una opción de tratamiento para condiciones que no estén asociadas con daño permanente o muerte (ej. Migraña).

Si una mujer quiere planear un embarazo:

- Durante el embarazo, las convulsiones tónico clónicas maternas y el status epilepticus con hipoxia pueden dar lugar a un riesgo concreto de muerte para la madre y el feto.
- En mujeres que planean quedarse embarazadas o que están embarazadas, se debe reevaluar el tratamiento con ácido valproico.
- En mujeres que planean quedarse embarazadas se deben realizar todos los esfuerzos para pasar a un tratamiento alternativo adecuado antes de la concepción, si fuera posible.
- No se debe interrumpir el tratamiento con ácido valproico sin una reevaluación de los beneficios y riesgos del tratamiento con ácido valproico para la paciente por un médico con experiencia en el manejo de la epilepsia o el trastorno bipolar. Si en base a una evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios, se continúa el tratamiento con ácido valproico durante el embarazo, se recomienda:

- Utilizar la mínima dosis eficaz de ácido valproico y dividir la dosis diaria en varias dosis pequeñas para tomarlas a lo largo del día. El uso de formulaciones de liberación prolongada es preferible a otras formulaciones para evitar picos altos de concentraciones plasmáticas. Suplementos de ácido fólico antes del embarazo pueden disminuir el riesgo de defectos del tubo neural comunes a todos los embarazos, sin embargo, la evidencia disponible no sugiere que prevenga los defectos al nacimiento o las malformaciones debidas a la exposición a ácido valproico. No se conoce si el riesgo de los defectos en el tubo neural o la disminución en el coeficiente intelectual de los hijos de mujeres que reciben ácido valproico se reduce por la administración de suplementación con ácido fólico, sin embargo, la suplementación dietaria con ácido fólico antes de la concepción y durante el embarazo debe ser recomendada rutinariamente a las pacientes que deban utilizar ácido valproico.
- Es necesario establecer una monitorización prenatal especializada para detectar la posible aparición de defectos del tubo neural u otras malformaciones.

Riesgo del neonato:

- Se han notificado casos muy raros de síndrome hemorrágico en neonatos de madres que han tomado ácido valproico durante el embarazo. Este síndrome hemorrágico está relacionado con trombocitopenia, hipofibrinogenemia y/o disminución de otros factores de coagulación. También se ha notificado afibrinogenia, que puede ser mortal. Sin embargo, este síndrome se debe distinguir del descenso de los factores dependientes de vitamina K inducidos por fenobarbital e inductores enzimáticos. Por lo tanto, en neonatos, se debe analizar el recuento de plaquetas, el nivel de fibrinógeno en plasma, las pruebas de coagulación y los factores de coagulación.
- Se han notificado casos de hipoglucemia en neonatos de madres que han tomado ácido valproico durante el tercer trimestre del embarazo.
- Se han notificado casos de hipotiroidismo en neonatos de madres que han tomado ácido valproico durante el embarazo.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ÁCIDO VALPROICO COMRPIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg

- Puede aparecer un síndrome de retirada (como agitación, irritabilidad, hiperexcitabilidad, nerviosismo, hipercinesia, trastornos de la tonicidad, temblor, convulsiones y trastornos de la alimentación) en neonatos cuyas madres han tomado ácido valproico durante el último trimestre del embarazo.

Prevención de Embarazos

Acido Valproico tiene un alto potencial teratógico y los niños expuestos en el útero a ácido valproico tienen un riesgo alto de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo (ver sección 4.6).

Acido Valproico ~~está contraindicado~~ **no debe usarse** en las siguientes situaciones:

- ~~en el embarazo, a menos que no exista otro tratamiento alternativo adecuado (ver secciones 4.3 y 4.6);~~
- en mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las condiciones de prevención de embarazos **otros tratamientos son ineficaces o no son tolerados** (ver secciones 4.3 y 4.6).

El prescriptor se debe asegurar que:

- Se deben evaluar las circunstancias individuales en cada caso, involucrar al paciente en la discusión, garantizar su compromiso, discutir las alternativas terapéuticas y asegurar el entendimiento de los riesgos y las medidas necesarias para minimizar estos.
- La posibilidad de embarazo se debe valorar en todas las pacientes.
- La paciente ha entendido y conoce los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluyendo la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos a Acido valproico en el útero.
- La paciente entiende que necesita realizarse un test de embarazo antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento, si fuera necesario.
- La paciente recibe consejo sobre anticoncepción y que la paciente es capaz de cumplir con la necesidad de utilizar un método anticonceptivo eficaz, sin interrupción durante todo el tratamiento con Acido valproico.
- La paciente entiende la necesidad de una revisión regular (al menos anualmente) del tratamiento por un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia.
- La paciente entiende la necesidad de consultar con su médico, tan pronto como esté planeando un embarazo, para asegurar una discusión a tiempo y discutir el cambio a otras posibles alternativas de tratamiento, antes de la concepción y antes de que se interrumpa el tratamiento anticonceptivo.
- La paciente entiende la necesidad urgente de consultar con su médico en caso de embarazo.
- La paciente ha reconocido que entiende los riesgos y precauciones necesarias asociadas al uso de Acido valproico ~~(Consentimiento informado de seguimiento Anual del Conocimiento del Riesgo).~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ÁCIDO VALPROICO COMRPIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg

Estas condiciones también afectan a mujeres no activas sexualmente en la actualidad, a menos que el prescriptor considere que existen razones convincentes que indican que no hay riesgo de embarazo.

Niñas

- Los prescriptores se deben asegurar que los padres/cuidadores de las niñas entienden la necesidad de contactar con un especialista cuando la niña en tratamiento con Acido valproico tenga la menarquía.
- El prescriptor se debe asegurar que se les ha facilitado a los padres/cuidadores de las niñas que han tenido la menarquía, información completa sobre los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluyendo la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos a Acido valproico en el útero.
- Las pacientes que tuvieron la menarquía, el especialista prescriptor debe reevaluar la terapia con Acido valproico anualmente y considerar las posibles alternativas de tratamiento. Si Acido valproico es el único tratamiento apropiado, se debe tratar la necesidad de utilizar un método anticonceptivo eficaz y las demás condiciones de la prevención de embarazos. El especialista debe hacer todos los esfuerzos posibles para cambiar a las niñas a un tratamiento alternativo antes de llegar a la edad adulta.

Test de embarazo

Se debe excluir el embarazo antes de empezar el tratamiento con ácido valproico. El tratamiento con ácido valproico no se debe iniciar en mujeres en edad fértil sin un resultado negativo en el test de embarazo (test de embarazo en plasma), confirmado por un profesional sanitario, para descartar el uso involuntario durante el embarazo.

Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil a las que se les prescriba Acido valproico deben usar métodos anticonceptivos efectivos, sin interrupción, durante toda la duración del tratamiento con Acido valproico. A estas pacientes se les debe proporcionar información completa sobre la prevención del embarazo y se les debe aconsejar sobre anticoncepción, si no están usando métodos anticonceptivos efectivos. Se debe utilizar al menos un método anticonceptivo eficaz (preferiblemente una forma independiente del usuario, como un dispositivo intrauterino o un implante) o dos formas complementarias de anticoncepción, que incluya un método de barrera.

Se deben evaluar las circunstancias individuales en cada caso, al elegir el método anticonceptivo se debe involucrar a la paciente en la discusión, para garantizar su compromiso y el cumplimiento con las medidas elegidas. Incluso si tiene amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre anticoncepción eficaz.

Revisiones anuales del tratamiento por un especialista

El especialista debe revisar al menos una vez al año si Acido valproico es el tratamiento más apropiado para la paciente. ~~El especialista debe analizar el consentimiento informado Anual del Conocimiento del Riesgo, al inicio y durante cada revisión anual, y asegurarse de que la paciente haya entendido su contenido.~~

Planificación del embarazo

Para la indicación de epilepsia, si una mujer planea quedarse embarazada, un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia debe volver a evaluar el tratamiento con Acido valproico y considerar las posibles alternativas de tratamiento. Se deben hacer todos los esfuerzos posibles para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción y antes de que se interrumpa la anticoncepción (ver sección 4.6). Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir asesoramiento

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ÁCIDO VALPROICO COMRPIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg

adicional sobre los riesgos del Ácido valproico sobre el feto para apoyar a su toma de decisiones informada con respecto a la planificación familiar.

En caso de embarazo

Si una mujer en tratamiento con Ácido valproico se queda embarazada, debe ser referida inmediatamente a un especialista para volver a evaluar el tratamiento con Ácido valproico y considerar las opciones alternativas. Las pacientes con un embarazo expuesto a Ácido valproico y sus parejas deben ser derivados a un especialista con experiencia en **medicina prenatal** ~~teratología~~ para la evaluación y el asesoramiento del embarazo expuesto (ver sección 4.6).

~~El farmacéutico/médico prescriptor se debe asegurar que~~

- ~~• La Tarjeta para el Paciente se proporciona con cada dispensación de Ácido valproico y que las pacientes entienden su contenido.~~
- ~~• Se aconseja a las pacientes que no interrumpan el tratamiento con Ácido valproico y que contacten inmediatamente con un especialista en caso de embarazo planificado o sospecha de embarazo.~~

Material Informativo de Seguridad

~~Para ayudar a los profesionales sanitarios y pacientes a evitar la exposición a ácido valproico durante el embarazo, el Titular de la Autorización de Comercialización ha facilitado Material Informativo de Seguridad (Paquete de seguridad) para reforzar las advertencias y proporcionar orientación sobre el uso de ácido valproico en mujeres en edad fértil y los detalles de la prevención de embarazos. Se debe proporcionar una Guía educativa a los médicos y una tarjeta para el paciente a todas las mujeres en edad fértil que se encuentren en tratamiento con ácido valproico. Se debe utilizar un consentimiento informado Anual del Conocimiento del Riesgo al inicio del tratamiento y durante cada revisión anual del tratamiento con ácido valproico por parte del especialista.~~

Por lo tanto:

No debe administrarse ácido valproico a niñas, mujeres con capacidad de gestación, o a mujeres embarazadas, a menos que otras terapias para el tratamiento de la epilepsia o los episodios maniacos asociados al trastorno bipolar no hayan sido toleradas o hayan resultado ineficaces.

Las mujeres con capacidad de gestación bajo tratamiento con ácido valproico, deben utilizar algún método anticonceptivo eficaz durante todo el tiempo que dure el tratamiento y se les explicará detalladamente los riesgos que correrá el feto en caso de embarazo.

Se deberá informar a las mujeres bajo tratamiento, que en caso de embarazo no deben suspender la medicación sin consultar previamente a su médico. Si una mujer queda embarazada mientras está tomando ácido valproico, se realizará una evaluación de los factores riesgo/beneficio, considerando otras alternativas terapéuticas. Si finalmente se decide continuar con el tratamiento:

- Se iniciará tempranamente la monitorización prenatal para así vigilar el desarrollo del feto expuesto prenatalmente a ácido valproico y establecer precozmente las medidas más adecuadas a cada caso.

Pacientes en los que se sospecha o que presentan enfermedad mitocondrial

El Ácido valproico puede desencadenar o empeorar los signos clínicos de enfermedades mitocondriales subyacentes causadas por mutaciones del ADN mitocondrial, así como del gen nuclear que codifica la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ÁCIDO VALPROICO COMRPIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg

POLG. En particular, se han notificado con mayor frecuencia insuficiencia hepática aguda y muerte por causas hepáticas inducidas por Acido valproico en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados por mutaciones en el gen que codifica la enzima mitocondrial polimerasa gamma (POLG), p. ej., el síndrome de Alpers-Huttenlocher.

Se debe sospechar la existencia de trastornos relacionados con la POLG en pacientes con antecedentes familiares o síntomas que indiquen un trastorno relacionado con la POLG, incluidos, pero no limitados a estos, encefalopatía idiopática, epilepsia refractaria (focal, mioclónica), estatus epiléptico como cuadro clínico inicial, retrasos en el desarrollo, regresión psicomotora, neuropatía sensitivomotora axonal, miopatía, ataxia cerebelosa, oftalmoplejía o migraña complicada con aura occipital. Deben realizarse pruebas de mutaciones de la POLG de acuerdo con la práctica clínica actual para la evaluación diagnóstica de dichos trastornos (ver sección 4.3).

Agravamiento de las convulsiones

Como con otros medicamentos antiepilépticos, algunos pacientes pueden experimentar en lugar de una mejora, un empeoramiento reversible de la frecuencia y gravedad de las convulsiones (incluyendo status epilepticus), o el inicio de nuevos tipos de convulsiones con Acido valproico. En caso de agravamiento de las convulsiones, los pacientes deben ser advertidos de que consulten inmediatamente con su médico (ver sección 4.8).

Disfunción hepática

Advertencias.

Se han descrito lesiones hepáticas, en raras ocasiones letales, en pacientes tratados con este fármaco.

En la gran mayoría de los casos, estas alteraciones hepáticas han sido observadas durante los 6 primeros meses de tratamiento, con una frecuencia máxima entre la segunda y la duodécima semana y, generalmente, en el curso de politerapia antiepiléptica.

Los lactantes y niños menores de 3 años, que presentan una epilepsia severa y sobre todo una epilepsia asociada a lesiones cerebrales, retraso psíquico y/o una enfermedad metabólica o degenerativa de origen genético, son los más susceptibles a este riesgo. A partir de los 3 años, la incidencia de aparición disminuye de forma significativa, decreciendo progresivamente con la edad.

El diagnóstico precoz se fundamenta en la clínica. En particular, debe tenerse en cuenta, sobre todo en pacientes de riesgo, dos tipos de manifestaciones que pueden preceder a la ictericia:

Por un lado, síntomas inespecíficos, generalmente de aparición súbita, tales como astenia, anorexia, abatimiento, somnolencia, acompañados ocasionalmente de vómitos de repetición y de algías abdominales.

Por otra parte, reaparición de las crisis epilépticas.

Es conveniente informar al paciente, o a su familia si se trata de un niño, que la aparición de este cuadro clínico debe ser motivo de consulta médica inmediata.

Esta debe incluir, aparte del examen clínico, la práctica de un control biológico de las funciones hepáticas.

Durante los 6 primeros meses de tratamiento, debe practicarse, periódicamente, una vigilancia de las funciones hepáticas.

De entre los exámenes clásicos, los test que reflejan la síntesis proteica, fundamentalmente la tasa de protrombina, son los más específicos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ÁCIDO VALPROICO COMRPIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg

La confirmación de una tasa de protrombina anormalmente baja, sobre todo si se acompaña de otras anomalías biológicas (disminución significativa del fibrinógeno y de los factores de coagulación, aumento de la bilirrubina, elevación de las transaminasas) (ver también Precauciones), debe conducir a detener el tratamiento con ácido valproico, así como por prudencia, en el caso de que sean coprescritos, los derivados salicílicos, dado que utilizan la misma vía metabólica.

La utilización de valproato en un paciente que presenta un lupus eritematoso diseminado deberá valorarse en función del balance beneficio- riesgo, dado que, muy excepcionalmente, se han reportado manifestaciones inmunológicas con ácido valproico.

A título de precaución y en caso de que sean administrados concomitantemente, los salicilatos deben ser suspendidos, dado que utilizan la misma vía metabólica.

Condiciones de aparición

~~En casos poco frecuentes se ha comunicado Daño hepático severo y/o insuficiencia hepática grave, se produjo en pacientes cuyo tratamiento incluyó ácido valproico, que en ocasiones causó con desenlace mortal. La experiencia con la epilepsia indica que los pacientes con riesgo máximo, especialmente en casos de son aquellos en politerapia anticonvulsivante, son lactantes y niños menores de 3 años de edad con trastornos convulsivos graves, sobre todo aquellos con lesión cerebral, retraso mental y/o patología metabólica o degenerativa congénita. A partir de los 3 años de edad, la incidencia de aparición se reduce significativamente y declina progresivamente con la edad. En la mayoría de los casos, este tipo de insuficiencia hepática aparece en el curso de los 6 primeros meses de tratamiento, con una frecuencia máxima entre la segunda y duodécima semana.~~

Síntomas

~~Los síntomas clínicos son esenciales para establecer el diagnóstico precoz. En particular deben ser tomados en consideración los procesos siguientes, que pueden preceder a la ictericia, sobre todo en pacientes de riesgo (ver anteriormente: "Condiciones de aparición"):~~

- ~~• Síntomas inespecíficos, habitualmente de inicio súbito, como astenia, anorexia, letargia y somnolencia que, en ocasiones, se asocian a vómitos repetidos y dolor abdominal.~~
- ~~• En pacientes con epilepsia, recidiva de convulsiones.~~

~~Los pacientes (o sus familiares en caso de niños) deben ser informados de la necesidad de notificar inmediatamente a un médico cualquiera de estos signos que experimenten. Deben realizarse de inmediato exámenes, incluyendo la exploración clínica y la evaluación biológica de la función hepática.~~

Detección

~~La función hepática debe ser evaluada antes de empezar el tratamiento, monitorizándola luego periódicamente, durante los 6 primeros meses del mismo. Entre los exámenes habituales los más significativos son las pruebas que reflejan la síntesis de las proteínas, especialmente como la tasa de protrombina, fibrinógeno sérico y niveles de albúmina.~~

~~La confirmación de una tasa de protrombina anormalmente baja, sobre todo asociada a otras anomalías biológicas (reducción significativa del fibrinógeno y de los factores de coagulación; incremento del nivel de bilirrubina y elevación de las transaminasas) exige la suspensión del tratamiento con Ácido valproico.~~

Precauciones.

Practicar un control biológico de las funciones hepáticas antes de iniciar el tratamiento y una vigilancia periódica durante los 6 primeros meses, fundamentalmente en los pacientes de riesgo (ver Advertencias).

Debe destacarse que, como en la mayoría de antiepilépticos, puede observarse, particularmente al inicio del tratamiento, un incremento aislado y transitorio de las transaminasas, en ausencia de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ÁCIDO VALPROICO COMRPIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg

manifestaciones clínicas. En este caso, se aconseja practicar un balance más completo (en particular de la tasa de protrombina), reconsiderar eventualmente la posología y reiterar los controles en función de la evolución de los parámetros.

En los niños menores de 3 años, se aconseja utilizar ácido valproico únicamente en monoterapia, después de haber evaluado el interés terapéutico en relación al riesgo de hepatopatía en los pacientes de esta edad.

En caso de síndrome doloroso abdominal agudo se recomienda, antes de todo gesto quirúrgico, determinar la amilasemia, ya que excepcionalmente se ha descrito algún caso de pancreatitis. Han sido notificados casos de pancreatitis, algunos de ellos con desenlace fatal. En caso de aparición de signos y/o síntomas sugestivos de pancreatitis, se deberá suspender inmediatamente el tratamiento.

En la insuficiencia renal, es conveniente tener en cuenta la posibilidad de un aumento de concentraciones séricas libres de ácido valproico, debiendo disminuir, en consecuencia, la posología.

Se recomienda la realización de un examen hematológico (recuento y fórmula incluyendo plaquetas, tiempo de sangría y balance de coagulación con dosificación del factor VIII), previamente al tratamiento, así como ante una intervención quirúrgica y en caso de hematomas o hemorragias espontáneas.

Durante el tratamiento, los pacientes no deberán ingerir alcohol. Si se asocia el ácido valproico con éste o con otros depresores del SNC, deberá tenerse precaución en el caso de conducir automóviles o manejar maquinaria peligrosa.

Pancreatitis

En muy raras ocasiones se han comunicado pancreatitis graves cuyo desenlace puede ser mortal. Este es un riesgo que afecta especialmente a los niños pequeños, pero disminuye a medida que aumenta la edad. Serían también factores de riesgo las crisis graves, el deterioro neurológico y el tratamiento anticonvulsivo. Los pacientes que experimenten dolor abdominal agudo deben ser sometidos rápidamente a una exploración clínica. En caso de pancreatitis debe suspenderse la administración de Ácido valproico. La insuficiencia hepática con pancreatitis aumenta el riesgo de desenlace mortal.

Las pruebas de función hepática deben realizarse antes del tratamiento (ver sección 4.3) y periódicamente durante los 6 primeros meses, especialmente en pacientes de riesgo (ver sección 4.4).

Los pacientes que experimenten dolor abdominal agudo deben ser sometidos rápidamente a una exploración clínica y determinación de amilasemia. En caso de pancreatitis debe suspenderse la administración de Ácido valproico.

Pruebas de función hepática

Al igual que con la mayoría de fármacos antiepilépticos, puede detectarse un incremento leve de los enzimas hepáticos, sobre todo al comienzo del tratamiento; se trata de un fenómeno transitorio y aislado que no se acompaña de ningún signo clínico. En estos pacientes se recomienda la realización de determinaciones biológicas más extensas (incluido tasa de protrombina); cuando proceda puede considerarse un ajuste de la dosis y las pruebas deben repetirse siempre que sea necesario.

~~Cuando se prescriba Ácido valproico se recomienda administrarlo en monoterapia en niños menores de 3 años; sin embargo, debe sopesarse el beneficio potencial de Ácido valproico frente al riesgo de insuficiencia hepática o pancreatitis en estos pacientes antes de iniciar el tratamiento (ver sección 4.4).~~

Debe evitarse el uso concomitante de salicilatos en niños menores de 3 años a causa del riesgo de toxicidad hepática.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ÁCIDO VALPROICO COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg

Pruebas hematológicas

Se recomienda la realización de pruebas hematológicas (hemograma completo, incluyendo recuento de plaquetas, tiempo de sangría y pruebas de coagulación) antes del inicio del tratamiento o antes de una intervención quirúrgica y en casos de hematomas o hemorragias espontáneos (ver sección 4.8.).

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal puede ser necesario reducir la dosificación. Dado que la monitorización de las concentraciones plasmáticas puede ser equívoca, la dosis debe ajustarse con arreglo a la supervisión clínica (ver sección 5.2).

Pacientes con lupus eritematoso sistémico

Aunque durante la administración de Ácido valproico sólo en casos excepcionales se han detectado trastornos inmunitarios, debe sopesarse el beneficio potencial de Ácido valproico frente al riesgo potencial en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

Trastornos del ciclo de la urea

Cuando se sospeche una deficiencia enzimática del ciclo de la urea deben realizarse exámenes metabólicos antes del tratamiento por el riesgo de hiperamonemia con el uso de Ácido valproico (ver sección 4.3).

Aumento de peso

Los pacientes deberán ser advertidos de la posibilidad de ganar peso al inicio del tratamiento, por tanto, deberán adoptarse medidas apropiadas para minimizar este riesgo (ver sección 4.8).

Déficit de carnitina palmitoiltransferasa tipo II

Los pacientes con déficit subyacente de carnitina palmitoiltransferasa tipo II deben ser advertidos del mayor riesgo de rhabdomiólisis cuando toman Ácido valproico.

Alcohol

Durante el tratamiento los pacientes no deberán ingerir alcohol.

Ideación y comportamiento suicida

Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicida en pacientes en tratamiento con fármacos antiepilépticos para varias indicaciones. ~~Un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo con fármacos antiepilépticos también mostró un pequeño incremento del riesgo de sufrir ideación y comportamiento suicida.~~ No se conoce el mecanismo de este riesgo y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento de riesgo para el ácido valproico.

Por lo tanto, debe vigilarse en los pacientes la aparición de signos de ideación y comportamiento suicida, y se debe valorar el tratamiento adecuado. Se debe avisar tanto a los pacientes como a los cuidadores de los pacientes, acerca de la necesidad de buscar asistencia médica en caso de que aparezcan signos de ideación o comportamiento suicida.

Carbapenems

No se recomienda el uso simultáneo de ácido valproico/Ácido valproico sódico y antibióticos del grupo de los carbapenems (ver sección 4.5).

Población pediátrica**4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ÁCIDO VALPROICO COMRPIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg

El ácido valproico tiene interacciones farmacológicas con diversos medicamentos, principalmente con otros antiepilépticos.

Alcohol: el ácido valproico puede potenciar la actividad depresora del alcohol sobre el SNC.

Ácido acetilsalicílico, carbamazepina, dicumarol: la administración conjunta de ácido valproico con fármacos que poseen un alto grado de enlace proteico tales como ácido acetilsalicílico, carbamazepina y dicumarol, puede resultar en una alteración de los niveles plasmáticos del fármaco.

Neurolépticos, inhibidores de la MAO, antidepresivos y benzodiacepinas

Ácido valproico puede potenciar el efecto de otros psicotrópicos, como neurolépticos, inhibidores de la MAO, antidepresivos y benzodiacepinas; por tanto, se recomienda vigilancia clínica y ajustar la dosificación siempre que proceda.

Litio

Ácido valproico no tiene efecto sobre los niveles séricos de litio.

Barbitúricos: se ha informado un aumento en los niveles séricos de fenobarbital que condicionan depresión severa del SNC. En todos los pacientes que reciben una terapia conjunta con barbitúricos deben ser evaluados los niveles plasmáticos del barbitúrico y de acuerdo a los resultados disminuir la dosis de éste.

Fenobarbital

Ácido valproico incrementa las concentraciones plasmáticas de fenobarbital (a través de la inhibición del catabolismo hepático), con posible aparición de sedación grave, sobre todo en niños. En consecuencia, se recomienda ejercer una vigilancia clínica durante los 15 primeros días del tratamiento de combinación, reducir inmediatamente la dosis de fenobarbital si apareciera sedación, y determinar las concentraciones plasmáticas de fenobarbital siempre que proceda.

Primidona

La primidona es metabolizada a un barbiturato y por lo tanto, puede ocurrir una interacción similar o idéntica a la descrita.

Ácido valproico aumenta las concentraciones plasmáticas de primidona con intensificación de sus efectos adversos (como sedación); estos síntomas desaparecen en el tratamiento a largo plazo. Se recomienda vigilancia clínica, sobre todo al comienzo del tratamiento de combinación, reducir inmediatamente la dosis de primidona si apareciera sedación, y determinar las concentraciones plasmáticas de primidona siempre que proceda.

Clonazepam: el uso concomitante de ácido valproico y clonazepam puede producir un estado de ausencia.

Difenilhidantoínas (fenitoína): Puede ocurrir aumento o disminución en los niveles séricos de difenilhidantoína en pacientes que toman ácido valproico.

Ácido valproico reduce la concentración plasmática total de fenitoína. Por otra parte, incrementa la forma libre de fenitoína con posibles síntomas de sobredosificación (ácido valproico desplaza a la fenitoína de sus lugares de unión a las proteínas plasmáticas y reduce su catabolismo hepático). Por tanto, se recomienda vigilancia clínica y, cuando se determinen las concentraciones plasmáticas de fenitoína conviene evaluar la forma libre.

Carbamazepina

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ÁCIDO VALPROICO COMRPIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg

Se ha descrito que la administración conjunta de Ácido valproico y carbamazepina causa toxicidad clínica, el ácido valproico puede incrementar los niveles de carbamazepina hasta un nivel tóxico a pesar de que el nivel de carbamazepina se mantenga dentro del rango terapéutico. Se recomienda vigilancia clínica sobre todo al comienzo del tratamiento de combinación y ajustar la dosificación cuando proceda.

Lamotrigina

Ácido valproico reduce el metabolismo de lamotrigina e incrementa la vida media de lamotrigina casi dos veces. Esta interacción puede dar lugar a un incremento de la toxicidad de lamotrigina, en particular rash cutáneo grave. Por lo tanto, se recomienda monitorización clínica y ajustar la dosis (reducir la dosis de lamotrigina) cuando proceda.

Zidovudina

El Ácido valproico puede incrementar la concentración plasmática de zidovudina dando lugar a un aumento de la toxicidad de este fármaco.

Nimodipino

En pacientes tratados concomitantemente con Ácido valproico ~~sódico~~ y nimodipino, la exposición a nimodipino puede incrementarse un 50% **por inhibición metabólica**. Por lo tanto, la dosis de nimodipino se debe disminuir en caso de hipotensión

Etosuximida

El Ácido valproico ~~sódico~~ incrementa la concentración de etosuximida en plasma, con el consiguiente riesgo de efectos adversos. Si se combinan ambos medicamentos se recomienda un control de los niveles plasmáticos de etosuximida.

Felbamato

El ácido valproico puede disminuir hasta un 16% el aclaramiento medio del felbamato. **También se ven afectados el metabolismo y la unión a proteínas plasmáticas de otras sustancias como la codeína.**

Olanzapina

El ácido valproico puede disminuir las concentraciones plasmáticas de la olanzapina.

Rufinamida

El ácido valproico puede dar lugar a un incremento en los niveles plasmáticos de rufinamida. Este incremento es dependiente de la concentración de ácido valproico. Debe tenerse precaución particularmente en niños ya que este efecto es mayor en esta población.

Propofol

El ácido valproico puede incrementar los niveles en sangre de propofol. Cuando se administra conjuntamente con Ácido valproico, debe considerarse una reducción de propofol. También se ven afectados el metabolismo y la unión a proteínas plasmáticas de otras sustancias como la codeína.

Efectos de otros fármacos sobre Ácido valproico

Los antiepilépticos con efecto inductor de enzimas (*fenitoína, fenobarbital y carbamazepina*) reducen las concentraciones séricas de ácido valproico y, por lo tanto, reducen su efecto. El uso concomitante con otros medicamentos inductores puede incrementar el riesgo de toxicidad hepática e hiperamonemia. En caso de tratamiento de combinación las dosis deben ajustarse en función de la respuesta clínica y de los niveles plasmáticos obtenidos.

Los niveles de metabolitos de ácido valproico pueden verse incrementados en caso de uso concomitante con fenitoína o fenobarbital. Por lo tanto, los pacientes tratados con estos dos medicamentos deben ser monitorizados cuidadosamente debido a la posible aparición de signos y síntomas de hiperamonemia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ÁCIDO VALPROICO COMRPIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg

La combinación de felbamato y Acido valproico disminuye el aclaramiento de ácido valproico de un 22% a 50% y consecuentemente incrementa las concentraciones plasmáticas de ácido valproico. Por ello deben monitorizarse los niveles de Acido valproico.

Mefloquina

La mefloquina incrementa el metabolismo del ácido valproico y posee un efecto convulsivo; por tanto, la administración concomitante puede producir convulsiones epilépticas.

Fármacos que afectan la coagulación: ya que el fármaco puede afectar los tiempos de coagulación, debe administrarse con precaución a pacientes que están recibiendo otros fármacos que afectan la coagulación, como el ácido acetilsalicílico o warfarina.

Anticoagulantes factor dependiente de la vitamina K

El uso concomitante de Acido valproico ~~sódico~~ y anticoagulantes (warfarina) o ácido acetilsalicílico puede incrementar la tendencia a hemorragia. El ácido acil salicílico reduce además la unión a proteínas plasmáticas del ácido valproico pudiendo aumentar las concentraciones séricas libres de Acido valproico. Por lo tanto, es recomendable una vigilancia regular de la coagulación sanguínea. El Acido valproico-~~sódico~~ y el ácido acetilsalicílico no deben administrarse conjuntamente en casos de fiebre y dolor, principalmente en bebés y niños.

Cimetidina, fluoxetina o eritromicina

El uso concomitante con cimetidina, fluoxetina o eritromicina puede incrementar las concentraciones séricas de Acido valproico (como consecuencia de la reducción del metabolismo hepático). Es posible que medicamentos potencialmente hepatotóxicos, incluyendo el alcohol, puedan exacerbar la toxicidad hepática.

Carbapenems

La administración de ácido valproico junto con antibióticos del grupo de los carbapenems, disminuye los niveles plasmáticos hasta un 60% en aproximadamente dos días. Debido al rápido comienzo y el grado de disminución, la administración conjunta de agentes carbapenems a pacientes estabilizados con ácido valproico no es aconsejable y debe evitarse.

Rifampicina puede disminuir los niveles en sangre de valproato dando lugar a una falta de efecto terapéutico. Por lo tanto, puede ser necesario un ajuste en la dosis de valproato cuando se administra conjuntamente con rifampicina.

Inhibidores de la proteasa

Los inhibidores de la proteasa como lopinavir, ritonavir disminuyen los niveles plasmáticos de valproato cuando se administran concomitantemente.

Colestiramina

La colestiramina puede llevar a una disminución de los niveles plasmáticos de valproato cuando se administran concomitantemente.

Otras interacciones

La administración concomitante de valproato y topiramato o acetazolamida se ha asociado con encefalopatía y/o hiperamonemia. En pacientes tratados con estos dos fármacos, deben monitorizarse cuidadosamente los signos y síntomas de encefalopatía hiperamonémica.

Quetiapina

La administración conjunta de valproato y quetiapina puede incrementar el riesgo de neutropenia/leucopenia.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ÁCIDO VALPROICO COMRPIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg

En diabéticos con sospecha de cetoacidosis debe tenerse en cuenta la posibilidad de obtener resultados falso-positivos en el test de excreción de cuerpos cetónicos, ~~ya que el valproato sódico es metabolizado parcialmente a cuerpos cetónicos.~~

Productos que contienen estrógenos, incluidos los anticonceptivos hormonales que contienen estrógenos

~~Habitualmente,~~ El valproato carece de efecto inductor enzimático; en consecuencia, no reduce la eficacia de ~~agentes estroprogestagénicos~~ en mujeres que toman anticonceptivos hormonales.

4.6 Fertilidad, Embarazo y lactancia

Embarazo

Categoría D.

Valproato está contraindicado como tratamiento para la epilepsia durante el embarazo a menos que no haya una alternativa adecuada para tratar la epilepsia. Valproato está contraindicado para su uso en mujeres en edad fértil a menos que se cumplan las condiciones de prevención de embarazos (ver secciones 4.3 y 4.4).

~~valproato está asociada con un riesgo mayor de malformaciones congénitas que la monoterapia con valproato.~~

Malformaciones congénitas

~~Riesgo asociado a la epilepsia y a los antiepilépticos:~~

~~En las mujeres epilépticas tratadas con cualquier antiepiléptico sin distinción, se ha demostrado una tasa global de malformaciones, (aproximadamente el doble de la población general) situada alrededor del 4%, se advierte una mayor incidencia de niños malformados con politerapia.~~

~~El riesgo ya conocido de malformaciones congénitas en niños nacidos de madres que tomaron ácido valproico en monoterapia durante el embarazo es del 10,73% (95% CI: 8,16-13,29) frente al 2-3% de la población general. Las malformaciones más comunes son: defectos del tubo neural, dismorfia facial, paladar y labio hendido, craneosinostosis, defectos cardíacos, renales y urogenitales, defectos en las extremidades (incluyendo aplasia bilateral del radio) y anomalías múltiples con afectación de varios órganos y sistemas. Adicionalmente a esto, estudios recientes indican que el uso de ácido valproico durante el embarazo puede asociarse a alteraciones en el desarrollo físico y en el desarrollo neurológico de los niños expuestos intrauterinamente.~~

~~Los datos derivados de un meta-análisis (que incluye registros y estudios cohorte) han mostrado que el 10,73% de los niños de madres epilépticas expuestas a valproato en monoterapia durante el embarazo sufrieron malformaciones congénitas (95% CI: 8,16-13,29). Este riesgo de malformaciones mayores es más alto que para la población general, para la que el riesgo es del 2-3%. El riesgo es dosis dependiente pero no se ha podido establecer el umbral de dosis por debajo del cual no existe riesgo.~~

~~Los datos disponibles muestran un aumento de la incidencia de malformaciones menores y mayores. Los tipos de malformaciones más frecuentes incluyen defectos del tubo neural, dismorfismo facial, labio leporino y paladar hendido, craneostenosis, defectos cardíacos, defectos urogenitales y renales, defectos en las extremidades (que incluye aplasia bilateral del radio), y anomalías múltiples que implican a varios sistemas del organismo.~~

Trastornos del desarrollo

~~No se puede determinar con exactitud cuál es el periodo gestacional de riesgo y no puede descartarse que dicho riesgo exista durante todo el embarazo. Estudios realizados en preescolares con exposición~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ÁCIDO VALPROICO COMRPIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg

~~intrauterina a este medicamento han mostrado que hasta un 30-40% de los niños presentaban algún trastorno en el desarrollo temprano como retraso al caminar y hablar, problemas de memoria, dificultad en el habla y el lenguaje y menor coeficiente intelectual.~~

~~Tanto el riesgo de desarrollar malformaciones congénitas como el de presentar trastornos del desarrollo, son dependientes de la dosis, si bien no ha podido llegar a establecerse un umbral de dosis por debajo del cual dichos riesgos sean inexistentes.~~

~~Los datos disponibles también han mostrado que puede existir un incremento del riesgo de presentar autismo infantil y otros trastornos del espectro autista en comparación con la población general.~~

~~Los datos han mostrado que la exposición al valproato en el útero puede tener efectos adversos sobre el desarrollo físico y mental de los niños expuestos. El riesgo parece ser dosis dependiente pero, en base a los datos disponibles, no se puede establecer el umbral de dosis por debajo del cual no existe riesgo. El período gestacional exacto de riesgo para estos efectos no está claro y no se puede excluir la posibilidad de riesgo durante todo el embarazo.~~

~~Los estudios en niños en edad preescolar expuestos a valproato en el útero muestran que hasta el 30-40% experimentan retrasos en el desarrollo temprano como hablar y caminar más tarde, menor capacidad intelectual, pobre habilidad en el lenguaje (expresivo y comprensivo) y problemas de memoria.~~

~~El coeficiente intelectual (CI) medido en niños en edad escolar (6 años) con antecedentes de exposición a valproato en el útero fue una media de 7-10 puntos menor que los niños expuestos a otros antiepilépticos. Aunque no se puede excluir el papel de factores de confusión, existe evidencia en niños expuestos a valproato de que el riesgo de insuficiencia intelectual puede ser independiente de CI materno.~~

~~Existen datos limitados de los resultados a largo plazo.~~

~~Los datos disponibles muestran que los niños expuestos a valproato en el útero tienen un riesgo mayor de trastornos del espectro autista (aproximadamente tres veces) y autismo infantil (aproximadamente cinco veces) comparado con la población general estudiada.~~

~~Datos limitados sugieren que los niños expuestos a valproato en el útero pueden tener más posibilidades de desarrollar síntomas de déficit de atención/trastornos de hiperactividad (TDAH).~~

~~Datos limitados sugieren que estos niños podrían tener un mayor riesgo de desarrollar síntomas de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).~~

Niñas y mujeres en edad fértil (ver lo anterior y sección 4.4)

Si una mujer planea un embarazo

Para la indicación de epilepsia, si una mujer planea quedarse embarazada, un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia debe reevaluar el tratamiento con valproato y considerar otras posibles alternativas terapéuticas. 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 4.4). Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir asesoramiento adicional sobre los riesgos del valproato sobre el feto para ayudar a su toma de decisiones informada con respecto a la planificación familiar.

Mujeres embarazadas

El valproato como tratamiento para la epilepsia está contraindicado en el embarazo, a menos que no exista otro tratamiento alternativo adecuado (ver secciones 4.3 y 4.4).

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ÁCIDO VALPROICO COMRPIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg

Si una mujer en tratamiento con valproato se queda embarazada, debe ser referida inmediatamente a un especialista para considerar otras posibles alternativas terapéuticas. Durante el embarazo, las convulsiones clónicas tónicas maternas y el estado epiléptico con hipoxia pueden conllevar un riesgo particular de muerte para la madre y el feto.

Si a pesar de los riesgos conocidos del valproato en el embarazo y después de una cuidadosa consideración del tratamiento alternativo, en circunstancias excepcionales una mujer embarazada debe recibir valproato para la epilepsia, se recomienda:

- Utilizar la mínima dosis efectiva y dividir la dosis diaria de valproato en varias dosis menores para tomar a lo largo del día. El uso de formulaciones de liberación prolongada es preferible a otras formulaciones para evitar picos altos de concentraciones plasmáticas (ver sección 4.2).

Todas las pacientes con un embarazo expuesto a valproato y sus parejas deben ser referidos a un especialista con experiencia en **medicina prenatal** ~~teratología~~ para la evaluación y el asesoramiento con respecto al embarazo expuesto. Debe realizarse un control prenatal especializado para detectar la posible aparición de defectos del tubo neural u otras malformaciones. La administración de suplementos de folato antes del embarazo puede disminuir el riesgo de defectos del tubo neural que pueden ocurrir en todos los embarazos. Sin embargo, la evidencia disponible no sugiere que prevenga los defectos de nacimiento o malformaciones debido a la exposición al valproato.

Riesgo en el neonato

- Se han notificado casos muy raros de síndrome hemorrágico en neonatos de madres que han tomado valproato durante el embarazo. Este síndrome hemorrágico está relacionado con trombocitopenia, hipofibrinogenemia y/o disminución de otros factores de coagulación. También se ha notificado afibrinogenemia, que puede ser mortal. Sin embargo, este síndrome se debe distinguir del descenso de los factores dependientes de vitamina K inducidos por fenobarbital e inductores enzimáticos. Por lo tanto, en neonatos, se deben analizar el recuento de plaquetas, el nivel de fibrinógeno en plasma, las pruebas de coagulación y los factores de coagulación.

- Se han notificado casos de hipoglucemia en neonatos de madres que han tomado valproato durante el tercer trimestre del embarazo.

- Se han notificado casos de hipotiroidismo en neonatos de madres que han tomado valproato durante el embarazo.

- Puede aparecer un síndrome de ~~retirada~~ **abstinencia** (como agitación, irritabilidad, hiperexcitabilidad, nerviosismo, hipercinesia, trastornos de la tonicidad, temblor, convulsiones y trastornos de la alimentación) en neonatos cuyas madres han tomado valproato durante el último trimestre del embarazo.

Lactancia

Valproato se excreta en la leche materna en una concentración entre el 1% y el 10% de los niveles en suero materno. Se han observado trastornos hematológicos en neonatos lactantes/lactantes cuyas madres han estado en tratamiento (ver sección 4.8).

Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con Ácido valproico teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia para el niño y los beneficios del tratamiento para la mujer.

El Valproato pasa a la leche materna en pequeña proporción, equivalente a una concentración del 1 al 10% del nivel sérico. No se sabe qué efecto tendría esto en un bebé amamantado. Como regla general, la lactancia materna no debe realizarse mientras un paciente esté recibiendo este medicamento.

Se posee experiencia en la actualidad sobre algunas decenas de niños amamantados y seguidos durante el período neonatal en los que no se ha evidenciado ningún efecto clínico.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ÁCIDO VALPROICO COMRPIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg

Fertilidad

Se ha notificado amenorrea, ovarios poliquísticos e incremento de los niveles de testosterona en mujeres que utilizan valproato (ver sección 4.8). La administración de valproato también puede disminuir la fertilidad en hombres (ver sección 4.8). Los casos notificados indican que los trastornos de la fertilidad son reversibles después de la interrupción del tratamiento.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas

Ácido valproico actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir: somnolencia mareos, alteraciones visuales y disminución de la capacidad de reacción. Estos efectos, así como la propia enfermedad hacen que sea recomendable tener precaución a la hora de conducir vehículos o manejar maquinaria peligrosa, especialmente mientras no se haya establecido la sensibilidad particular de cada paciente al medicamento.

4.8 Reacciones adversas

El ácido valproico generalmente se combina con otros anticonvulsivantes, así que en muchos casos no es fácil determinar si las reacciones son atribuidas al fármaco solo o de la combinación.

Las reacciones adversas más frecuentemente descritas son las molestias gastrointestinales (dolor, náuseas y diarrea) que suelen ocurrir al comienzo del tratamiento aunque normalmente desaparecen a los pocos días de discontinuar el tratamiento. Puede tener lugar un incremento de peso. Por lo que el aumento del peso deberá estar estrechamente controlado, ya que puede ser un factor de riesgo en el síndrome del ovario poliquístico. Se han observado casos graves (e incluso mortales) de daño hepático, particularmente en niños tratados con dosis altas o en combinación con otros antiepilépticos.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia (muy frecuentes: $\geq 1/10$; frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; muy raras: $< 1/10.000$; frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Trastornos congénitos, familiares y genéticos:

Frecuencia no conocida: trastornos del espectro autista (ver sección 4.6), malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo (ver sección 4.4 y sección 4.6).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Frecuentes: anemia, trombocitopenia (ver sección 4.4).

Poco frecuentes: pancitopenia, leucopenia.

Raras: insuficiencia de la médula ósea incluyendo aplasia pura de células rojas, agranulocitosis, anemia macrocítica, macrocitosis.

Exploraciones complementarias:

Raras: disminución de los factores de coagulación (al menos uno), pruebas de coagulación anómalas (como tiempo de protrombina prolongado, tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado, tiempo de trombina prolongado, INR prolongado) (ver sección 4.4 y 4.6), déficit de biotina/déficit de biotinidasa.

Frecuencia no conocida: debido a que el valproato se excreta principalmente a través del riñón, parcialmente en forma de cuerpos cetónicos. La prueba de eliminación de de cuerpos cetónicos puede dar falsos positivos en pacientes diabéticos.

Ocasionalmente, los cambios en las pruebas del laboratorio pueden incluir aumento de bilirrubina sérica y cambios anormales en otras pruebas de funcionamiento hepático. Estos resultados pueden reflejar hepatotoxicidad potencialmente severa.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ÁCIDO VALPROICO COMRPIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg

Trastornos del sistema nervioso:

Muy Frecuentes: temblor

Frecuentes: trastornos extrapiramidales, estupor*, somnolencia, convulsiones*, fallo de memoria, dolor de cabeza, nistagmo, mareo (tras la inyección intravenosa, puede aparecer mareo al cabo de unos minutos y por lo general se resuelve espontáneamente en pocos minutos).

Poco frecuentes: coma*, encefalopatía*, letargo*, parkinsonismo reversible, ataxia, parestesia, agravamiento de las convulsiones (ver sección 4.4).

Raras: demencia reversible asociada a atrofia cerebral reversible, trastorno cognitivo.

* Se han descrito unos pocos casos de estupor y letargia, que han conducido en ocasiones a coma transitorio (encefalopatía); se trataba de casos aislados o asociados a un aumento de la aparición de crisis convulsivas durante el tratamiento, atenuándose tras la suspensión del tratamiento o la reducción de la dosis. Estos casos han sido descritos con mayor frecuencia durante un tratamiento combinado (en particular con fenobarbital o topiramato) o tras un incremento súbito de las dosis de valproato.

Efectos en el sistema nervioso central: se han observado efectos de sedación en pacientes que reciben ácido valproico solo, pero se encuentran por lo común en pacientes que reciben tratamiento combinado.

La sedación ordinariamente desaparece al disminuir los otros medicamentos anticonvulsivos.

Trastornos del oído y laberinto:

Frecuentes: sordera.

~~Trastornos del oído y laberinto: Sordera.~~

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Poco frecuentes: derrame pleural.

~~Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Derrame pleural.~~

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: náuseas*.

Frecuentes: vómitos, trastorno gingival (principalmente hiperplasia gingival), estomatitis, dolor en la parte superior del abdomen, diarrea aparece frecuentemente en algunos pacientes al comienzo del tratamiento y desaparece normalmente después de unos pocos días, sin interrumpir el tratamiento.

* También observadas unos minutos después de la inyección intravenosa y que resuelven espontáneamente en pocos minutos.

Poco frecuentes: pancreatitis que puede llegar a ser mortal. (ver sección 4.4).

~~Gastrointestinales: los efectos secundarios más comúnmente observados al comienzo del tratamiento son: náuseas, vómito e indigestión.~~

Estos efectos generalmente son pasajeros y rara vez requieren la suspensión del tratamiento. Además, se han observado diarrea dolores abdominales tipo cólico y constipación. También se ha informado la presencia de anorexia, pérdida de peso, aumento del apetito y de peso.

La presentación en comprimidos con recubrimiento entérico puede reducir estos efectos adversos gastrointestinales.

Síntomas como dolor abdominal, náuseas, vómitos, anorexia, pueden requerir evaluación médica.

Pancreatitis: Casos de pancreatitis que amenazan la vida han sido reportados en niños y adultos que han recibido ácido valproico. Algunos de los casos han sido descritos como una hemorragia con rápida progresión, desde síntomas iniciales hasta la muerte. Se han reportado casos después

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ÁCIDO VALPROICO COMRPIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg

de un corto periodo de uso, como también después de haberlo administrado durante varios años. Los pacientes y quienes los tienen a cargo, deben saber que la aparición de un dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia, pueden ser síntomas de una pancreatitis que requiere pronta evaluación médica. Si se realiza el diagnóstico de pancreatitis, se debe discontinuar el ácido valproico y establecer un tratamiento alternativo

Pancreáticos: En pacientes que recibieron ácido valproico y sus derivados, existen informes de pancreatitis aguda, incluyendo en muy raras ocasiones casos fatales.

Trastornos renales y urinarios:

Frecuentes: incontinencia urinaria.

Poco frecuentes: insuficiencia renal.

Raras: enuresis, nefritis tubulointerstitial, síndrome de Fanconi reversible aunque el mecanismo de acción sigue siendo desconocido.

Trastornos renales y urinarios: Enuresis, síndrome de Fanconi reversible aunque el mecanismo de acción sigue siendo desconocido.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: enfermedades de las uñas y del lecho ungueal, hipersensibilidad, alopecia transitoria y/o relacionada con la dosis.

Poco frecuentes: angioedema, erupción, trastornos del pelo (como textura anormal, cambios de color, crecimiento anormal del pelo).

Raras: necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, Síndrome DRESS (Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos).

Aumento pasajero de la caída de pelo. **Rara vez se han observado erupciones cutáneas y petequias.**

Hipersensibilidad, angioedema, rash, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, Síndrome DRESS (Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Poco frecuente: se han notificado casos de disminución de la densidad ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes en tratamiento prolongado con Ácido valproico.

El mecanismo por el cual Ácido valproico afecta al metabolismo óseo se desconoce.

Raros: lupus eritematoso sistémico (ver sección 4.4), rabdomiólisis (ver sección 4.4).

Musculoesqueléticas: Se ha observado debilidad muscular. Se han notificado casos de disminución de la densidad ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes en tratamiento prolongado con ácido valproico.

Trastornos endocrinos:

Poco frecuentes: Síndrome de Secreción Inadecuada de la Hormona Antidiurética (SIADH), hiperandrogenismo (hirsutismo, virilización, acné, alopecia de patrón masculino y/o andrógenos elevados).

Raras: hipotiroidismo (ver sección 4.6).

Endocrinas: Se ha reportado irregularidades en el ciclo menstrual, amenorrea secundaria y muy rara vez informe de crecimiento de mamas y en pacientes que reciben ácido valproico y sus derivados. Síndrome de Secreción Inadecuada de la Hormona Antidiurética (SIADH) e hipotiroidismo.

Trastornos del metabolismo y la nutrición:

Frecuentes: hiponatremia, aumento de peso*.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ÁCIDO VALPROICO COMRPIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg

* al tratarse de un factor de riesgo para el síndrome del ovario poliquístico debe ser monitorizado cuidadosamente.

Raras: obesidad, hiperamonemia* (ver sección 4.4).

* Casos de hiperamonemia aislada y moderada, que no se acompaña de alteraciones en las pruebas de función hepática, y que no debe ser motivo para suspender el tratamiento. Asimismo, se ha notificado hiperamonemia asociada a síntomas neurológicos. En estos casos, debe considerarse la realización de exploraciones adicionales (ver sección 4.4).

Metabólicas: Uremia, hiperglucemia, algunas veces asociada a muerte en pacientes con hiperglucemia no cetósica preexistente. Hipernatremia e hiperamonemia

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluye quistes y pólipos):

Raras: síndrome mielodisplásico.

Trastornos vasculares:

Frecuentes: hemorragia (ver sección 4.4 y 4.6).

Poco frecuentes: vasculitis.

Hematológicas: Se ha reportado trombocitopenia. El ácido valproico inhibe la segunda fase de la agregación plaquetaria; esto produce trastornos del tiempo de sangrado, petequias, formación de hematomas y hemorragias. Se ha encontrado también linfocitosis, hipofibrinogenemia y vasculitis. También leucopenia y eosinofilia; anemia y supresión de médula ósea incluyendo aplasia pura de células rojas, agranulocitosis, anemia macrocítica y macrocitosis.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Poco frecuentes: hipotermia, edema periférico no grave.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Edema periférico no grave

Trastornos hepatobiliares:

Frecuentes: lesión hepática (ver Sección 4.4).

Hepáticas: Las elevaciones discretas de las transaminasas (por ej. SGOT y SGPT), y deshidrogenasa láctica, son frecuentes y al parecer relacionadas con la dosis.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Frecuentes: dismenorrea.

Poco frecuente: amenorrea.

Raras: infertilidad masculina, ovario poliquístico.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Dismenorrea, amenorrea, infertilidad masculina y ovarios poliquísticos.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: estado de confusión, alucinaciones, agresividad*, agitación*, trastornos de la atención*

Raras: comportamiento anormal*, hiperactividad psicomotora*, trastornos del aprendizaje*.

*Estas reacciones adversas han sido principalmente observadas en la población pediátrica.

Psiquiátricas: Se ha informado acerca de trastornos emocionales, depresión, psicosis, agresión, hiperactividad, deterioro de la conducta, confusión, agitación, trastornos de la atención, comportamiento anormal, trastornos del aprendizaje.

Trastornos congénitos, familiares y genéticos: Frecuencia no conocida: trastornos del espectro autista, malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo.

El uso de ácido valproico durante el embarazo puede causar en el feto defectos del tubo neural y otras anomalías estructurales (por ejemplo, defectos craneofaciales, malformaciones cardiovasculares.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ÁCIDO VALPROICO COMRPIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg

hipospadia, malformaciones de las extremidades). La tasa de malformaciones congénitas en los bebés nacidos de madres que usan ácido valproico es aproximadamente cuatro veces más alta que la tasa entre los bebés nacidos de madres epilépticas que utilizan otros anticonvulsivantes en monoterapia.

Trastornos del desarrollo: Los datos han mostrado que la exposición al ácido valproico en el útero puede tener efectos adversos sobre el desarrollo físico y mental de los niños expuestos. El riesgo parece ser dosis dependiente, pero en base a datos disponibles, no se puede establecer el umbral de dosis por debajo del cual no existe riesgo. El período gestacional exacto de riesgo para estos efectos no está claro y no se puede excluir la posibilidad de riesgo durante todo el embarazo.

Rara vez se ha observado ataxia, cefalea, nistagmus, diplopía, "manchas en los ojos", temblor, disartria, mareo e incoordinación. Se han comunicado raros casos de coma en pacientes que también recibían fenobarbital.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

Entre los signos clínicos de intoxicación **aguda masiva** destacan confusión, sedación o incluso, coma con hipotonía muscular, miastenia e hipo o arreflexia **miosis y disminución de la función respiratoria**. En algunos casos también se ha observado hipotensión, miosis, alteraciones cardiovasculares y respiratorias, colapso circulatorio/shock, acidosis metabólica, hipocalcemia e hipernatremia. Se han descrito fallecimientos tras una sobredosis masiva; no obstante, en general el desenlace es favorable.

En adultos y niños, los altos niveles plasmáticos provocan reacciones neurológicas anormales y cambios de comportamiento. No obstante, los síntomas pueden ser variables y se han descrito convulsiones en presencia de niveles plasmáticos muy elevados. Se han comunicado casos de hipertensión intracraneal asociada a edema cerebral.

~~La presencia de sodio en las presentaciones con valproato puede dar lugar a hipernatremia cuando existe una sobredosis.~~

No se conoce un antídoto específico. El tratamiento en régimen hospitalario de la sobredosis debe ser sintomático y se debe monitorizar la función cardiorrespiratoria. En caso de intoxicación oral se realizará lavado gástrico que, puede ser útil hasta 10 a 12 horas tras la ingestión, y se administrará carbón activado, mejor antes de los 30 minutos después de la ingestión. En este caso, es necesario una vigilancia médica intensiva.

En algunos casos aislados se ha utilizado con éxito la naloxona. Puede ser útil la diuresis forzada o la hemodiálisis. La diálisis peritoneal es poco eficaz.

En algunos casos de sobredosis masiva se ha presentado edema cerebral importante que debe ser tratado con las medidas habituales en estos casos.

En caso de sobredosis masiva, hemodiálisis y hemoperfusión han sido utilizadas con éxito.

No hay una experiencia suficiente sobre la eficacia de la perfusión de carbón activado hematogénico o sobre el remplazo completo de plasma o transfusión sanguínea. Por esta razón, particularmente en niños, se recomienda el tratamiento hospitalario intensivo, sin técnicas especiales de desintoxicación, pero con control de la concentración plasmática.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ÁCIDO VALPROICO COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg

~~El cuadro clínico de la intoxicación aguda masiva, comporta habitualmente un coma más o menos profundo con hipotensión muscular, hiporreflexia, miosis y disminución de la función respiratoria.~~

~~Las medidas a emprender en medio hospitalario son: lavado gástrico, útil hasta 10 ó 12 horas tras la ingestión de comprimidos entéricos, instauración de una diuresis osmótica y seguimiento cardiorrespiratorio.~~

~~En los casos muy graves, se practicará eventualmente una diálisis o una exanguinotransfusión.~~

~~El pronóstico de estas intoxicaciones es generalmente favorable.~~

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiepilépticos. Código ATC: N03AG01.

El valproato sódico es un anticonvulsivante dotado de un amplio espectro de actividad antiepiléptica.

El valproato produce principalmente sus efectos en el sistema nervioso central.

~~En estudios farmacológicos en animales de experimentación se ha demostrado que el valproato sódico posee propiedades anticonvulsivantes en diversos modelos de epilepsia experimental (crisis generalizadas y parciales).~~

~~También en humanos se ha demostrado la actividad antiepiléptica del valproato sódico en diversos tipos de epilepsia.~~

Su mecanismo de acción principal parece relacionado con un aumento de la acción inhibitoria del neurotransmisor GABA.

~~En algunos estudios *in vitro* se ha demostrado que el valproato sódico estimula la reproducción del virus VIH-1; no obstante, este efecto es modesto, inconstante, no está relacionado con la dosis ni se ha descrito en pacientes.~~

~~Existen datos limitados sobre la eficacia del ácido valproico en el tratamiento de los tics infantiles (menores de 15 años).~~

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

Después de la administración oral, el valproato de magnesio se convierte rápidamente a ácido valproico en el estómago.

El ácido valproico es absorbido rápida y casi completamente en el tracto gastrointestinal.

Al administrarse con alimentos, la absorción del fármaco se retrasa, pero no disminuye. La administración del fármaco con productos lácteos no afecta la velocidad ni el grado de absorción. Normalmente, después de la administración oral, se obtiene el pico en la concentración plasmática en 1 a 4 horas. Con dosis específicas del fármaco se presenta una amplia variación interindividual en las concentraciones plasmáticas.

Algunos reportes indican que las concentraciones plasmáticas terapéuticas pueden ser de 50-100 ug/mL, y para mantener estas concentraciones en adultos dentro del rango, se requiere administrar diariamente dosis de 1.2-1.5 g de ácido valproico.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ÁCIDO VALPROICO COMRPIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg

No existe una relación lineal entre la dosis y la concentración total de ácido valproico. La concentración no se incrementa proporcionalmente con la dosis debido a la saturación en la unión a proteínas. La farmacocinética del fármaco libre es lineal.

Distribución:

El ácido valproico se distribuye rápidamente. El volumen de distribución del ácido valproico total o libre es de 11 ó 92 L/1.73m², respectivamente.

Se ha detectado el fármaco en el líquido cefalorraquídeo (aproximadamente 10% de las concentraciones séricas), saliva (alrededor del 1% de las concentraciones plasmáticas) y leche (alrededor de 1-10% de las concentraciones plasmáticas). Además el fármaco atraviesa la placenta, llegando al feto.

En la sangre se combina con las proteínas plasmáticas, especialmente la albúmina, en un 90%. La unión es dosis dependiente y saturable. La unión a proteínas plasmáticas disminuye en pacientes geriátricos, pacientes con daño renal o hepático, o en la presencia de otros fármacos que se unen a proteínas.

Metabolismo:

La principal vía de biotransformación del valproato es la glucuronización (~40%) principalmente por UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7.

- La biodisponibilidad del valproato ~~sódico~~ es casi del 100% tras la administración oral o i.v.
- El volumen de distribución se limita principalmente a la sangre y al intercambio rápido de líquido extracelular. La concentración de ácido valproico en el líquido cefalorraquídeo es similar a la concentración libre en el plasma. El valproato ~~sódico~~ difunde a través de la placenta. Cuando se administra a madres lactantes, el valproato ~~sódico~~ se excreta en la leche materna a concentraciones muy bajas (entre el 1 y el 10% de la concentración sérica total).
- La concentración plasmática en estado de equilibrio se alcanza rápidamente (3 a 4 días) tras la administración oral; con la forma i.v., la concentración plasmática en estado de equilibrio puede alcanzarse en algunos minutos; seguidamente se mantiene con una infusión i.v.
- El valproato se une fuertemente a las proteínas plasmáticas; la unión a las proteínas es dosis-dependiente y saturable.
- Aunque la molécula de valproato puede ser dializada, sólo se excreta la forma libre (aproximadamente el 10%).
- A diferencia de los demás antiepilépticos, el valproato ~~sódico~~ no incrementa su propia degradación ni la de otros agentes como los estroprogestágenos. Esto es debido a la ausencia de efecto inductor enzimático que implique al citocromo P₄₅₀.
- La semivida es de 8 a 20 horas aproximadamente. Habitualmente es más corta en los niños.
- El valproato ~~sódico~~ se excreta principalmente en la orina tras su metabolización a través de glucuronoconjugación y β-oxidación.

Eliminación:

El ácido valproico se elimina por cinética de primer orden; se ha reportado una vida media de eliminación de 5-20 horas (promediando 10.6 horas). La depuración plasmática media del ácido

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ÁCIDO VALPROICO COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 250 mg

valproico total o libre es de 0.56m² o 4.6 L/h por 1.73 m², respectivamente. La eliminación del fármaco puede disminuir en pacientes con daño renal o en pacientes geriátricos.

El ácido valproico se metaboliza principalmente en el hígado por beta y omega oxidación (arriba del 15-20%). Los metabolitos del ácido valproico se excretan en la orina principalmente por los conjugados glucurónicos. Menos del 3% de la dosis administrada se elimina sin cambios en la orina. El metabolito principal en orina es el ácido 2-propil-3-cetopentanoico. También son excretadas pequeñas cantidades del fármaco en heces y en el aire expirado. Resultados de estudios en animales sugieren que el fármaco puede sufrir circulación enterohepática.

En contraste con otros antiepilépticos, el ácido valproico no acelera su propia degradación, ni provoca inducción enzimática de otras sustancias.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad crónica:

En estudios de toxicidad crónica en ratas y perros se ha observado: atrofia testicular, degeneración de los vasos deferentes y espermatogénesis insuficiente, así como cambios pulmonares y prostáticos. La relevancia clínica de estos hallazgos es desconocida.

El ácido valproico ha demostrado ser teratógeno en ratones, ratas y conejos. Los estudios sobre el potencial mutagénico no han mostrado efecto mutagénico. En estudios de carcinogénesis en ratas y ratones se observó un incremento de la incidencia de fibrosarcoma subcutáneo, en las ratas macho con las dosis altas.

~~Preservarlo de la humedad y conservar a temperatura ambiente (25°C). Ello es debido a que valproato sódico es una sustancia muy higroscópica, por lo que los comprimidos, en contacto con la humedad ambiental, pueden reblandecerse adquiriendo una consistencia pastosa, lo cual no supone una pérdida de actividad terapéutica.~~

~~Acido valproico 375 mg/ml solución oral~~

~~Conservar en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.~~

~~REFERENCES~~

~~<http://cima.acmp.es/cima-doctm/fi/18827-1-1-18827.html>~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL