

Nº Ref.:MT665966/15

JON/DVM/shl

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 11829/15

Santiago, 14 de julio de 2015

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Rodrigo Aquiles Jara Morales, Responsable Técnico y D. Joao Marques Simoes, Representante Legal de Laboratorios Andrómaco S.A., ingresada bajo la referencia Nº MT665966, de fecha de 10 de junio de 2015, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional para el producto farmacéutico **ÁCIDO VALPROICO COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 200 mg (ÁCIDO VALPROICO)**, Registro Sanitario Nº F-14446/10;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 10 de junio de 2015, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional para el registro sanitario Nº F-14446/10 del producto farmacéutico **ÁCIDO VALPROICO COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 200 mg (ÁCIDO VALPROICO)**.

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2015061096767191, emitido por Tesorería General de la República con fecha 10 de junio de 2015.

TERCERO: que, se incorpora advertencia de acuerdo a lo establecido en resolución exenta Nº 6465 de fecha 01 de Agosto de 2001 que establece advertencia en rótulos, folleto de información al profesional y folleto de información al paciente de todos los productos que contienen ácido valproico; y

TENIENDO PRESENTE: lo dispuesto en el 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 1º, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 292 de 12 de febrero de 2014 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 200 mg (ÁCIDO VALPROICO)**, registro sanitario Nº F-14446/10, 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.210º 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.

Jefa Subdepto. Registro y Autorizaciones Sanitarias
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE

DRA. Q.F. HELEN ROSENBLUTH LÓPEZ
JEFA SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ÁCIDO VALPROICO COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 200 mg
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ACIDO VALPROICO
COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 200 mg

COMPOSICIÓN

Cada comprimido con recubrimiento entérico contiene:

Valproato de magnesio 216 mg
(Equivalente a 200 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, laurilsulfato de sodio, talco, copolímero del ácido metacrílico tipo A, macrogol 6000, copolímero amino metacrilato, macrogol 4000, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, hipromelosa, polisorbato 80, c.s.~~ **De acuerdo a última fórmula autorizada en el Registro Sanitario.**

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

21 JUL 2015

N° Ref.: MT665966/15
N° Registro: F-14446/10
Firma Profesional: [Firma]

CLASIFICACIÓN FARMACOLÓGICA Y/O TERAPÉUTICA

Anticonvulsivo. Antiepiléptico

DESCRIPCION

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 anticonvulsivos clásicos por no tener un núcleo anticonvulsivante tipo ureido, común de barbitúricos y de fenitoína, responsables de la depresión del S.N.C.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

REF: MT665966/15

REG. ISP N° F-14446/10

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ÁCIDO VALPROICO COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 200 mg

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.

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.

Se desconoce el efecto del ácido valproico en la fertilidad y producción de esperma en humanos. Estudios de toxicidad crónica efectuados en ratas y perros demostraron una espermatogénesis reducida y atrofia testicular. (Teratogénesis, véase apartado de Embarazo y Lactancia)

FARMACOCINÉTICA

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**ÁCIDO VALPROICO COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 200 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.

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 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.

INDICACIONES

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.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad o alergia a cualquiera de los componentes de la formulación.

Hepatitis aguda y crónica.

Antecedente familiar de hepatitis severa, especialmente medicamentosa.

Insuficiencia hepática severa y trastornos graves de la coagulación.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

REF: MT665966/15

REG. ISP N° F-14446/10

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ÁCIDO VALPROICO COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 200 mg

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.

El valproato 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.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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.

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.

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

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

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

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.

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

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ÁCIDO VALPROICO COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 200 mg**

Zidovudina: El valproato puede incrementar la concentración plasmática de zidovudina dando lugar a un aumento de la toxicidad de este fármaco.

Nimodipino: En uso concomitante el nivel de nimodipino puede incrementarse significativamente por inhibición metabólica.

Etosuximida: El valproato 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.

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.

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.

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.

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.

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.

Dermatológicas: aumento pasajero de la caída de pelo. Rara vez se han observado erupciones cutáneas y petequias. ~~Hipersensibilidad, angioedema, rash, necrólisis~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

REF: MT665966/15

REG. ISP N° F-14446/10

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ÁCIDO VALPROICO COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 200 mg

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

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

~~La pancreatitis puede evolucionar como una hemorragia con rápida progresión hasta la muerte del paciente. Se han reportado casos después del uso de dosis normales por períodos cortos y prolongados.~~

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 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

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.

Musculosqueléticas: 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.

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

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.

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.

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.

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

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

Trastornos del oído y laberinto: Sordera.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ÁCIDO VALPROICO COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 200 mg

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Derrame pleural.

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

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

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

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS.

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 algias 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.

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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

REF: MT665966/15

REG. ISP N° F-14446/10

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ÁCIDO VALPROICO COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 200 mg

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.

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 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.

Embarazo y lactancia:

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.

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 intrauterina a este medicamento han mostrado que hasta un

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ÁCIDO VALPROICO COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 200 mg**

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.

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

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 tolerados 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 utilizará la menor dosis diaria efectiva de ácido valproico, separando la dosis en varias tomas a lo largo del día.~~
- 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.

Lactancia:

El Valproato pasa a la leche materna en pequeña proporción, equivalente a una concentración del 1 al 10% del nivel sérico.

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.

Fertilidad:

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

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR VEHÍCULOS Y OPERAR MAQUINARIA.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

REF: MT665966/15

REG. ISP N° F-14446/10

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ÁCIDO VALPROICO COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 200 mg

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.

SOBREDOSIFICACIÓN.

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.

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

El pronóstico de estas intoxicaciones es generalmente favorable.

DOSIFICACION Y ADMINISTRACION.

Este medicamento se administra por vía oral.

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.

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL