

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	VALPROATO DE SODIO
Forma farmacéutica:	Tableta revestida gastro-resistente
Fortaleza:	500 mg
Presentación:	Estuche por 3 blíster AL/AL con 10 tabletas revestidas gastro-resistentes cada una.
Titular del Registro Sanitario, país:	BARAPHARMA IMPORT-EXPORT, S.L., Madrid, España.
Fabricante, país:	CENTURION HEALTH CARE PRIVATED LIMITED, Gujarat, India. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	041-23D2
Fecha de Inscripción:	23 de octubre de 2023.
Composición:	
Cada tableta revestida gastro-resistente contiene:	
Valproato de sodio	500,0 mg
Plazo de validez:	24 meses.
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz y la humedad.

Indicaciones terapéuticas:

La preparación de liberación controlada está indicada como monoterapia o terapia complementaria en el tratamiento de la epilepsia generalizada, parcial u otra.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ácido valproico.
Enfermedad hepática activa
Antecedentes familiares de insuficiencia hepática severa.
Porfiria.

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Mantener el medicamento lejos del alcance de los niños.

NO DIVIDIR NI MASTICAR LA TABLETA.

El Valproato incrementa riesgo de teratogenicidad (defectos del tubo neural) y retardo del desarrollo. Se debe administrar suplementos de ácido fólico a la madre durante el

embarazo. Riesgo de hemorragia en el neonato (primeras 24 h). Se debe administrar vitamina K a la madre o al neonato. Se ha reportado también riesgo de hepatotoxicidad neonatal.

Lactancia Materna: monitorizar al lactante por posible aparición de ictericia.

Adulto mayor: se recomienda disminuir la dosis (por su unión a proteínas plasmáticas y metabolismo hepático reducidos).

Daño Renal: se debe reducir la dosis en la insuficiencia renal de ligera a moderada y en la severa la dosis se debe ajustar de acuerdo con las concentraciones plasmáticas del fármaco.

Daño Hepático: riesgo de hepatotoxicidad severa o fatal, especialmente en niños menores de 3 años, pacientes con politerapia, enfermedad metabólica congénita, convulsiones severas asociadas a retardo mental, enfermedad cerebral orgánica.

Descontinuar si se diagnostica una pancreatitis. Lupus eritematoso sistémico.

Se recomienda monitorizar la función hepática antes de instaurar tratamiento y durante los primeros 6 meses, especialmente en los pacientes con mayor riesgo, mediante el examen clínico y las pruebas de función hepática, que incluye el tiempo de protrombina. Un tiempo de protrombina anormalmente elevado, asociado a otras anomalías clínicas o de laboratorio relevantes requiere la suspensión del tratamiento.

Cualquier uso concomitante de salicilatos en estas condiciones debe ser suspendido también.

Efectos indeseables:

Frecuentes: gastritis, náuseas, vómitos, diarreas, cólicos abdominales, anorexia, aumento o pérdida de peso, trastornos menstruales, alopecia.

Ocasionales: ataxia, cefalea, nistagmo, diplopía, escotoma centelleante, disartria, incoordinación, petequias, cambios en el comportamiento y humor (depresión, psicosis, agresividad, hiperactividad, trastornos de conducta, estos pueden estar relacionados con la personalidad y enfermedad del paciente).

Raras: pancreatitis aguda, alteraciones de la coagulación sanguínea, síntomas extrapiramidales, demencia, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Fanconi, ginecomastia, vasculitis, alteraciones de la menstruación y amenorrea secundaria, hirsutismo, linfocitosis, hipofibrinogenemia, leucopenia, trombocitopenia y eosinofilia. Se ha reportado el desarrollo de insuficiencia hepática y muerte: se recomienda una evaluación inicial del perfil de coagulación y exámenes periódicos por efecto trombocitopénico. El incremento de las pruebas enzimáticas hepáticas (transaminasa, fosfatasa alcalina, etc.) implica la supresión inmediata del medicamento.

Posología y modo de administración:

Esta forma no es adecuada para niños menores de 11 años.

Posología promedio en 24 horas:

Lactante y niño: 30mg/kg (de preferencia se utilizará la forma de solución bebible de 200 mg /mL).

Adolescente y adulto: 20 a 30 mg/kg (de preferencia se utilizará la forma de comprimidos de 500 mg).

Ancianos (≥ 65 años): 15 a 20 mg/kg.

Niñas, adolescentes, mujeres en edad fértil y embarazadas

Modo de administración: Vía oral. Se administra la dosis diaria en 2 ó 3 tomas de preferencia durante las comidas.

Los comprimidos deben tragarse sin masticar ni triturar con ayuda de un poco de agua en 1 ó 2 tomas, de preferencia durante las comidas.

Inicio del tratamiento: Si se trata de un enfermo que ya está en tratamiento y que recibe otros antiepilépticos, introducir progresivamente el valproato de sodio para alcanzar la dosis óptima en aproximadamente 2 semanas; luego reducir eventualmente los tratamientos asociados en función del control obtenido. Si se trata de un enfermo que no recibe otros antiepilépticos, el aumento de la posología se efectúa de preferencia por escalones sucesivos cada 2 ó 3 días, con el fin de alcanzar la posología óptima en aproximadamente una semana. En caso de necesidad, la asociación de otros antiepilépticos se debe realizar de manera progresiva (ver interacciones con otros medicamentos y con alimentos).

Teniendo en cuenta el proceso de liberación sostenida y la naturaleza de los excipientes de la formulación, la matriz inerte de los gránulos no se absorbe en el tubo digestivo; ésta se elimina en las heces después de la liberación de las sustancias activas.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Alcohol y otros depresores del SNC potencian los efectos depresores sobre el SNC. Otros anticonvulsivos (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y primidona) pueden disminuir niveles séricos de valproato, el valproato suele incrementar a su vez los niveles séricos de carbamazepina, fenitoína, etosuximida, lamotrigina, fenobarbital y primidona.

Anticoagulantes orales, heparina, inhibidores de la agregación plaquetaria o agentes trombolíticos aumentan el riesgo de hemorragias por hipoprotrombinemia. Antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoaminooxidasa, antipsicóticos, cloroquina y mefloquina antagonizan su efecto al disminuir el umbral convulsivo. Meropenem reduce las concentraciones séricas de valproato, eritromicina y cimetidina, incrementan las concentraciones séricas de valproato por inhibición de su metabolismo.

Medicamentos hepatotóxicos incrementan el riesgo de hepatotoxicidad.

Aspirina aumenta los niveles séricos del valproato, colestiramina, reduce la absorción de valproato.

Uso en Embarazo y lactancia:

El ácido valproico se clasifica dentro de la categoría D de riesgo en el embarazo. No se ha establecido la seguridad de este fármaco durante el embarazo y su uso ha sido asociado a malformaciones fetales. Sin embargo, si una paciente epiléptica se encuentra bajo tratamiento con ácido valproico al quedarse embarazada, este fármaco no debe discontinuarse ya que las convulsiones que pueden ocurrir representan un riesgo mayor para la madre y el feto que mantener el tratamiento.

Sustancia de uso delicado que sólo debe ser administrada bajo vigilancia médica. Esta sustancia pasa a la leche materna por lo que se debe tener en consideración durante el período de lactancia. Si se presentan síntomas de pérdida del apetito, mareos, debilidad general y somnolencia deberá consultar al médico inmediatamente.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

El manejo hospitalario de la sobredosis debe ser sintomático: se puede usar lavado gástrico hasta 10 a 12 horas después de la ingestión, vigilancia cardio-respiratoria.

En algunos casos aislados se ha utilizado con éxito Naloxona.

En caso de sobredosis masiva, la hemodiálisis y hemoperfusión han sido usadas satisfactoriamente. El fármaco tiene un peso molecular relativamente bajo, un volumen de distribución pequeño y una unión a las proteínas que es saturable. Estas características

farmacocinéticas lo hacen potencialmente accesible para su eliminación extracorpórea (hemodiálisis, hemoperfusión o hemofiltración) en caso de sobredosis, pero la experiencia publicada es escasa.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: N03AG01

Grupo farmacoterapéutico: N: Sistema nervioso; N03: Antiepilépticos; N03A: Antiepilépticos; N03AG: Derivados de los ácidos grasos.

Acción: No está aun perfectamente establecido el mecanismo de acción del ácido valproico, sin embargo las observaciones experimentales sugieren que inhibe la transaminasa del ácido gamma-aminobutírico (GABA) y la deshidrogenasa semialdehído succínica, dos enzimas muy importantes en el catabolismo del GABA en el cerebro por lo que su actividad está relacionada con el aumento de los niveles de GABA en el tejido cerebral. Su efecto en la neurotransmisión y sobre la membrana neuronal es desconocido.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción: El ácido valproico es rápidamente absorbido después de su administración oral. Los niveles máximos en el suero aparecen aproximadamente entre 1 y 4 horas después de una simple dosis oral. La absorción es más rápida a partir de una formulación de jarabe de valproato de sodio donde los niveles máximos se alcanzan entre 15 minutos y 2 horas. Una ligera demora en la absorción inicial aparece cuando se administra con las comidas, pero esto no afecta la biodisponibilidad. **Distribución:** El ácido valproico se distribuye rápidamente y se une íntimamente (90 %) con las proteínas plasmáticas. Un aumento en la dosis puede dar como resultado una disminución en la magnitud de la unión con las proteínas, variaciones en el aclaramiento y eliminación del valproato. Una significativa reducción de la unión con las proteínas plasmáticas ha sido reportada en pacientes con insuficiencia renal; niveles reducidos en la cirrosis y en la hepatitis viral aguda. Aunque los niveles séricos óptimos no han sido claramente definidos, se ha sugerido un nivel sanguíneo terapéutico entre 50 y 100 mcg/mL. El ácido valproico difunde al SNC a los pocos minutos de administrado y atraviesa la barrera placentaria. **Metabolismo:** El ácido valproico se metaboliza en el hígado donde se conjuga en su mayor parte con el ácido glucurónico. **Excreción:** La eliminación del ácido valproico y sus metabolitos tiene lugar principalmente por la orina y en pequeñas cantidades por las heces, el aire expirado y la leche. En la orina aparece una pequeña parte forma inalterada y el resto como glucuronato. La vida media es entre 6 y 16 horas pero su administración concomitante con: primidona, fenitoína, fenobarbital o carbamazepina la disminuye a un promedio de 9 horas. La vida media puede aumentar en niños menores de 18 meses entre 10 y 67 horas y en los pacientes con cirrosis o hepatitis aguda hasta 25 horas.

Propiedades Toxicológicas: Se han comunicado muertes por hepatitis en pacientes, adultos o niños, tratados con ácido valproico. Los niños de menos de 2 años tienen un riesgo mucho mayor de desarrollar una hepatitis fatal, en particular si se encuentran bajo tratamiento con varios anticonvulsivos, si padecen alguna enfermedad metabólica congénita acompañada de convulsiones y retraso mental. En estos niños, la administración de ácido valproico debe ser sumamente cautelosa y siempre en monoterapia. La incidencia de esta hepatitis disminuye progresivamente a medida que aumenta la edad del paciente.

Estos accidentes han ocurrido usualmente durante los primeros 6 meses de tratamiento. La hepatotoxicidad puede ir precedida de síntomas inespecíficos como malestar general, debilidad, letargia, edema facial, anorexia y vómitos. También puede producirse una pérdida del control sobre las convulsiones. Si apareciera cualquiera de estos síntomas, se deben llevar a cabo pruebas sobre la función hepática, repitiendo estas a intervalos, en particular durante los primeros 6 meses.

Se han comunicado casos de pancreatitis potencialmente fatales tanto en adultos como en niños. En algunos casos, estas pancreatitis son hemorrágicas con una rápida progresión desde los primeros síntomas hasta la muerte. En algunos casos, la pancreatitis se produjo poco después de iniciar el tratamiento, pero en otros casos después de varios años.

Los pacientes deben ser advertidos de que, en presencia de cualquier dolor abdominal, náusea, vómitos y/o anorexia deben acudir inmediatamente al médico. En el caso de que se diagnostique la pancreatitis, el ácido valproico debe ser discontinuado y sustituido por una medicación alternativa.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Desechar cualquier remanente del producto que no se haya utilizado antes de la fecha de vencimiento.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 16 de octubre de 2023.