

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	PMS-ÁCIDO VALPROICO E.C. 500 mg
Forma farmacéutica:	Cápsula con recubrimiento entérico.
Fortaleza:	500,0 mg
Presentación:	Estuche por 1 frasco PEAD con 100 cápsulas con recubrimiento entérico.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	PHARMASCIENCE INC., Montreal, Canadá.
Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):	1. PHARMASCIENCE INC., Montreal, Canadá. Fabricación y envase. 2. PROCAPS S.A., Barranquilla, Colombia. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	006-24D2
Fecha de Inscripción:	16 de abril de 2024.
Composición:	Cada cápsula con recubrimiento entérico contiene:
	Ácido valproico 500,0 mg
Plazo de validez:	15 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar de 15 °C a 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Uso como terapia única o adyuvante en el tratamiento de crisis de ausencia, simples o complejas, incluido el pequeño mal, y es útil en crisis primarias generalizadas con manifestaciones tónico-clónicas.

Usar de forma complementaria en pacientes con múltiples tipos de convulsiones que incluyen convulsiones de ausencia o tónico-clónicas.

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Convulsiones, la ausencia simple se define como un enturbiamiento muy breve del sensorio o pérdida de la conciencia (que suele durar de 2 a 15 segundos), acompañada de ciertas descargas epilépticas generalizadas sin otros signos clínicos detectables. Ausencia compleja es el término utilizado cuando también están presentes otros signos.

Geriatría (\geq 65 años):

La seguridad y eficacia del ácido valproico en pacientes de edad avanzada con epilepsia o manía no ha sido evaluada en ensayos clínicos. Por lo tanto, se debe tener precaución en la selección de dosis para un paciente de edad avanzada, reconociendo las disfunciones hepáticas y renales más frecuentes y la experiencia limitada con ácido valproico en esta población.

Pediatría (< 18 años):

Cuando se usa ácido valproico en niños menores de 2 años, debe usarse con extrema precaución y como agente único. Por encima de los 2 años de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores. Para una breve discusión, consulte ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Poblaciones especiales, Pediatría (< 18 años de edad). No se ha estudiado la seguridad y eficacia del ácido valproico para el tratamiento de la manía aguda en personas menores de 18 años.

Contraindicaciones:

El tratamiento de la epilepsia en el embarazo a menos que no exista un tratamiento alternativo adecuado.

En mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las condiciones del Programa de Prevención del Embarazo.

El tratamiento del trastorno bipolar.

En el embarazo

Pacientes con enfermedad hepática o disfunción hepática significativa.

Pacientes que se sabe que tienen trastornos mitocondriales causados por mutaciones en la ADN polimerasa mitocondrial γ (POLG; p. ej., síndrome de Alpers-Huttenlocher) y niños menores de dos años que se sospecha que tienen un trastorno relacionado con POLG

En pacientes con hipersensibilidad conocida al medicamento, a cualquier ingrediente de la formulación o componente del envase.

Pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea

Pacientes con porfiria conocida.

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Hepatotoxicidad: Se ha producido insuficiencia hepática con resultado de muerte en pacientes que recibieron ácido valproico. Estas incidencias generalmente ocurrieron durante los primeros 6 meses de tratamiento. Se debe tener precaución al administrar PMS-.VALPROIC ACID a pacientes con antecedentes de enfermedad hepática. Los pacientes con múltiples anticonvulsivos, niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, aquellos con trastornos convulsivos severos acompañados de retraso mental y aquellos con enfermedades cerebrales orgánicas pueden correr un riesgo particular. La experiencia ha indicado que los niños menores de 2 años tienen un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos que toman múltiples anticonvulsivos

Niñas/Mujeres en edad fértil/Embarazo (teratogenicidad): PMS-.VALPROIC ACID puede causar daño fetal. Debido a su alto potencial teratogénico y al riesgo de trastornos del desarrollo en lactantes expuestos en el útero, PMS-.VALPROIC ACID no debe utilizarse en niñas, mujeres en edad fértil y mujeres embarazadas, a menos que los tratamientos alternativos sean ineficaces o no se toleren. En mujeres que planean quedar embarazadas, se debe hacer todo lo posible para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción

Pacientes con enfermedad mitocondrial: existe un mayor riesgo de insuficiencia hepática aguda inducida por ácido valproico y las muertes resultantes en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados por mutaciones en el ADN del gen mitocondrial de la ADN polimerasa γ (POLG) (p. ej., síndrome de Alpers Huttenlocher). PMS-.VALPROIC ACID está contraindicado en pacientes que se sabe que tienen trastornos mitocondriales

causados por mutaciones POLG y en niños menores de dos años de edad con sospecha clínica de tener un trastorno mitocondrial (ver CONTRAINDICACIONES). En pacientes mayores de dos años con sospecha clínica de enfermedad mitocondrial hereditaria, PMS-VALPROIC ACID sólo debe usarse después de que otros anticonvulsivos hayan fallado. Este grupo de pacientes de mayor edad debe ser monitoreado de cerca durante el tratamiento con PMS-VALPROIC ACID para el desarrollo de daño hepático agudo con evaluaciones clínicas periódicas y pruebas hepáticas en suero. La detección de mutaciones de POLG debe realizarse de acuerdo con la práctica clínica actual

Pancreatitis: Se han notificado casos de pancreatitis potencialmente mortales tanto en niños como en adultos que recibieron ácido valproico. Se debe advertir a los pacientes y tutores que el dolor abdominal, las náuseas, los vómitos y/o la anorexia pueden ser síntomas de pancreatitis que requieren atención médica inmediata. Si se diagnostica pancreatitis, normalmente se debe interrumpir el tratamiento. Se debe iniciar un tratamiento alternativo para la afección médica subyacente según esté clínicamente indicado. Algunos de los casos se han descrito como hemorrágicos con una rápida progresión desde los síntomas iniciales hasta la muerte. Se han producido algunos casos poco después del uso inicial, así como después de varios años de uso.

Programa de Prevención de Embarazo

El ácido valproico tiene un alto potencial teratogénico y los niños expuestos en el útero al ácido valproico tienen un alto riesgo de sufrir malformaciones congénitas importantes y trastornos del neurodesarrollo.

PMS-VALPROIC ACID está contraindicado en el tratamiento de la epilepsia durante el embarazo a menos que no se pueda encontrar otra alternativa adecuada, y en el tratamiento del trastorno bipolar en el embarazo

Condiciones del Programa de Prevención de Embarazo:

El prescriptor debe asegurarse de que:

Las circunstancias individuales se evalúan en cada caso y se comentan con el paciente. Esto es para garantizar el compromiso y la comprensión del paciente de las opciones terapéuticas junto con los riesgos y las medidas necesarias para mitigar los riesgos.

Se evalúa el potencial de embarazo para todas las pacientes.

El paciente comprende y reconoce los riesgos de malformaciones congénitas mayores y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos al ácido valproico en el útero.

La paciente comprende la necesidad de someterse a una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento con ácido valproico según lo considere necesario la paciente o el médico tratante. Se recomienda que la prueba se realice después de un período perdido, el fracaso del método anticonceptivo seleccionado o según sea necesario.

Se asesora a la paciente sobre la anticoncepción, y que la paciente es capaz de cumplir con la necesidad de utilizar un método anticonceptivo eficaz y confiable (ver la subsección anticoncepción de esta advertencia), sin interrupción durante toda la duración del tratamiento con ácido valproico.

El paciente comprende la necesidad de una revisión regular (al menos anual) del tratamiento por parte de un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia o el trastorno bipolar.

La paciente entiende la necesidad de consultar a su médico tan pronto como esté planeando un embarazo para asegurar una discusión oportuna y el cambio a opciones de tratamiento alternativas antes de la concepción y antes de que se interrumpa la anticoncepción.

La paciente comprende la necesidad de consultar urgentemente a su médico si queda embarazada.

El paciente ha recibido la guía del paciente.

La paciente ha reconocido que ha entendido los riesgos asociados con el uso de ácido valproico y las precauciones necesarias que se deben tomar durante el tratamiento (Formulario de reconocimiento de riesgo anual).

Estas condiciones también se aplican a las mujeres que actualmente no son sexualmente activas, a menos que el prescriptor considere que existen razones de peso y convincentes para indicar que no hay riesgo de embarazo.

El farmacéutico u otro profesional de la salud debe asegurarse de que:

La tarjeta del paciente se proporciona con cada dispensación de ácido valproico y que los pacientes comprenden 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 sospecha o planificación de un embarazo.

Niñas:

El prescriptor debe asegurarse de que los padres/cuidadores de las niñas entiendan la necesidad de contactar al especialista una vez que la niña que recibe tratamiento con ácido valproico experimente la menarquia.

El prescriptor debe asegurarse de que los padres/cuidadores de niñas que han experimentado la menarquia reciban información completa sobre los riesgos de malformaciones congénitas importantes y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos a ácido valproico en el útero.

En pacientes que han experimentado la menarquia, el especialista que prescribe debe reevaluar anualmente la necesidad de continuar la terapia con ácido valproico y considerar opciones de tratamiento alternativas. Si el ácido valproico es el único tratamiento adecuado, la paciente debe utilizar al menos un método anticonceptivo eficaz y fiable (preferiblemente uno independiente del usuario) o dos métodos anticonceptivos complementarios. La paciente también debe cumplir con todas las demás condiciones del Programa de Prevención de Embarazo. El especialista debe hacer todo lo posible para cambiar a las niñas a un tratamiento alternativo antes de que lleguen a la edad adulta.

Prueba de embarazo:

Debe excluirse el embarazo antes del inicio del tratamiento con ácido valproico. El tratamiento no debe iniciarse en mujeres en edad fértil sin un resultado negativo en la prueba de embarazo en plasma, confirmado por un proveedor de atención médica, para descartar un uso no deseado durante el embarazo.

Anticoncepción:

Las mujeres en edad fértil a las que se les prescriba ácido valproico deben utilizar al menos un método anticonceptivo eficaz y fiable (preferiblemente un método independiente del usuario) o dos métodos anticonceptivos complementarios sin interrupción durante todo el tratamiento con ácido valproico. A estas pacientes se les debe proporcionar información completa sobre la prevención del embarazo y se les debe derivar para recibir asesoramiento anticonceptivo si no están usando métodos anticonceptivos efectivos. Las circunstancias individuales deben ser evaluadas en cada caso, al elegir el método anticonceptivo involucrando a la paciente en la discusión, para garantizar su compromiso y cumplimiento de las medidas elegidas. Incluso si tiene amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre métodos anticonceptivos efectivos y confiables. Al menos 1 de estas formas de anticoncepción debe ser una forma primaria, que incluye ligadura de trompas, vasectomía

de la pareja, dispositivos intrauterinos, píldoras anticonceptivas y productos anticonceptivos hormonales tópicos/inyectables/insertables. Formas secundarias o de barrera:

Métodos anticonceptivos incluyen diafragmas, condones de látex y capuchones cervicales. Se debe usar un diafragma y un capuchón cervical con un espermicida.

Los anticonceptivos hormonales que contienen estrógeno pueden resultar en una disminución de los niveles séricos de ácido valproico y potencialmente en una menor eficacia del ácido valproico. Se debe advertir a los pacientes que toman PMS-VALPROIC ACID que no comiencen ni suspendan dichos productos sin consultar a su médico. Los prescriptores deben controlar los niveles séricos de ácido valproico y la respuesta clínica al iniciar o descontinuar productos que contienen estrógenos.

Revisiones anuales del tratamiento por un especialista:

El especialista deberá, al menos anualmente, revisar si el ácido valproico es la opción de tratamiento más adecuada para el paciente. El especialista debe discutir el Formulario Anual de Reconocimiento de Riesgos, al inicio del tratamiento y durante cada revisión anual y asegurarse de que el paciente haya entendido su contenido.

Planificación del embarazo.

Para la indicación de epilepsia, si una mujer planea quedar embarazada, un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia debe reevaluar la terapia con ácido valproico y considerar opciones de tratamiento alternativas. Se debe hacer todo lo posible para cambiar a un tratamiento alternativo adecuado antes de la concepción y antes de interrumpir la anticoncepción. Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir más asesoramiento sobre los riesgos del ácido valproico para el feto para apoyar su toma de decisiones informada con respecto a la planificación familiar.

Para la indicación de trastorno bipolar, si una mujer está planeando quedar embarazada, se debe consultar a un especialista con experiencia en el manejo del trastorno bipolar. Si es necesario, se deben considerar opciones de tratamiento alternativas. El tratamiento con ácido valproico debe suspenderse antes de la concepción y antes de suspender la anticoncepción.

En caso de embarazo:

Si una mujer que recibe tratamiento con ácido valproico queda embarazada, debe ser remitida de inmediato a un especialista para reevaluar el tratamiento con ácido valproico y considerar opciones alternativas. Las pacientes con un embarazo expuesto al ácido valproico y sus parejas deben ser derivadas a un especialista con experiencia en medicina prenatal para evaluación y asesoramiento sobre el embarazo expuesto (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Poblaciones especiales, Mujeres embarazadas). Cuando estén disponibles, se deben ofrecer pruebas de diagnóstico prenatal para detectar defectos del tubo neural y otros defectos a las mujeres embarazadas que reciben tratamiento con PMS-VALPROIC ACID.

General:

Los fármacos antiepilépticos (FAE), incluido el ácido valproico, deben retirarse gradualmente para minimizar la posibilidad de convulsiones o el aumento de la frecuencia de las convulsiones.

Interacción con antibióticos carbapenémicos:

Los antibióticos carbapenem (ertapenem, imipenem, meropenem, doripenem) pueden reducir las concentraciones séricas de ácido valproico a niveles subterapéuticos. Esto puede provocar la pérdida del control de las convulsiones en pacientes epilépticos o la pérdida de eficacia en los no epilépticos. En algunos casos de coadministración en pacientes epilépticos, se han producido convulsiones intercurrentes. El aumento de la dosis de ácido valproico puede no ser suficiente para superar esta interacción. Si la administración conjunta

es esencial, las concentraciones séricas de ácido valproico deben controlarse diariamente después de iniciar la terapia con carbapenémicos. Se debe considerar una terapia antibacteriana o anticonvulsiva alternativa si las concentraciones séricas de ácido valproico caen significativamente o si se deteriora el control de las convulsiones.

Efectos del ácido valproico en la replicación de los virus VIH y CMV

Hay estudios in vitro que sugieren que el ácido valproico estimula la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana y del citomegalovirus (VIH y CMV) bajo ciertas condiciones experimentales. Se desconoce la relevancia clínica de estos datos in vitro. Además, la relevancia de estos hallazgos in vitro es incierta para los pacientes que reciben terapia antirretroviral de supresión máxima. No obstante, estos datos deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados de la monitorización periódica de la carga viral en pacientes infectados por el VIH que reciben ácido valproico o al realizar un seguimiento clínico de pacientes infectados por el CMV.

Carcinogénesis y mutagénesis

Los estudios de toxicidad en animales a largo plazo indican que el ácido valproico es un carcinógeno o promotor débil en ratas y ratones. La importancia de estos hallazgos para los humanos se desconoce en este momento.

Endocrino y Metabolismo.

Trastornos del ciclo de la urea

La tableta con cubierta entérica PMS-VALPROIC ACID (ácido valproico) está contraindicada en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea. Se ha notificado encefalopatía hiperamonémica, a veces mortal, tras el inicio de diácido valproico de sodio en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, un grupo de anomalías genéticas poco frecuentes, en particular la deficiencia de ornitina transcarbamilasa. Antes de iniciar el diácido valproico de sodio, se debe considerar la evaluación de trastornos del ciclo de la urea (UCD) en los siguientes pacientes:

Aquellos con antecedentes de encefalopatía o coma inexplicable, encefalopatía asociada con carga proteica, encefalopatía posparto o relacionada con el embarazo, retraso mental inexplicable o antecedentes de niveles elevados de amoníaco o glutamina en plasma;

Aquellos con signos y síntomas de UCD, por ejemplo, vómitos cíclicos y letargo, irritabilidad extrema episódica, ataxia, bajo nivel de nitrógeno ureico en sangre (BUN), evitación de proteínas;

Aquellos con antecedentes familiares de UCD o antecedentes familiares de muertes infantiles inexplicables (particularmente varones);

Aquellos con otros signos o síntomas de UCD. Los pacientes que reciben PMS-VALPROIC ACID que desarrollan síntomas de encefalopatía hiperamonémica inexplicable deben recibir tratamiento inmediato (incluida la interrupción de PMS-VALPROIC ACID) y ser evaluados para detectar trastornos subyacentes del ciclo de la urea (ver CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Endocrino y Metabolismo, Hiperamonemia y Hiperamonemia y Encefalopatía Asociada) con el uso concomitante de topiramato).

Hiperamonemia.

Se ha informado hiperamonemia en asociación con diácido valproico de sodio y puede estar presente a pesar de las pruebas de función hepática normales. En pacientes que desarrollan letargia y vómitos inexplicables o cambios en el estado mental, se debe considerar la encefalopatía hiperamonémica como una posible causa y se debe medir el nivel de amoníaco sérico. También se debe considerar la hiperamonemia en pacientes que presentan hipotermia. Si aumenta el amoníaco sérico, se debe suspender PMS-VALPROIC ACID. Se deben iniciar las intervenciones apropiadas para el tratamiento de la

hiperamoniemia, y dichos pacientes deben someterse a una investigación para detectar trastornos subyacentes del ciclo de la urea.

Las elevaciones asintomáticas de amoníaco sérico son más comunes y, cuando están presentes, requieren una estrecha vigilancia de los niveles de amoníaco sérico. Si la elevación persiste, se debe considerar la suspensión de PMS-VALPROIC ACID.

Hiperamoniemia y encefalopatía asociadas con el uso concomitante de topiramato, acetazolamida, fenobarbital o fenitoína

La administración concomitante de topiramato, acetazolamida, fenobarbital o fenitoína y diácido valproico de sodio se ha asociado con hiperamoniemia con o sin encefalopatía en pacientes que han tolerado cualquiera de los dos fármacos solos. Los síntomas clínicos de la encefalopatía hiperamoniémica a menudo incluyen alteraciones agudas en el nivel de conciencia y/o función cognitiva con letargo o vómitos. La hipotermia también puede ser una manifestación de hiperamoniemia. En la mayoría de los casos, los síntomas y signos disminuyeron con la suspensión de cualquiera de los fármacos. Este evento adverso no se debe a una interacción farmacocinética.

No se sabe si la monoterapia con topiramato, acetazolamida, fenobarbital o fenitoína se asocia con hiperamoniemia.

Los pacientes con errores congénitos del metabolismo o actividad mitocondrial hepática reducida pueden tener un mayor riesgo de hiperamoniemia con o sin encefalopatía. Aunque no se ha estudiado, una interacción de topiramato, acetazolamida, fenobarbital o fenitoína y ácido valproico puede exacerbar defectos existentes o desenmascarar deficiencias en personas susceptibles Hipotermia

Se ha informado hipotermia, definida como una caída involuntaria de la temperatura corporal central a $< 35^{\circ}\text{C}$ (95°F), en asociación con la terapia con diácido valproico de sodio, tanto en combinación con hiperamoniemia como en ausencia de esta. Esta reacción adversa también puede ocurrir en pacientes que usan topiramato concomitante con ácido valproico después de comenzar el tratamiento con topiramato o después de aumentar la dosis diaria de topiramato

La hipotermia puede manifestarse por una variedad de anomalías clínicas que incluyen letargo, confusión, coma y alteraciones significativas en otros sistemas de órganos importantes, como los sistemas cardiovascular y respiratorio. El manejo clínico y la evaluación deben incluir el examen de los niveles de amoníaco en sangre. Se debe considerar la suspensión de PMS-VALPROIC ACID en pacientes que desarrollen hipotermia.

Hematológico

Trombocitopenia

Debido a informes de trombocitopenia, inhibición de la segunda fase de agregación plaquetaria y parámetros de coagulación anormales (p. ej., fibrinógeno bajo), se recomiendan recuentos de plaquetas y pruebas de coagulación antes de iniciar la terapia y a intervalos periódicos. Se recomienda controlar el recuento de plaquetas y los parámetros de coagulación de los pacientes que reciben PMS-VALPROIC ACID antes de la cirugía planificada. La evidencia clínica de hemorragia, hematomas o un trastorno de la hemostasia/coagulación es una indicación para la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento.

Reacciones adversas relacionadas con la dosificación: trombocitopenia. La frecuencia de los efectos adversos (en particular, enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. En un ensayo clínico de diácido valproico de sodio como monoterapia en pacientes con epilepsia, 34/126 pacientes (27%) que recibieron aproximadamente 50 mg/kg/día en promedio, tuvieron al menos un valor de plaquetas $\leq 75 \times 10^9/\text{L}$. Aproximadamente la mitad de estos pacientes interrumpieron el tratamiento y el

recuento de plaquetas volvió a la normalidad. En los pacientes restantes, los recuentos de plaquetas se normalizaron con el tratamiento continuado. En este estudio, la probabilidad de trombocitopenia pareció aumentar significativamente con concentraciones de ácido valproico total de ≥ 110 mcg/mL (mujeres) o ≥ 135 mcg/mL (hombres).

Además, los hallazgos de un ensayo clínico cruzado realizado con tabletas de liberación prolongada de diácido valproico de sodio, en 44 pacientes con epilepsia, indican que la frecuencia de trombocitopenia leve emergente del tratamiento (recuento de plaquetas entre 100 y 150 x 10⁹/L) fue significativamente mayor después de 12 semanas de tratamiento con tabletas de liberación prolongada de diácido valproico de sodio que después de 12 semanas de tratamiento con tabletas de cubierta entérica de diácido valproico de sodio (7 versus 3 recuentos bajos, respectivamente).

Por lo tanto, el beneficio terapéutico que puede acompañar a las dosis más altas debe sopesarse frente a la posibilidad de una mayor incidencia de eventos adversos.

Hepático/Biliar/Pancreático.

Hepatotoxicidad grave o mortal

Se ha producido insuficiencia hepática con resultado de muerte en pacientes que recibieron diácido valproico de sodio y sus derivados. Estas incidencias generalmente ocurrieron durante los primeros 6 meses de tratamiento con ácido valproico. Se debe tener precaución al administrar PMS-VALPROIC ACID a pacientes con antecedentes de enfermedad hepática. Los pacientes que toman múltiples anticonvulsivos, los niños, los que tienen trastornos metabólicos congénitos, los que tienen trastornos convulsivos graves acompañados de retraso mental y los que tienen una enfermedad cerebral orgánica pueden correr un riesgo particular.

La experiencia ha indicado que los niños menores de 2 años tienen un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos que toman múltiples anticonvulsivos, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, aquellos con trastornos convulsivos severos acompañados de retraso mental y aquellos con enfermedad cerebral orgánica. El riesgo en este grupo de edad disminuyó considerablemente en pacientes que recibieron diácido valproico de sodio como monoterapia. De manera similar, los pacientes de 3 a 10 años tenían un riesgo algo mayor si recibían múltiples anticonvulsivantes que aquellos que solo recibían ácido valproico. Por encima de los 2 años de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en pacientes progresivamente mayores. No se han notificado muertes en pacientes mayores de 10 años que recibieron ácido valproico solo.

Si se va a usar PMS-VALPROIC ACID para el control de convulsiones en niños de 2 años o menos, debe usarse con extrema precaución y como agente único. Se deben sopesar los beneficios del tratamiento frente a los riesgos (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Poblaciones especiales, Pediatría [< 18 años de edad]).

La hepatotoxicidad grave o fatal puede estar precedida por síntomas inespecíficos como malestar general, debilidad, letargo, edema facial, anorexia y vómitos. En pacientes con epilepsia, también puede ocurrir una pérdida del control de las convulsiones. Los pacientes deben ser monitoreados de cerca por la aparición de estos síntomas. Se debe instruir a los pacientes y a los padres para que informen tales síntomas. Debido a la naturaleza inespecífica de algunos de los primeros signos, se debe sospechar hepatotoxicidad en pacientes que se enferman, por causas distintas a las obvias, mientras toman PMS-VALPROIC ACID.

Se deben realizar pruebas de función hepática antes de la terapia y posteriormente a intervalos frecuentes, especialmente durante los primeros 6 meses. Sin embargo, los médicos no deben confiar totalmente en la bioquímica del suero, ya que estas pruebas

pueden no ser anormales en todos los casos, pero también deben considerar los resultados de un examen físico y un historial médico provisionales cuidadosos.

En pacientes de alto riesgo, también podría ser útil controlar el fibrinógeno y la albúmina séricos para detectar disminuciones en la concentración y el amoníaco sérico para detectar aumentos en la concentración. Si ocurren cambios, se debe suspender PMS-VALPROIC ACID. La dosis debe ajustarse y mantenerse en la dosis más baja compatible con el control óptimo de las convulsiones.

El fármaco debe suspenderse inmediatamente en presencia de disfunción hepática significativa, sospechada o aparente. En algunos casos, la disfunción hepática ha progresado a pesar de la suspensión del fármaco. La frecuencia de efectos hepáticos adversos (en particular, enzimas hepáticas elevadas) puede aumentar al aumentar la dosis. El beneficio terapéutico que pueden acompañar a las dosis más altas, por lo tanto, deben sopesarse frente a la posibilidad de una mayor incidencia de efectos adversos (ver CONTRAINDICACIONES).

Pacientes con Enfermedad Mitocondrial

Se ha informado insuficiencia hepática aguda inducida por ácido valproico y muertes relacionadas con el hígado en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados por mutaciones en el gen de la ADN polimerasa mitocondrial γ (POLG) (p. ej., síndrome de Alpers-Huttenlocher) a una tasa mayor que aquellos sin estos síndromes (ver CONTRAINDICACIONES).

Los trastornos relacionados con POLG deben sospecharse en pacientes con antecedentes familiares o síntomas sugestivos de un trastorno relacionado con POLG, que incluyen, entre otros, encefalopatía inexplicable, epilepsia refractaria (focal, mioclónica), estado epiléptico en la presentación, retrasos en el desarrollo, regresión psicomotora, neuropatía sensitivomotora axonal, miopatía, ataxia cerebelosa, oftalmoplejía o migraña complicada con aura occipital. Las pruebas de mutación de POLG deben realizarse de acuerdo con la práctica clínica actual para la evaluación diagnóstica de dichos trastornos. Las mutaciones A467T y W748S están presentes en aproximadamente 2/3 de los pacientes con trastornos relacionados con POLG autosómico recesivo.

En pacientes mayores de dos años con sospecha clínica de enfermedad mitocondrial hereditaria, el diácido valproico sódico solo debe usarse después de que otros anticonvulsivos hayan fallado. Este grupo de pacientes mayores debe ser monitoreado de cerca durante el tratamiento con PMS-VALPROIC ACID para el desarrollo de daño hepático agudo con evaluaciones clínicas periódicas y monitoreo de pruebas de función hepática.

En presencia de disfunción hepática significativa, sospechada o aparente, PMS-VALPROIC ACID debe suspenderse e iniciar una terapia alternativa. En algunos casos, la disfunción hepática ha progresado a pesar de la suspensión del fármaco.

Pancreatitis

Se han notificado casos de pancreatitis potencialmente mortal tanto en niños como en adultos que recibieron diácido valproico de sodio. Algunos de los casos se han descrito como hemorrágicos con una rápida progresión desde los síntomas iniciales hasta la muerte. Algunos casos han ocurrido poco después del uso inicial, así como después de varios años de uso. La tasa basada en los casos notificados supera la esperada en la población general y ha habido casos en los que la pancreatitis reapareció después de la re exposición a ácido valproico. En ensayos clínicos, hubo 2 casos de pancreatitis sin etiología alternativa en 2.416 pacientes, lo que representa 1.044 pacientes-año de experiencia. Se debe advertir a los pacientes y tutores que el dolor abdominal, las náuseas, los vómitos y/o la anorexia pueden ser síntomas de pancreatitis que requieren una evaluación médica inmediata. Si se diagnostica pancreatitis, normalmente se debe interrumpir el tratamiento con PMS-VALPROIC ACID. Se debe iniciar un tratamiento alternativo para la afección médica subyacente según esté clínicamente indicado.

Efectos musculares / Rabdomiolisis

Se han notificado casos raros de rabdomiólisis, independientes del síndrome neuroléptico maligno, en pacientes tratados con ácido valproico. Los casos han incluido insuficiencia renal y muertes.

Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente por dolor muscular, sensibilidad o debilidad, particularmente si se acompaña de malestar o fiebre u orina de color té. Se deben evaluar los niveles de creatina fosfoquinasa (CPK) en sangre en los pacientes que experimentan estos síntomas y se debe interrumpir el tratamiento con diácido valproico de sodio si se miden niveles de CPK marcadamente elevados o si el paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de rabdomiólisis.

Se debe tener precaución al prescribir PMS-VALPROIC ACID a pacientes con factores predisponentes/de riesgo, que incluyen: antecedentes de trastornos musculares como la deficiencia de CPT II (carnitina palmitoiltransferasa tipo II); hipotiroidismo no controlado; insuficiencia hepática o renal; medicamentos concomitantes que se sabe que están asociados con la rabdomiolisis (por ejemplo, estatinas, antipsicóticos, diuréticos, algunos antidepresivos).

Neurológico

Atrofia cerebral

Ha habido informes posteriores a la comercialización de atrofia cerebral y cerebelosa reversible e irreversible con síntomas neurológicos, en niños, adultos y ancianos que reciben terapia con ácido valproico. También se demostró una relación temporal entre la terapia con ácido valproico y el desarrollo de atrofia cerebral y signos y síntomas asociados. En algunos casos, los síntomas desaparecieron después de suspender el ácido valproico pero los pacientes se recuperaron con secuelas permanentes (ver REACCIONES ADVERSAS). Las funciones motoras y cognitivas de los pacientes tratados con ácido valproico deben controlarse de forma rutinaria y el fármaco debe suspenderse en presencia de signos aparentes o sospechados de atrofia cerebral.

Problemas neurológicos en niños después de la exposición intrauterina al ácido valproico

Se han informado informes de atrofia cerebral con diversas formas de problemas neurológicos, incluidos retrasos en el desarrollo cognitivo, deterioro psicomotor y puntajes de coeficiente intelectual reducidos en niños que estuvieron expuestos en el útero a productos de ácido valproico (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Poblaciones especiales, Niñas/Adolescentes mujeres en edad fértil).

Conducción y ocupaciones peligrosas

PMS-VALPROIC ACID puede producir depresión del sistema nervioso central (SNC), especialmente cuando se combina con otro depresor del SNC, como el alcohol. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes que no realicen ocupaciones peligrosas, como conducir un automóvil u operar maquinaria peligrosa, hasta que se sepa que no se adormecerán a causa del medicamento.

Convulsiones agravadas

Al igual que con otros fármacos antiepilépticos, algunos pacientes pueden experimentar un empeoramiento de la frecuencia y la gravedad de las convulsiones, o la aparición de nuevos tipos de convulsiones con ácido valproico. Se han informado casos posteriores a la comercialización de convulsiones agravadas graves para el ácido valproico, incluido el estado epiléptico y la muerte. En caso de que las convulsiones se agraven, se debe recomendar a los pacientes que consulten a su médico de inmediato.

Psiquiátrico:

Comportamiento e ideación suicida

Se han informado casos de ideación y comportamiento suicida en pacientes tratados con agentes antiepilépticos en varias indicaciones.

Todos los pacientes tratados con fármacos antiepilépticos (FAE), independientemente de la indicación, deben ser monitorizados para detectar signos de ideación y comportamiento suicida y se debe considerar el tratamiento adecuado. Se debe recomendar a los pacientes (y a los cuidadores de los pacientes) que busquen atención médica en caso de que surjan signos de ideación o comportamiento suicida.

Un metanálisis de la FDA de ensayos aleatorizados controlados con placebo, en los que se usaron FAE para diversas indicaciones, mostró un pequeño aumento del riesgo de ideación y comportamiento suicida en pacientes tratados con estos medicamentos. El mecanismo de este riesgo no se conoce.

Hubo 43.892 pacientes tratados en los ensayos clínicos controlados con placebo que se incluyeron en el metanálisis. Aproximadamente el 75% de los pacientes en estos ensayos clínicos fueron tratados por indicaciones distintas a la epilepsia y, para la mayoría de las indicaciones no relacionadas con la epilepsia, el tratamiento (FAE o placebo) se administró como monoterapia. Los pacientes con epilepsia representaron aproximadamente el 25 % del número total de pacientes tratados en los ensayos clínicos controlados con placebo y, para la mayoría de los pacientes con epilepsia, el tratamiento (FAE o placebo) se administró junto con otros agentes antiepilépticos (es decir, pacientes en ambos tratamientos). Por lo tanto, el pequeño aumento del riesgo de ideación y comportamiento suicida informado en el metanálisis (0,43 % para los pacientes con FAE en comparación con el 0,24 % para los pacientes con placebo) se basa en gran medida en los pacientes que recibieron tratamiento en monoterapia (FAE o placebo) para pacientes no indicaciones de epilepsia. El diseño del estudio no permite una estimación del riesgo de ideación y comportamiento suicida para pacientes con epilepsia que toman FAE, debido a que esta población es la minoría en el estudio y la comparación de fármaco-placebo en esta población está confundida por la presencia de tratamiento complementario con FAE en ambos brazos.

Trastornos del comportamiento

Ha habido informes posteriores a la comercialización de trastornos del comportamiento, que incluyen agresión, agitación, comportamiento anormal, alteración de la atención y trastornos del aprendizaje. Aunque se vieron afectados pacientes de todas las edades, incluidos los ancianos y los expuestos a productos de ácido valproico en el útero, se notificó una gran cantidad de casos en niños. No hubo una tendencia clara con respecto a la dosis de ácido valproico. En algunos casos, los pacientes mejoraron o se recuperaron después de suspender el ácido valproico.

Renal

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal se asocia con un aumento en la fracción libre de ácido valproico. En varios estudios, la fracción libre de ácido valproico en plasma de pacientes con insuficiencia renal fue aproximadamente el doble que la de sujetos con función renal normal. En consecuencia, el control de las concentraciones totales en pacientes con insuficiencia renal puede ser engañoso, ya que las concentraciones libres pueden estar sustancialmente elevadas, mientras que las concentraciones totales pueden parecer normales. La hemodiálisis en pacientes con insuficiencia renal puede eliminar hasta el 20% del ácido valproico circulante.

Sensibilidad/Resistencia

Reacción de hipersensibilidad multiorgánica

Raramente se han notificado reacciones de hipersensibilidad multiorgánica en estrecha asociación temporal con el inicio del tratamiento con diácido valproico de sodio en pacientes adultos y pediátricos (mediana de tiempo hasta la detección 21 días; rango de 1 a 40).

Aunque ha habido un número limitado de informes, muchos de estos casos resultaron en hospitalización y se informó al menos una muerte. Los signos y síntomas de este trastorno fueron diversos; sin embargo, los pacientes por lo general, aunque no de forma exclusiva, presentan fiebre y exantema asociados con la afectación de otros órganos y sistemas. Otras manifestaciones asociadas pueden incluir linfadenopatía, hepatitis, anomalías en las pruebas de función hepática, anomalías hematológicas (p. ej., eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia), prurito, nefritis, oliguria, síndrome hepatorenal, artralgia y astenia. Debido a que el trastorno es variable en su expresión, pueden ocurrir otros síntomas y signos de órganos y sistemas que no se mencionan aquí. Si se sospecha esta reacción, se debe suspender PMS-VALPROIC ACID y comenzar un tratamiento alternativo. Aunque no está clara la existencia de sensibilidad cruzada con otros fármacos que producen este síndrome, la experiencia entre fármacos asociados a hipersensibilidad multiorgánica indicaría que esta es una posibilidad.

Función/reproducción sexual

Fertilidad

Se desconoce el efecto del ácido valproico sobre el desarrollo testicular y sobre la producción de esperma y la fertilidad en humanos. Consulte TOXICOLOGÍA, Reproducción y Teratología, Fertilidad para obtener resultados en estudios con animales.

Se ha informado amenorrea, ovarios poliquísticos y niveles elevados de testosterona en mujeres que usan ácido valproico. La administración de ácido valproico también puede afectar la fertilidad en los hombres. Los informes de casos indican que los efectos sobre las disfunciones de la fertilidad son reversibles después de la interrupción del tratamiento.

Piel

Reacciones cutáneas graves

La dosis de lamotrigina debe reducirse cuando se coadministra con PMS-VALPROIC ACID. Se han informado reacciones cutáneas graves (como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica) con la administración concomitante de lamotrigina y ácido valproico (consulte la Monografía del producto de lamotrigina para obtener detalles sobre la dosificación de lamotrigina con la administración concomitante de ácido valproico).

Poblaciones Especiales

Niñas/Mujeres en edad fértil/Embarazo

PMS-VALPROIC ACID puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. El uso de ácido valproico durante el embarazo se asocia con un mayor riesgo de defectos congénitos graves, como defectos del tubo neural (p. ej., espina bífida), defectos craneofaciales, paladar hendido, malformaciones cardiovasculares (p. ej., comunicación interauricular), hipospadias, etc. En algunos casos, se han informado desenlaces fatales (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Poblaciones especiales, Riesgo en el recién nacido, Defectos de nacimiento).

PMS-VALPROIC ACID no debe usarse para tratar a niñas, mujeres en edad fértil y mujeres embarazadas a menos que los tratamientos alternativos sean ineficaces o no se toleren. El beneficio y el riesgo deben reevaluarse cuidadosamente, al menos una vez al año, en la pubertad, y con urgencia cuando una mujer en edad fértil planea un embarazo o queda embarazada. Dado que algunas de las malformaciones congénitas ocurren en el primer trimestre del embarazo antes de que muchas mujeres sepan que están embarazadas, se debe informar a todas las mujeres en edad fértil sobre el peligro potencial para el feto por la exposición al diácido valproico de sodio. Las mujeres en edad fértil deben utilizar al menos un método anticonceptivo eficaz y fiable (preferiblemente uno independiente del usuario) o dos métodos anticonceptivos complementarios durante el tratamiento con PMS-VALPROIC ACID (ver CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Embarazo). Programa de Prevención).

El ácido valproico no reduce la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Sin embargo, los productos que contienen estrógeno, incluidos los anticonceptivos hormonales que contienen estrógeno, pueden aumentar la eliminación de ácido valproico, lo que puede provocar una disminución de la concentración sérica de ácido valproico y una posible disminución de la eficacia del ácido valproico. Se debe advertir a las pacientes que toman PMS-VALPROIC ACID que no comiencen ni suspendan los productos que contienen estrógenos (incluidos los anticonceptivos orales) sin consultar a su médico. Los prescriptores deben monitorear la respuesta clínica (control de convulsiones o control del estado de ánimo) al iniciar o suspender productos que contienen estrógeno. Considere el control de los niveles séricos de ácido valproico (consulte INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS, Interacciones farmacológicas, Tabla 2).

Riesgo de exposición durante el embarazo relacionado con el ácido valproico

Tanto el ácido valproico adyuvante como la monoterapia se asocian frecuentemente con resultados anormales del embarazo. Los datos disponibles sugieren que la politerapia antiepiléptica que incluye ácido valproico también puede estar asociada con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que la monoterapia con ácido valproico.

Las pruebas para detectar defectos del tubo neural y otros defectos mediante los procedimientos actualmente aceptados deben considerarse parte de la atención prenatal de rutina en mujeres embarazadas que reciben PMS-VALPROIC ACID.

Registro de Embarazo

Se debe recomendar a las pacientes embarazadas que toman PMS-VALPROIC ACID que se inscriban en el Registro de Embarazo de Medicamentos Antiepilépticos de América del Norte (NAAED). Esto se puede hacer llamando al número gratuito 1-888-233-2334, y debe ser realizado por los propios pacientes. La información sobre el registro también se puede encontrar en el siguiente sitio web: <http://www.aedpregnancyregistry.org/>.

Programa de Prevención de Embarazo

Se puede proporcionar información sobre el Programa de Prevención de Embarazo, incluidos los recursos educativos, así como para informar sobre la posible exposición embriofetal al ácido valproico, comunicándose con Apotex al 1-800-667-4708.

Si una mujer está planeando un embarazo:

Para la indicación de epilepsia, un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia debe reevaluar la terapia con ácido valproico y considerar opciones de tratamiento alternativas. Se debe hacer todo lo posible para cambiar a un tratamiento alternativo adecuado antes de la concepción y antes de suspender la anticoncepción (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Programa de Prevención de Embarazo). Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir asesoramiento adicional sobre los riesgos de ácido valproico para el feto para apoyar su toma de decisiones informada con respecto a la familia.

Para la indicación de trastorno bipolar, se debe consultar a un especialista con experiencia en el manejo del trastorno bipolar. El tratamiento con ácido valproico debe suspenderse antes de la concepción y antes de suspender la anticoncepción. Si es necesario, se debe considerar la planificación de opciones de tratamiento alternativas (consulte CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Poblaciones especiales, Riesgo de exposición durante el embarazo relacionado con el ácido valproico y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Poblaciones especiales, Riesgo en el recién nacido).

Mujeres embarazadas

El ácido valproico como tratamiento para el trastorno bipolar está contraindicado durante el embarazo. El ácido valproico como tratamiento para la epilepsia está contraindicado en el embarazo a menos que no exista un tratamiento alternativo adecuado (ver

CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Programa de Prevención del Embarazo).

Si una mujer que usa ácido valproico queda embarazada, debe ser remitida de inmediato a un especialista para considerar opciones de tratamiento alternativas.

Durante el embarazo, las convulsiones tónico-clónicas 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 ácido valproico en el embarazo y después de considerar detenidamente un tratamiento alternativo, en circunstancias excepcionales, una mujer embarazada debe recibir ácido valproico para la epilepsia, se recomienda:

Use la dosis efectiva más baja y divida la dosis diaria de ácido valproico en varias dosis pequeñas para tomar a lo largo del día;

Considere el uso de una formulación de liberación prolongada de PMS-VALPROIC ACID, que puede ser preferible a las formulaciones de liberación inmediata para evitar concentraciones plasmáticas máximas altas.

Todas las pacientes con un embarazo expuesto al ácido valproico y sus parejas deben ser derivadas a un especialista con experiencia en medicina prenatal para evaluación y asesoramiento. Debe realizarse un seguimiento prenatal especializado para detectar la posible aparición de defectos del tubo neural u otras malformaciones. La suplementación con folato (5 mg diarios) 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 el folato pueda prevenir defectos congénitos o malformaciones debido a la exposición al ácido valproico.

Riesgo en el neonato

Muy raramente se han notificado casos de síndrome hemorrágico en recién nacidos cuyas madres tomaron ácido valproico durante el embarazo. Este síndrome hemorrágico está relacionado con trombocitopenia, hipofibrinogenemia y/o disminución de otros factores de la coagulación.

También se ha informado afibrinogenemia y puede ser fatal. Sin embargo, este síndrome debe distinguirse de la disminución de los factores de vitamina K inducida por el fenobarbital y otras enzimas. Por lo tanto, en los recién nacidos, se debe investigar el recuento de plaquetas, el nivel plasmático de fibrinógeno, las pruebas de coagulación y los factores de coagulación.

Se han informado casos de hipoglucemia en recién nacidos cuyas madres tomaron ácido valproico durante el tercer trimestre del embarazo.

Se han informado casos de hipotiroidismo en recién nacidos cuyas madres tomaron ácido valproico durante el embarazo.

El síndrome de abstinencia (los síntomas incluyen: agitación, irritabilidad, hiperexcitabilidad, nerviosismo, hipercinesia, trastornos de la tonicidad, temblores, convulsiones y trastornos de la alimentación) puede ocurrir en los días posteriores al nacimiento en recién nacidos cuyas madres hayan tomado ácido valproico durante el último trimestre del embarazo.

Defectos de nacimiento

Resumen

Ácido valproico puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas;

El uso de ácido valproico materno puede causar defectos del tubo neural (p. ej., espina bífida) y otras anomalías estructurales (p. ej., defectos craneofaciales, malformaciones cardiovasculares como comunicación interauricular, hipospadias, malformaciones de las extremidades como pie zambo y polidactilia).

La tasa de malformaciones congénitas entre los bebés nacidos de madres que usan monoterapia con ácido valproico es aproximadamente cuatro veces mayor que la tasa entre los bebés nacidos de madres epilépticas que usan otras monoterapias antiepilépticas. Este riesgo depende de la dosis, pero no se puede establecer una dosis umbral por debajo de la cual no exista ningún riesgo.

Datos: Los datos que se describen a continuación se obtuvieron casi exclusivamente de mujeres que recibieron ácido valproico para tratar la epilepsia. Los datos de los registros de embarazo indican un mayor riesgo de anomalías congénitas en los lactantes expuestos a la monoterapia con diácido valproico de sodio durante el primer trimestre del embarazo en comparación con otros fármacos antiepilépticos. Según los datos del Registro de Embarazo y los Centros para el Control de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos, el riesgo estimado de que las mujeres expuestas al ácido valproico tengan hijos con espina bífida, hendiduras orales, defectos del tubo neural e hipospadias es de aproximadamente 1 a 2 % en comparación con el riesgo de espina bífida en la población general, que es de aproximadamente 0,06 a 0,07%.

En un estudio que utilizó los datos del Registro de Embarazo NAAED, se informaron 16 casos de malformaciones importantes después de la exposición prenatal al ácido valproico entre los hijos de 149 mujeres inscritas que usaron ácido valproico durante el embarazo. Tres de los 16 casos fueron defectos del tubo neural; los casos restantes incluyeron defectos craneofaciales, malformaciones cardiovasculares y malformaciones de gravedad variable que involucran otros sistemas del cuerpo. El NAAED Pregnancy Registry ha informado una tasa de malformación mayor del 10,7 % en los hijos de mujeres expuestas a la monoterapia con ácido valproico durante el embarazo (dosis diaria promedio: 1000 mg; rango: 500 - 2000 mg/día) en comparación con la tasa de malformación mayor del 2,9 % entre 1.048 mujeres epilépticas que recibieron cualquier otro fármaco antiepiléptico en monoterapia durante el embarazo. Estos datos muestran un riesgo cuatro veces mayor de cualquier malformación importante después de la exposición al ácido valproico en el útero en comparación con el riesgo después de la exposición en el útero a cualquier otro fármaco antiepiléptico en monoterapia.

Los datos derivados de un metanálisis (que incluye registros y estudios de cohortes) han demostrado que el 10,73 % de los hijos de mujeres epilépticas expuestas a la monoterapia con ácido valproico durante el embarazo sufren malformaciones congénitas (IC del 95 %: 8,16 a 13,29). Este es un mayor riesgo de malformaciones mayores que para la población general, para quienes el riesgo es de alrededor del 2 al 3%. El riesgo depende de la dosis, pero no se puede establecer una dosis umbral por debajo de la cual no exista riesgo.

Los datos disponibles muestran una mayor incidencia de malformaciones menores y mayores. Los tipos más comunes de malformaciones incluyen defectos del tubo neural, dismorfismo facial, labio leporino y paladar hendido, craneoestenosis, defectos cardíacos, renales y urogenitales, defectos de las extremidades (incluida la aplasia bilateral del radio) y anomalías múltiples que involucran varios sistemas del cuerpo.

La exposición intrauterina a varias dosis terapéuticas de ácido valproico, durante cualquier trimestre del embarazo, también puede provocar deficiencia auditiva o sordera debido a malformaciones en los oídos y/o la nariz (efecto secundario) y/o toxicidad directa sobre la función auditiva. Todos los casos hasta la fecha se informaron como graves e incluyeron sordera o deficiencia auditiva tanto unilateral como bilateral. Cuando se informaron los resultados, la mayoría de los casos quedaron sin resolver. En el 58% de los casos, la edad de diagnóstico de hipoacusia o sordera fue dentro de las primeras 4 semanas posteriores al nacimiento. Se recomienda monitorear los signos y síntomas de ototoxicidad.

Riesgo de problemas neurológicos por exposición en el útero

Atrofia Cerebral:

La exposición intrauterina a los productos de ácido valproico se ha asociado con atrofia cerebral con diversos grados/manifestaciones de compromiso neurológico, incluidos retrasos en el desarrollo y deterioro psicomotor (ver REACCIONES ADVERSAS y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Neurológico, Atrofia cerebral).

Retrasos del desarrollo:

Los datos disponibles hasta la fecha muestran que la exposición al ácido valproico en el útero puede tener efectos adversos en el desarrollo mental y físico de los niños expuestos. El riesgo parece depender de la dosis, pero no se puede establecer una dosis umbral por debajo de la cual no exista riesgo. El período gestacional exacto para el riesgo de estos efectos es incierto y es posible que el riesgo exista durante todo el embarazo.

Los estudios en niños en edad preescolar expuestos a ácido valproico en el útero muestran que hasta un 30 a 40 % experimenta retrasos en su desarrollo temprano, como hablar y caminar más tarde, habilidades intelectuales más bajas, habilidades lingüísticas deficientes (hablar y comprender) y problemas de memoria.

Coeficiente intelectual disminuido:

El ácido valproico puede causar una disminución en las puntuaciones del cociente intelectual (CI) en los niños después de la exposición en el útero. Aunque no se sabe exactamente cuándo ocurren los efectos cognitivos durante el embarazo en los niños expuestos al ácido valproico, existe el riesgo de que pueda ocurrir al principio del embarazo.

El cociente de inteligencia (CI) medido en niños en edad escolar (6 años) con antecedentes de exposición al ácido valproico en el útero fue en promedio de 7 a 10 puntos más bajo que los niños expuestos a otros antiepilépticos. Existe evidencia en niños expuestos a ácido valproico de que el riesgo de deterioro intelectual puede ser independiente del coeficiente intelectual materno.

Autismo y/o Trastornos del Espectro Autista:

Hay datos limitados sobre los resultados a largo plazo. Se realizó un estudio poblacional en Dinamarca basado en varios registros nacionales de pacientes, incluido el Registro médico danés de nacimientos. Este estudio mostró que los niños expuestos al ácido valproico en el útero tienen un mayor riesgo de trastornos del espectro autista (aproximadamente 3 veces) y autismo infantil (aproximadamente 5 veces) en comparación con los hijos de mujeres epilépticas no expuestas en el mismo estudio.

Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH):

También se llevó a cabo otro estudio poblacional en Dinamarca basado en varios registros nacionales de pacientes, incluido el Registro médico danés de nacimientos. Este estudio mostró que los niños expuestos al ácido valproico en el útero tienen un mayor riesgo de desarrollar TDAH en comparación con los hijos de mujeres epilépticas no expuestas en el mismo estudio. Los datos muestran que el 8,4 % de los niños expuestos al ácido valproico en el útero fueron diagnosticados con TDAH en comparación con el 3,2 % de los niños no expuestos en el mismo estudio.

Aunque los estudios disponibles tienen algunas limitaciones, el peso de la evidencia respalda una asociación causal entre la exposición al ácido valproico en el útero y los efectos adversos posteriores en el desarrollo neurológico, incluido el aumento en la aparición de trastornos del espectro autista.

Anomalías de la coagulación: Se han informado casos posteriores a la comercialización de anomalías de la coagulación en pacientes de todas las edades que reciben terapia con ácido valproico. Estos incluyen trombocitopenia, hipofibrinogenemia y/o disminución de otros factores de la coagulación, que pueden dar lugar a hemorragias y otras complicaciones, especialmente en los casos de disminución de los factores VII, VIII y XIII. Estas anomalías pueden no ser necesariamente dependientes de la dosis. Algunas de las manifestaciones de

la hemorragia pueden incluir sangrado de las mucosas (p. ej., menorragia, epistaxis, hematuria, melena), hematoma de tejidos blandos que facilita la formación de hematomas, hemartrosis y sangrado intracraneal.

Hemorragia: Se debe tener precaución en pacientes que toman ácido valproico y anticoagulantes y en casos de lesión o cirugía para evitar hemorragias potencialmente mortales o fatales.

Las mujeres embarazadas que toman ácido valproico también pueden desarrollar anomalías en la coagulación, lo que puede provocar complicaciones hemorrágicas en el recién nacido, incluida la muerte (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Hematológicas, Trombocitopenia). Si se utiliza PMS-VALPROIC ACID durante el embarazo, los parámetros de coagulación deben controlarse cuidadosamente.

Falla hepática

Se ha informado insuficiencia hepática, que resultó en la muerte de un recién nacido y de un bebé, luego del uso de ácido valproico durante el embarazo.

Hipoglucemia

Se han recibido informes graves de hipoglucemia posteriores a la comercialización en recién nacidos cuyas madres recibieron tratamiento con ácido valproico durante el embarazo. En la mayoría de los casos, el ácido valproico fue el único fármaco antiepiléptico (FAE) notificado. La mayoría de estos recién nacidos también presentaron otras anomalías congénitas, como hipospadias, dismorfismo facial complejo, anomalías en las extremidades, anomalías cardíacas graves, etc. Por lo tanto, si se tomó la decisión de usar ácido valproico durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, el paciente debe ser consciente del peligro potencial para el feto.

Anomalías de la glándula tiroides

Se han informado casos de hipotiroidismo en recién nacidos cuyas madres tomaron ácido valproico durante el embarazo. También se han informado casos de aumento de la hormona estimulante de la tiroides en suero o niveles reducidos de tiroxina en suero en niños que reciben terapia con ácido valproico. Además, se han notificado casos de hipotiroidismo e hipertiroidismo en adultos y niños que reciben monoterapia con ácido valproico.

Teratogenicidad en animales:

Estudios en animales han demostrado teratogenicidad inducida por ácido valproico (ver TOXICOLOGÍA, Reproducción y Teratología), y estudios en hembras humanas han demostrado transferencia placentaria del fármaco. Se han observado frecuencias aumentadas de malformaciones, así como retraso del crecimiento intrauterino y muerte en ratones, ratas, conejos y monos después de la exposición prenatal al ácido valproico. Las malformaciones del sistema esquelético son las anomalías estructurales más comunes producidas en animales de experimentación, pero se han observado defectos de cierre del tubo neural en ratones expuestos a concentraciones de ácido valproico en plasma materno superiores a 230 mcg/mL (2,3 veces el límite superior del rango terapéutico humano para la epilepsia) durante períodos susceptibles del desarrollo embrionario.

La administración de una dosis oral de 200 mg/kg/día o más (50 % de la dosis diaria máxima en humanos o más en mg/m²) a ratas preñadas durante la organogénesis produjo malformaciones (esqueléticas, cardíacas y urogenitales) y retraso del crecimiento en la descendencia. Estas dosis dieron como resultado niveles máximos de ácido valproico en plasma materno de aproximadamente 340 mcg/mL o más (3,4 veces el límite superior del rango terapéutico humano para la epilepsia o más). Se han informado deficiencias de comportamiento en la descendencia de ratas que recibieron una dosis de 200 mg/kg/día durante la mayor parte del embarazo.

Una dosis oral de 350 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces la dosis diaria máxima en humanos en base a mg/m²) produjo malformaciones esqueléticas y viscerales en conejos expuestos durante la organogénesis. Se observaron malformaciones esqueléticas, retraso del crecimiento y muerte en monos rhesus después de la administración de una dosis oral de 200 mg/kg/día (igual a la dosis diaria máxima en humanos en mg/m²) durante la organogénesis. Esta dosis resultó en niveles máximos de ácido valproico en plasma materno de aproximadamente 280 mcg/mL (2,8 veces el límite superior del rango terapéutico humano para la epilepsia).

Pediatría (< 18 años)

La experiencia ha indicado que los niños menores de 2 años tienen un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones antes mencionadas (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Hepatotoxicidad hepática/biliar/pancreática, grave o fatal). Cuando se utilice PMS-VALPROIC ACID en este grupo de pacientes, se debe utilizar con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse frente a los riesgos (ver CONTRAINDICACIONES).

Por encima de los 2 años de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

En pacientes mayores de dos años de edad con sospecha clínica de tener una enfermedad mitocondrial hereditaria, PMS-VALPROIC ACID solo debe usarse después de que otros anticonvulsivos hayan fallado.

Los niños más pequeños, especialmente aquellos que reciben medicamentos inductores de enzimas, requerirán dosis de mantenimiento más altas para alcanzar las concentraciones de ácido valproico total y libre objetivo. La variabilidad de la fracción libre limita la utilidad clínica de la monitorización del suero total concentraciones de ácido valproico. La interpretación de las concentraciones de ácido valproico en niños debe incluir la consideración de factores que afectan el metabolismo hepático y la unión a proteínas.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia del ácido valproico para el tratamiento de la manía aguda en personas menores de 18 años.

Geriatría (≥ 65 años)

Las alteraciones en la cinética del ácido valproico libre en ancianos indican que la dosis inicial debe reducirse en esta población (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN y ACCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA, Poblaciones y Condiciones Especiales, Geriatría).

No se ha evaluado en ensayos clínicos la seguridad y eficacia de ácido valproico en pacientes de edad avanzada con epilepsia y manía. Por lo tanto, se debe tener precaución en la selección de dosis para un paciente de edad avanzada, reconociendo las disfunciones hepáticas y renales más frecuentes y la experiencia limitada con diácido valproico de sodio en esta población.

Un estudio de pacientes ancianos reveló somnolencia relacionada con el ácido valproico y la suspensión del diácido valproico sódico por este evento adverso (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Poblaciones especiales, Geriatría, Somnolencia en ancianos). La dosis inicial se debe reducir en pacientes de edad avanzada y se debe considerar la reducción de la dosis o la suspensión en pacientes con somnolencia excesiva (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

Somnolencia en los ancianos

En un grupo de pacientes de edad avanzada (edad media 83 años, n = 172), las dosis de diácido valproico de sodio se aumentaron en 125 mg/día hasta una dosis objetivo de 20 mg/kg/día. En comparación con el placebo, un número significativamente mayor de

pacientes tratados con ácido valproico tuvo somnolencia y, aunque no fue estadísticamente significativo, un número mayor de pacientes tratados con ácido valproico experimentó deshidratación. Las discontinuaciones por somnolencia también fueron significativamente más altas en los pacientes tratados con ácido valproico en comparación con los que recibieron placebo. En aproximadamente la mitad de los pacientes con somnolencia, también se asoció una ingesta nutricional reducida y pérdida de peso. En pacientes de edad avanzada, la dosis debe aumentarse más lentamente y con un control regular de la ingesta de líquidos, deshidratación, somnolencia, infección del tracto urinario y otros eventos adversos. Se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción de PMS-.VALPROIC ACID en pacientes con disminución de la ingesta de alimentos o líquidos y en pacientes con somnolencia excesiva.

Efectos indeseables:

Epilepsia:

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son náuseas, vómitos e indigestión.

Dado que las tabletas de cubierta entérica de diácido valproico de sodio generalmente se han usado con otros antiepilépticos, en la mayoría de los casos no es posible determinar si las reacciones adversas mencionadas en esta sección se deben al diácido valproico de sodio solo o a la combinación de medicamentos.

Los eventos adversos que se informaron con ácido valproico en ensayos de epilepsia, informes espontáneos y otras fuentes se enumeran a continuación por clasificación de órganos del sistema.

Sanguíneo y Linfático:

Trastornos del sistema: La trombocitopenia y la inhibición de la fase secundaria de la agregación plaquetaria pueden reflejarse en alteración del tiempo de sangrado, petequias, hematomas, formación de hematomas, epistaxis y hemorragia.

Se han observado linfocitosis relativa, macrocitosis e hipofibrinogenemia. También se han informado leucopenia y eosinofilia.

Anemia, incluyendo macrocítica con o sin deficiencia de folato, aplásica, pancitopenia, supresión de la médula ósea, se ha informado agranulocitosis y porfiria intermitente aguda.

Trastornos cardíacos: bradicardia.

Trastornos del oído y laberinto:

La pérdida auditiva, ya sea reversible o irreversible sin embargo, no se ha establecido una relación de causa y efecto. También se ha informado dolor de oído.

Trastornos gastrointestinales:

Náuseas, vómitos e indigestión son los más comunes. Estos efectos suelen ser transitorios y rara vez requieren la interrupción del tratamiento. También se han notificado diarrea, calambres abdominales, estreñimiento, trastornos gingivales (principalmente hiperplasia gingival) e inflamación de la glándula parótida. La administración de diácido valproico de sodio de liberación retardada puede reducir los efectos secundarios gastrointestinales en algunos pacientes. En algunos pacientes, muchos de los cuales tienen trastornos gastrointestinales funcionales o anatómicos (incluidas ileostomía o colostomía) con tiempos de tránsito gastrointestinal reducidos, ha habido informes posteriores a la comercialización de tabletas de diácido valproico de sodio (liberación prolongada) en las heces.

Ha habido informes de pancreatitis aguda, incluidos casos fatales raros, que ocurren en pacientes que reciben diácido valproico de sodio.

Trastornos generales.

Sitio de administración: Edema de extremidades, fiebre e hipotermia.

Trastornos hepato biliares:

Las elevaciones menores de las transaminasas [p. ej., transaminasa glutámico oxaloacética sérica (SGOT) y transaminasa glutámico pirúvica sérica (SGPT)] y la lactato deshidrogenasa (LDH) son frecuentes y parecen estar relacionadas con la dosis. Ocasionalmente, las pruebas de laboratorio también muestran aumentos en la bilirrubina sérica y cambios anormales en otras pruebas de función hepática. Estos resultados pueden reflejar una hepatotoxicidad potencialmente grave.

Trastornos del sistema inmunológico:

Reacción alérgica, anafilaxia.

Infecciones e Infestaciones:

Neumonía y otitis media.

Trastornos del metabolismo y nutrición:

Hiperamonemia, hiponatremia, biotina deficiencia/deficiencia de biotinidasa y secreción inadecuada de hormona antidiurética. Ha habido informes raros de síndrome de Fanconi (disfunción tubular renal proximal) que ocurren principalmente en niños. Se han informado concentraciones reducidas de carnitina, aunque la relevancia clínica es indeterminada. Se ha notificado hiperglicinemia (concentración elevada de glicina en plasma) asociada con un desenlace fatal en un paciente con hiperglicinemia no cetósica preexistente. Anorexia con algo de pérdida de peso y aumento del apetito, también se han informado algunos aumentos de peso. Se ha notificado obesidad en la experiencia posterior a la comercialización.

Musculoesquelético y tejido conectivo:

Se han informado debilidad, rabdomiólisis y dolor óseo. Efectos Musculares /Rabdomiolisis). Se han recibido informes de disminución de la masa ósea, potencialmente conduce a la osteoporosis y la osteopenia, durante la terapia a largo plazo con algunos medicamentos anticonvulsivos, incluido el ácido valproico. Algunos estudios han indicado que los suplementos de calcio y vitamina D pueden ser beneficiosos para los pacientes que reciben tratamiento crónico con diácido valproico de sodio. En raras ocasiones se ha informado un síndrome similar al lupus eritematoso.

Neoplasias Benignas, malignas y no especificadas:

Síndrome mielodisplásico tanto en adultos como en niños (todos los niños estaban en monoterapia con ácido valproico). En algunos casos en adultos y/o niños, el síndrome mielodisplásico fue (incluidos quistes y pólipos): reversible al suspender el ácido valproico.

Trastornos del sistema nervioso:

Se han observado efectos sedantes en pacientes que reciben ácido valproico solo, pero ocurre con mayor frecuencia en pacientes que reciben terapia combinada. La sedación suele desaparecer con la reducción de otros medicamentos antiepilépticos.

Alucinaciones, ataxia, dolor de cabeza, nistagmo, diplopía, asterixis, "manchas delante de los ojos", temblor (puede estar relacionado con la dosis), confusión, disartria, mareos, hipoestesia, vértigo, falta de coordinación, deterioro de la memoria, trastorno cognitivo y trastornos extrapiramidales, incluido el parkinsonismo han sido reportados con el uso de ácido valproico. Se han informado casos raros de coma en pacientes que recibieron diácido valproico de sodio solo o junto con fenobarbital.

Se ha informado encefalopatía, con o sin fiebre o hiperamonemia, sin evidencia de disfunción hepática o niveles plasmáticos de ácido valproico inadecuados. La mayoría de los pacientes se recuperaron, con una notable mejoría de los síntomas, tras la interrupción del fármaco.

Se ha informado encefalopatía, con o sin fiebre o hiperamonemia, sin evidencia de disfunción hepática o niveles plasmáticos de ácido valproico inadecuados. La mayoría de los pacientes se recuperaron, con una notable mejoría de los síntomas, tras la interrupción del fármaco.

La atrofia cerebral observada en niños expuestos al ácido valproico en el útero condujo a diversas formas de eventos neurológicos, incluidos retrasos en el desarrollo y deterioro psicomotor. También se han informado malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo.

Se han notificado convulsiones agravadas (aumento del número de convulsiones o aparición de un nuevo tipo de convulsiones o empeoramiento de las convulsiones) en pacientes con epilepsia tratados con monoterapia con ácido valproico.

Desórdenes psiquiátricos:

Trastorno emocional, depresión, psicosis, agresión, hiperactividad psicomotora, hostilidad, agitación, alteración de la atención, conducta anormal, trastorno del aprendizaje y deterioro de la conducta.

Trastorno Renal y Urinario:

Enuresis, incontinencia urinaria, insuficiencia renal aguda, nefritis tubulointersticial e infección del tracto urinario.

Sistema reproductivo y trastorno de los senos:

Ha habido informes de menstruaciones irregulares, secundarias amenorrea, agrandamiento de las mamas y galactorrea en pacientes que reciben diácido valproico de sodio. Hiperandrogenismo (hirsutismo, virilismo, acné, alopecia de patrón masculino y/o aumento de andrógenos).

Ha habido informes posteriores a la comercialización de aspermia, azoospermia, disminución del recuento de espermatozoides, disminución de la motilidad de los espermatozoides, infertilidad masculina y morfología anormal de los espermatozoides en pacientes masculinos que recibieron productos con ácido valproico de sodio.

Ha habido informes espontáneos raros de enfermedad de ovario poliquístico. No se ha establecido una relación de causa y efecto.

Respiratorio y torácico y trastornos del mediastino:

Aumento de tos, derrame pleural.

Trastornos de los tejidos: Piel y subcutáneos:

Se han observado alopecia (pérdida de cabello) transitoria y/o relacionada con la dosis y trastornos del cabello (como textura anormal del cabello, cambios en el color del cabello, crecimiento anormal del cabello).

Rara vez se han observado erupciones cutáneas, fotosensibilidad, prurito generalizado, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y petequias.

Se han informado casos raros de necrólisis epidérmica tóxica (NET), incluido un caso fatal de un bebé de 6 meses que tomaba ácido valproico y varios otros medicamentos concomitantes. Un caso adicional de Tóxico.

Se notificó necrólisis epidérmica con resultado de muerte en un paciente de 35 años con SIDA que tomaba varios medicamentos concomitantes y con antecedentes de múltiples reacciones cutáneas a medicamentos.

Se han informado reacciones cutáneas graves con la administración concomitante de lamotrigina y diácido valproico de sodio.

También se ha informado vasculitis cutánea, trastornos de las uñas y del lecho ungueal en la experiencia posterior a la comercialización.

Trastorno Bipolar:

La incidencia de eventos adversos se determinó en base a los datos de dos ensayos clínicos controlados con placebo a corto plazo (21 días) de diácido valproico de sodio en el tratamiento de la manía aguda, y de dos ensayos abiertos retrospectivos a largo plazo (hasta 3 años).

Durante los ensayos controlados con placebo a corto plazo, los seis eventos adversos informados con mayor frecuencia en pacientes (n = 89) expuestos a ácido valproico fueron náuseas (22 %), dolor de cabeza (21 %), somnolencia (19 %), dolor (15 %), vómitos (12%) y mareos (12%).

En los ensayos retrospectivos a largo plazo (634 pacientes expuestos a ácido valproico), los seis eventos adversos informados con mayor frecuencia fueron somnolencia (31 %), temblor (29 %), dolor de cabeza (24 %), astenia (23 %), diarrea (22%) y náuseas (20%).

Asociado con la interrupción del tratamiento:

En los ensayos controlados con placebo, los eventos adversos que provocaron la suspensión del diácido valproico de sodio en al menos el uno por ciento de los pacientes fueron náuseas (4 %), dolor abdominal (3 %), somnolencia (2 %) y sarpullido (2 %).

En los ensayos retrospectivos a largo plazo, los eventos adversos que dieron lugar a ácido valproico la suspensión en al menos el uno por ciento de los pacientes fueron alopecia (2,4 %), somnolencia (1,9 %), náuseas (1,7 %) y temblor (1,4 %). El tiempo de aparición de estos eventos fue generalmente dentro de los dos primeros meses de la exposición inicial al ácido valproico. Una excepción notable fue la alopecia, que se experimentó por primera vez después de 3 a 6 meses de exposición en 8 de los 15 pacientes que suspendieron el ácido valproico en respuesta al evento.

En pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años), hubo reportes más frecuentes de lesión accidental, infección, dolor y, en menor grado, somnolencia y temblor, en comparación con pacientes de 18 a 65 años. La somnolencia y el temblor tendieron a estar asociados con la suspensión del diácido valproico de sodio.

Posología y modo de administración:

Monitoreo y Pruebas de Laboratorio.

Dado que PMS-VALPROIC ACID puede interactuar con medicamentos administrados simultáneamente que son capaces de inducir enzimas, se recomiendan determinaciones periódicas de la concentración plasmática de ácido valproico y medicamentos concomitantes durante el curso temprano de la terapia y siempre que se introduzcan o retiren medicamentos inductores de enzimas. Monitoreo de las concentraciones de ácido valproico

La unión a proteínas del ácido valproico se reduce en los ancianos, en pacientes con insuficiencia renal y en presencia de otros fármacos (p. ej., ácido acetilsalicílico). En consecuencia, las mediciones de los niveles plasmáticos de ácido valproico pueden ser engañosas en estos pacientes, ya que la exposición real al fármaco puede ser mayor que los valores medidos (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Hepático/Biliar/Pancreático, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Endocrino y Metabolismo, Hiperamonemia, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Hematológicas, Trombocitopenia e INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS, Interacciones Medicamentosas, Tabla 2).

Residuos de medicamentos

Ha habido informes raros de residuos de medicamentos en las heces, algunos de los cuales ocurrieron en el contexto de diarrea transitoria o aquellos con trastornos gastrointestinales anatómicos o funcionales con tiempo de tránsito acortado (por ejemplo, ileostomía,

colostomía, etc.). Se recomienda que a los pacientes con tiempo de tránsito gastrointestinal reducido solo se les administre la formulación de liberación inmediata de ácido valproico. Los niveles de ácido valproico en plasma deben verificarse si un paciente experimenta convulsiones incontroladas y/o inesperadas. Si está clínicamente indicado, el ácido valproico debe suspenderse gradualmente y debe considerarse un tratamiento alternativo.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Se informaron casos raros de coma en pacientes que recibieron ácido valproico solo o junto con fenobarbital (consulte Interacciones farmacológicas, Tabla 2).

Se han informado reacciones cutáneas graves (como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica) con la administración concomitante de lamotrigina y ácido valproico (consulte Interacciones farmacológicas, Tabla 2).

Se ha descubierto que el ácido valproico es un inhibidor débil de algunas isoenzimas P450, epóxido hidrasa y glucuronil transferasas.

Los medicamentos que afectan el nivel de expresión de las enzimas hepáticas, particularmente aquellos que elevan los niveles de glucuroniltransferasas (como ritonavir; ver la Tabla 2 a continuación), pueden aumentar la depuración de ácido valproico. Por ejemplo, la fenitoína, la carbamazepina y el fenobarbital (o primidona) pueden duplicar la depuración del ácido valproico. Por lo tanto, los pacientes que reciben monoterapia con diácido valproico de sodio generalmente tendrán vidas medias más prolongadas y concentraciones más altas que los pacientes que reciben politerapia con medicamentos antiepilépticos.

Por el contrario, cabe esperar que los fármacos que son inhibidores de las isoenzimas del citocromo P450, como los antidepresivos, tengan poco efecto sobre la depuración del diácido valproico de sodio porque la oxidación mediada por microsomas del citocromo P450 es un factor relativamente menor vía metabólica secundaria en comparación con la glucuronidación y la beta-oxidación.

La administración concomitante de PMS-.VALPROIC ACID con medicamentos que exhiben una amplia unión a proteínas (p. ej., ácido acetilsalicílico, carbamazepina, dicumarol, warfarina, tolbutamida y fenitoína) puede provocar la alteración de los niveles séricos del medicamento.

Dado que PMS-.VALPROIC ACID puede interactuar con medicamentos administrados simultáneamente que son capaces de inducir enzimas, se recomiendan determinaciones periódicas de la concentración plasmática de ácido valproico y medicamentos concomitantes durante el curso temprano de la terapia y siempre que se introduzcan o retiren medicamentos inductores de enzimas.

Interacciones fármaco-fármaco

La Tabla proporciona información sobre la influencia potencial de varios medicamentos recetados comúnmente en la farmacocinética del ácido valproico, así como la influencia potencial del ácido valproico en la farmacocinética y la farmacodinámica de varios medicamentos recetados comúnmente. La lista no es exhaustiva ni podría serlo, ya que continuamente se reportan nuevas interacciones. Tenga en cuenta que los medicamentos pueden aparecer bajo un nombre específico, familia o clase farmacológica. Se recomienda leer la sección completa.

Tabla. Resumen de interacciones farmacológicas, incluidas interacciones importantes, interacciones no clínicamente importantes e interacciones no observadas,

Tratamiento farmacológico concomitante	Ref	Efecto	Comentario clínico
Acetaminofen	CT	↔ Acetaminofen	El ácido valproico no tuvo efecto sobre ninguno de los parámetros farmacocinéticos del paracetamol

			cuando se administró simultáneamente a tres pacientes epilépticos.
Acetazolamida			La administración concomitante de ácido valproico y acetazolamida se ha asociado con encefalopatía y/o hiperamonemia. Los pacientes tratados con esos dos medicamentos deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de encefalopatía hiperamonémica (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Endocrino y Metabolismo)
Ácido acetilsalicílico	CT	↑ ácido valproico	Un estudio que involucró la coadministración de ácido acetilsalicílico en dosis antipiréticas (11 a 16 mg/kg) con diácido valproico de sodio a pacientes pediátricos (n = 6) reveló una disminución en la unión a proteínas y una inhibición del metabolismo del ácido valproico. La fracción libre de ácido valproico aumentó 4 veces en presencia de ácido acetilsalicílico en comparación con el diácido valproico sódico solo. La vía de oxidación beta que consiste en ácido 2-E-valproico, ácido 3-OH-valproico y ácido 3-ceto valproico disminuyó del 25 % de los metabolitos totales excretados con ácido valproico solo al 8,3 % en presencia de ácido acetilsalicílico. Se debe tener precaución cuando se administra diácido valproico de sodio con medicamentos que afectan la coagulación, [p. ej., ácido acetilsalicílico y warfarina] (ver REACCIONES ADVERSAS).
Alcohol	T	Sin interacción farmacocinética (PK)	El diácido valproico de sodio puede potenciar la acción depresora del alcohol sobre el SNC.
Amitriptilina / nortriptilina	CT	En general: ↓ amitriptilina ↓ nortriptilina Poco frecuentemente: ↑ amitriptilina ↑ nortriptilina	Administración de una dosis única oral de 50 mg de amitriptilina a 15 voluntarios normales (10 hombres y 5 mujeres) que recibieron diácido valproico de sodio (500 mg dos veces al día) dieron como resultado una disminución del 21 % en el aclaramiento plasmático de amitriptilina y una disminución del 34 % en el aclaramiento neto de nortriptilina. Se han recibido informes raros posteriores a la comercialización del uso simultáneo de ácido valproico y amitriptilina que resultaron en un

			aumento de los niveles de amitriptilina y nortriptilina. El uso concomitante de diácido valproico de sodio y amitriptilina rara vez se ha asociado con toxicidad. Se debe considerar el control de los niveles de amitriptilina en pacientes que toman diácido valproico de sodio de forma concomitante con amitriptilina. Se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis de amitriptilina/nortriptilina en presencia de diácido valproico de sodio.
Antiácidos	CT	↔ ácido valproico	Un estudio que involucró la administración conjunta de 500 mg de ácido valproico con antiácidos comúnmente administrados (Maalox®, Trisogel y Titralac™ - dosis de 160 miliequivalentes) no reveló ningún efecto sobre el grado de absorción de ácido valproico.
Otros antipsicóticos, inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y antidepresivos tricíclicos			Además de potenciar la depresión del SNC cuando se usan simultáneamente con diácido valproico de sodio, los antipsicóticos, los antidepresivos tricíclicos y los IMAO pueden reducir el umbral convulsivo. Pueden ser necesarios ajustes de dosis para controlar las convulsiones.
Agentes antirretrovirales - Ritonavir - Lopinavir - Zidovudina - Lamivudina	C CT	↓ valproate ↑ zidovudine	Los inhibidores de la proteasa como lopinavir y ritonavir disminuyen el nivel plasmático de ácido valproico cuando se administran junto con ácido valproico. Se observó una reducción del efecto terapéutico de ácido valproico en un paciente con trastorno bipolar al iniciar el tratamiento del VIH con lopinavir/ritonavir, zidovudina y lamivudina. En 6 pacientes seropositivos para VIH, el aclaramiento de zidovudina (100 mg cada 8 horas) se redujo en un 38% tras la administración de ácido valproico (250 o 500 mg cada 8 horas); la vida media de zidovudina no se vio afectada.
Benzodiazepinas			El diácido valproico de sodio puede disminuir el metabolismo hepático oxidativo de algunas benzodiazepinas, lo que resulta en un aumento de las concentraciones séricas. Ver Tabla. Diazepam y Lorazepam.
Carbamazepina/ carbamazepina-10-	CT	↓ CBZ	El uso concomitante de carbamazepina (CBZ) con diácido valproico de sodio

11-epoxido		<p>↑ CBZ-E</p> <p>↓ valproate</p>	<p>puede resultar en una disminución de las concentraciones séricas y de la vida media del ácido valproico debido al aumento del metabolismo inducido por la actividad de las enzimas microsomales hepáticas. Se recomienda el control de las concentraciones séricas cuando se agrega o retira un medicamento de un régimen existente. Sin embargo, los cambios en la concentración sérica del metabolito 10,11-epóxido (CBZ-E) de la carbamazepina no se detectarán mediante el ensayo de carbamazepina sérica de rutina.</p>
			<p>Los niveles séricos de carbamazepina disminuyeron un 17 %, mientras que los de carbamazepina-10,11-epóxido aumentaron un 45 % tras la administración conjunta de diácido valproico de sodio y CBZ a pacientes epilépticos.</p>
Antibióticos carbapenémicos		<p>↓ valproate</p>	<p>Los antibióticos carbapenem (ertapenem, imipenem, meropenem, doripenem) pueden reducir las concentraciones séricas de ácido valproico a niveles subterapéuticos. Esto puede provocar la pérdida del control de las convulsiones en pacientes epilépticos o la pérdida de eficacia en pacientes no epilépticos. En algunos casos de coadministración en pacientes epilépticos, se han producido convulsiones intercurrentes. El aumento de la dosis de ácido valproico puede no ser suficiente para superar esta interacción. Si la coadministración es esencial, las concentraciones séricas de ácido valproico deben controlarse diariamente. Se debe considerar una terapia antibacteriana o anticonvulsiva alternativa si las concentraciones séricas de ácido valproico caen significativamente o si se deteriora el control de las convulsiones (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, General, Interacción con antibióticos carbapenémicos).</p>
Clorpromazina	CT	<p>↑ ácido valproico</p>	<p>Un estudio que involucró la administración de 100 a 300 mg/día de clorpromazina a pacientes esquizofrénicos que ya recibían diácido valproico de sodio (200 mg dos veces al</p>

			día) reveló un aumento del 15 % en los niveles mínimos de ácido valproico en plasma. Este aumento no se considera clínicamente importante.
Colestiramina		↓ ácido valproico	La colestiramina puede conducir a una disminución en el nivel plasmático de ácido valproico cuando se administra conjuntamente.
Cimetidina	T	↑ ácido valproico	La cimetidina puede disminuir el aclaramiento y aumentar la vida media del diácido valproico de sodio al alterar su metabolismo. En los pacientes que reciben APO-DIVALPROEX, los niveles séricos de ácido valproico deben controlarse cuando se instaura, aumenta, disminuye o interrumpe el tratamiento con cimetidina. La dosis de PMS-.VALPROIC ACID debe ajustarse en consecuencia.
Clonazepam	T	Sin interacción PK	El uso concomitante de PMS-.VALPROIC ACID y clonazepam puede inducir un estado de ausencia en pacientes con antecedentes de crisis de tipo ausencia.
Clozapina	CT	Sin interacciones	En pacientes psicóticos (n = 11), no se observó interacción cuando se coadministró ácido valproico con clozapina.
Diazepam	CT	↑ diazepam	Valproate displaces diazepam from its plasma albumin binding sites and inhibits its metabolism. Co-administration of divalproex sodium (1,500 mg daily) increased the free fraction of diazepam (10 mg) by 90% in healthy volunteers (n = 6). Plasma clearance and volume of distribution for free diazepam were reduced by 25% and 20%, respectively, in the presence of valproate. The elimination half-life of diazepam remained unchanged upon addition of valproate.
Etosuximida	CT	↑ etosuximida	El ácido valproico inhibe el metabolismo de la etosuximida. La administración de una dosis única de 500 mg de etosuximida con diácido valproico de sodio (800 a 1600 mg/día) a voluntarios sanos (n = 6) se acompañó de un aumento del 25 % en la vida media de eliminación de la etosuximida y una disminución del 15 % en su vida media total. Aclaramiento en comparación con la etosuximida sola. Los pacientes que

			reciben PMS-.VALPROIC ACID y etosuximida, especialmente junto con otros anticonvulsivos, deben ser monitoreados para detectar alteraciones en las concentraciones séricas de ambos medicamentos.
Productos que contienen estrógeno	C CTT	↓ ácido valproico	<p>Los productos que contienen estrógeno, incluidos los anticonceptivos hormonales que contienen estrógeno, pueden aumentar la eliminación de ácido valproico, lo que puede provocar una disminución de la concentración sérica de ácido valproico y una posible disminución de la eficacia del ácido valproico. Los prescriptores deben monitorear la respuesta clínica (control de convulsiones o control del estado de ánimo), al agregar o suspender productos que contienen estrógeno. Considere el control de los niveles plasmáticos de ácido valproico.</p> <p>El ácido valproico por lo general no tiene efecto inductor de enzimas; como consecuencia, el ácido valproico no reduce la eficacia de los agentes estroprogestágenos en mujeres que reciben anticoncepción hormonal.</p> <p>Con base en datos limitados de la literatura, se ha informado un aumento de aproximadamente el 20 % en la depuración de ácido valproico en algunos pacientes que fueron tratados concomitantemente con ácido valproico y productos que contienen estrógeno, lo que puede resultar en una disminución de los niveles séricos de ácido valproico. Se ha observado variabilidad interindividual. No hay datos suficientes para establecer una relación PK-PD sólida como resultado de esta interacción PK.</p>
Felbamato	CT	↑ ácido valproico	<p>Un estudio que involucró la administración conjunta de 1200 mg/día de felbamato con diácido valproico de sodio a pacientes con epilepsia (n = 10) reveló un aumento en la concentración máxima media de ácido valproico en un 35 % (de 86 a 115 mcg/mL) en comparación con diácido valproico de sodio solo. El aumento de la dosis de felbamato a 2400 mg/día aumentó la concentración máxima media de ácido valproico a 133 mcg/mL (otro aumento</p>

			del 16 %). Puede ser necesaria una disminución en la dosis de PMS-VALPROIC ACID cuando se inicia la terapia con felbamato. Pueden ser necesarias dosis más bajas de ácido valproico cuando se usa concomitantemente con felbamato.
Haloperidol	CT	↔ ácido valproico	Un estudio que involucró la administración de 6 a 10 mg/día de haloperidol a pacientes esquizofrénicos que ya estaban recibiendo diácido valproico de sodio (200 mg dos veces al día) no reveló cambios significativos en los niveles plasmáticos mínimos de ácido valproico.
Lamotrigine	CT	↑ lamotrigina ↓ ácido valproico	<p>Los efectos del diácido valproico de sodio sobre la lamotrigina se investigaron en 6 sujetos masculinos sanos. Cada sujeto recibió una dosis oral única de lamotrigina sola y con 200 mg de diácido valproico de sodio cada 8 horas durante 6 dosis comenzando 1 hora antes de administrar la dosis de lamotrigina. La administración de ácido valproico redujo el aclaramiento total de lamotrigina en un 21 % y aumentó la vida media de eliminación plasmática de 37,4 horas a 48,3 horas ($p < 0,005$). El aclaramiento renal de lamotrigina no se modificó. En un estudio de estado estacionario en el que participaron 10 voluntarios sanos, la vida media de eliminación de lamotrigina aumentó de 26 a 70 horas con la coadministración de ácido valproico (un aumento del 165 %).</p> <p>En un estudio en el que participaron 16 pacientes epilépticos, el ácido valproico duplicó la vida media de eliminación de lamotrigina. En un estudio abierto, los pacientes que recibieron AED inductores de enzimas (p. ej., carbamazepina, fenitoína, fenobarbital o primidona) demostraron una vida media de eliminación plasmática media de lamotrigina de 14 horas, mientras que la vida media de eliminación fue de 30 horas en pacientes que tomaban diácido valproico de sodio. más un agente antiepiléptico inductor de enzimas. Este último valor es similar a la vida media de lamotrigina durante la monoterapia, lo que indica que el ácido valproico puede</p>

			<p>contrarrestar el efecto del inductor enzimático. Si se suspende el diácido valproico de sodio en un paciente que recibe lamotrigina y un antiepiléptico inductor de enzimas, las concentraciones séricas de lamotrigina pueden disminuir. Los pacientes que reciben tratamiento antiepiléptico combinado requieren un control cuidadoso cuando se inicia o suspende otro agente o cuando se modifica la dosis.</p> <p>Se han informado reacciones cutáneas graves (como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica) con la administración concomitante de lamotrigina y diácido valproico de sodio.</p>
Litio	CT	↔ litio	<p>En un estudio cruzado doble ciego controlado con placebo de dosis múltiples en 16 voluntarios varones sanos, los parámetros farmacocinéticos del litio no se alteraron por la presencia o ausencia de ácido valproico. Sin embargo, la presencia de litio resultó en un aumento del 11 al 12 % en el AUC y la Cmax de ácido valproico. Tmax también se redujo. Aunque estos cambios fueron estadísticamente significativos, no es probable que tengan importancia clínica.</p> <p>La coadministración de ácido valproico (500 mg dos veces al día) y carbonato de litio (300 mg tres veces al día) a voluntarios masculinos normales (n = 16) no tuvo efecto sobre la cinética en estado estacionario del litio</p>
Lorazepam	CT	↑ lorazepam	<p>La administración concomitante de diácido valproico de sodio (500 mg dos veces al día) y lorazepam (1 mg dos veces al día) en voluntarios varones normales (n = 9) se acompañó de una disminución del 17 % en el aclaramiento plasmático de lorazepam. Esta disminución no se considera clínicamente importante.</p>
Nimodipino	CT	↑ nimodipino	<p>El tratamiento concomitante de nimodipina con ácido valproico puede aumentar la concentración plasmática de nimodipina en un 50%.</p>
Olanzapina	CT	↓ olanzapina	<p>El ácido valproico puede disminuir la</p>

			<p>concentración plasmática de olanzapina.</p> <p>La administración de una dosis única de 5 mg de olanzapina a 10 voluntarios sanos no epilépticos con comprimidos de liberación prolongada de diácido valproico de sodio de 1000 mg una vez al día no afectó la C_{máx} ni la vida media de eliminación de la olanzapina.</p> <p>Sin embargo, el AUC de la olanzapina fue un 35 % más bajo en presencia de tabletas de liberación prolongada de diácido valproico de sodio). La importancia clínica de estas observaciones es desconocido.</p>
Esteroides anticonceptivos orales	CT	Sin interacciones PK	<p>La evidencia sugiere que existe una asociación entre el uso de ciertos AED capaces de inducir enzimas y el fracaso de los anticonceptivos orales. Una explicación de esta interacción es que los fármacos inductores de enzimas reducen efectivamente las concentraciones plasmáticas de las hormonas esteroides relevantes, lo que da como resultado una ovulación sin alteraciones. Sin embargo, otros mecanismos, no relacionados con la inducción enzimática, pueden contribuir al fracaso de los anticonceptivos orales. El ácido valproico no es un inductor enzimático significativo y no se espera que disminuya las concentraciones de hormonas esteroides. Sin embargo, los datos clínicos sobre la interacción del diácido valproico de sodio con los anticonceptivos orales son mínimos.</p> <p>La administración de una dosis única de etinilestradiol (50 mcg)/levonorgestrel (250 mcg) a 6 mujeres en tratamiento con diácido valproico de sodio (200 mg dos veces al día) durante 2 meses no reveló ninguna interacción farmacocinética.</p>
Fenobarbital	CT	↑ Fenobarbital ↓ valproate	<p>El fenobarbital aumenta el metabolismo del ácido valproico y, por lo tanto, aumenta los niveles de metabolitos del ácido valproico. Por lo tanto, los pacientes tratados con este medicamento deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de hiperamonemia.</p> <p>Se encontró que el ácido valproico inhibe el metabolismo del fenobarbital.</p>

			<p>La coadministración de ácido valproico (250 mg dos veces al día durante 14 días) con fenobarbital a sujetos normales (n = 6) resultó en un aumento del 50 % en la vida media y una disminución del 30 % en el aclaramiento plasmático de fenobarbital (60 mg en dosis única). La fracción de la dosis de fenobarbital excretada sin cambios aumentó en un 50 % en presencia de ácido valproico.</p> <p>Hay evidencia de depresión severa del SNC, con o sin elevaciones significativas de las concentraciones séricas de barbitúricos o ácido valproico. Todos los pacientes que reciben terapia concomitante con barbitúricos deben ser monitoreados de cerca por toxicidad neurológica. Si es posible, se deben obtener las concentraciones séricas de barbitúricos y, si corresponde, disminuir la dosis de barbitúricos.</p>
Fenitoína	CT	↑ fenitoína	<p>La fenitoína aumenta el metabolismo del ácido valproico y, por lo tanto, aumenta los niveles de metabolitos del ácido valproico. Por lo tanto, los pacientes tratados con este medicamento deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de hiperamonemia.</p> <p>El ácido valproico desplaza a la fenitoína de sus sitios de unión a la albúmina plasmática e inhibe su metabolismo hepático. La coadministración de ácido valproico (400 mg tres veces al día) con fenitoína (250 mg) en voluntarios normales (n = 7) se asoció con un aumento del 60 % en la fracción libre de fenitoína. El aclaramiento plasmático total y el volumen aparente de distribución de fenitoína aumentaron un 30 % en presencia de ácido valproico. Tanto el aclaramiento como el volumen aparente de distribución de la fenitoína libre se redujeron en un 25 %.</p> <p>En pacientes con epilepsia, ha habido informes de convulsiones intercurrentes que ocurren con la combinación de PMS-.VALPROIC ACID y fenitoína. La dosis de fenitoína debe ajustarse según lo requiera la situación clínica.</p>
Primidona	T	↑ fenobarbital	La primidona se metaboliza en un

			barbitúrico (fenobarbital) y, por lo tanto, también puede participar en una interacción similar o idéntica con el diácido valproico de sodio que el fenobarbital.
Propofol		↑ propofol	El ácido valproico puede inhibir el metabolismo del propofol, aumentando así la exposición al propofol. Se han observado reducciones en la dosis de propofol del 26 al 35% cuando se administra junto con ácido valproico. La dosis normal de propofol puede ser excesiva para los pacientes que reciben tratamiento con ácido valproico oral y puede inducir complicaciones o retrasar la recuperación de la anestesia en la terapia electroconvulsiva (TEC).
Quetiapina			La administración conjunta de ácido valproico y quetiapina puede aumentar el riesgo de neutropenia/leucopenia.
Rifampin	CT	↓ valproate	Un estudio que involucró la administración de una dosis única de diácido valproico de sodio (7 mg/kg) 36 horas después de 5 noches de dosificación diaria con rifampicina (600 mg) reveló un aumento del 40 % en el aclaramiento oral de ácido valproico. Puede ser necesario ajustar la dosis de PMS-VALPROIC ACID cuando se administra junto con rifampicina
Rufinamida		↑ rufinamida	El ácido valproico puede provocar un aumento de los niveles plasmáticos de rufinamida de forma dependiente de la dosis. Este aumento depende de la concentración de ácido valproico. Se debe tener precaución, particularmente en niños, ya que este efecto es mayor en la población pediátrica.
Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors (SSRIs)	C	↑ ácido valproico	Cierta evidencia sugiere que los ISRS inhiben el metabolismo del diácido valproico de sodio, lo que da como resultado niveles de ácido valproico más altos de lo esperado.
Tolbutamida	T	↑ tolbutamida	A partir de experimentos in vitro, la fracción libre de tolbutamida aumentó del 20 al 50 % cuando se añadió a muestras de plasma tomadas de pacientes tratados con ácido valproico. Se desconoce la relevancia clínica de este desplazamiento.
Topiramata	CT	Efecto	Hiperamonemia

		desconocido	<p>La administración concomitante de ácido valproico y topiramato se ha asociado con encefalopatía y/o hiperamonemia.</p> <p>Los pacientes tratados con estos dos medicamentos deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de encefalopatía hiperamonémica (ver CONTRAINDICACIONES, pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Endocrino y Metabolismo).</p> <p>Hipotermia</p> <p>La administración concomitante de topiramato con diácido valproico de sodio también se ha asociado con hipotermia en pacientes que han tolerado cualquiera de los dos fármacos solos. Los niveles de amoníaco en sangre deben medirse en pacientes con aparición informada de hipotermia (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Endocrino y Metabolismo, Hipotermia).</p>
Warfarina	T	Efecto desconocido	<p>En un estudio in vitro, el ácido valproico aumentó la fracción libre de warfarina hasta en un 32,6 %. Se desconoce la relevancia terapéutica de esto, sin embargo, se deben controlar las pruebas de coagulación si se instituye PMS-.VALPROIC ACID en pacientes que toman anticoagulantes.</p> <p>Se recomienda precaución cuando se administra PMS-.VALPROIC ACID con medicamentos que afectan la coagulación (ver REACCIONES ADVERSAS).</p>

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

La coadministración de PMS-.VALPROIC ACID con alimentos no debería causar problemas clínicos en el manejo de pacientes con epilepsia.

Interacciones de medicamentos y hierbas

No se han establecido interacciones con productos herbales.

Interacciones fármaco-laboratorio

El ácido valproico se elimina parcialmente en la orina como un metabolito que contiene cetonas, lo que puede dar lugar a una interpretación falsa de la prueba de cetonas en orina. Ha habido informes de pruebas de función tiroidea alteradas asociadas con diácido valproico de sodio; se desconoce el significado clínico de estos (ver ADVERTENCIAS Y

PRECAUCIONES, Poblaciones especiales, Riesgo en el recién nacido, Anomalías de la glándula tiroides).

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo:

PMS-.VALPROIC ACID puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. El uso de ácido valproico durante el embarazo se asocia con un mayor riesgo de defectos congénitos graves, como defectos del tubo neural (p. ej., espina bífida), defectos craneofaciales, paladar hendido, malformaciones cardiovasculares (p. ej., comunicación interauricular), hipospadias, etc. En algunos casos, se han informado desenlaces fatales (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

Mujeres en lactancia:

Lactancia:

El ácido valproico se excreta en la leche materna. Se ha informado que las concentraciones en la leche materna son del 1 al 10% de las concentraciones séricas maternas. Las mujeres no deben amamantar durante el tratamiento con PMS-.VALPROIC ACID y durante un mes después de suspender el medicamento. Según la literatura y la experiencia clínica, se han observado trastornos hematológicos en recién nacidos/lactantes de mujeres tratadas.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

PMS-.VALPROIC ACID puede producir depresión del sistema nervioso central (SNC), especialmente cuando se combina con otro depresor del SNC, como el alcohol. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes que no realicen ocupaciones peligrosas, como conducir un automóvil u operar maquinaria peligrosa, hasta que se sepa que no se adormecerán a causa del medicamento.

Sobredosis:

Para el manejo de una sospecha de sobredosis de drogas, comuníquese con su centro de control de intoxicaciones.

La sobredosis de PMS-.VALPROIC ACID (ácido valproico) puede provocar somnolencia, hipotonía muscular, hiporreflexia, miosis, deterioro de la función respiratoria, hipotensión, acidosis metabólica, bloqueo cardíaco, coma profundo y colapso/shock circulatorio. Se han notificado casos de hipertensión intracraneal relacionada con edema cerebral. Se han reportado muertes; sin embargo, los pacientes se han recuperado de niveles de ácido valproico de hasta 2120 mcg/mL.

La presencia de contenido de sodio en las formulaciones de ácido valproico puede provocar hipernatremia cuando se toma en sobredosis.

En un caso informado de sobredosis con ácido valproico después de ingerir 36 g en combinación con fenobarbital y fenitoína, el paciente se presentó en coma profundo. Un electroencefalograma (EEG) registró enlentecimiento difuso, compatible con el estado de conciencia. El paciente hizo una recuperación sin complicaciones.

En situaciones de sobredosis, la fracción del fármaco que no se une a la proteína es alta y la hemodiálisis o la hemodiálisis en tándem más la hemoperfusión pueden provocar una eliminación significativa del fármaco. El beneficio del lavado gástrico o emesis variará con el tiempo transcurrido desde la ingestión. Deben aplicarse medidas generales de apoyo con especial atención a la prevención de la hipovolemia y al mantenimiento de una diuresis adecuada.

Se ha informado que la naloxona revierte los efectos depresores del SNC de la sobredosis de diácido valproico de sodio. Debido a que, en teoría, la naloxona también podría revertir los efectos antiepilépticos del diácido valproico de sodio, debe usarse con precaución en pacientes con epilepsia.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: N03AG01

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

No se ha establecido una buena correlación entre la dosis diaria, el nivel sérico y el efecto terapéutico. En la epilepsia, se cree que el rango de concentración plasmática terapéutica es de 50 a 100 mcg/mL (350 a 700 micromol/L) de ácido valproico total. Los pacientes ocasionales pueden controlarse con niveles séricos inferiores o superiores a este rango (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN). En estudios clínicos controlados con placebo en manía aguda, al 79 % de los pacientes se les administró una concentración plasmática de entre 50 y 125 mcg/mL. La unión a proteínas del ácido valproico es saturable y oscila entre el 90 % a 50 mcg/ml y el 82 % a 125 mcg/ml.

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

Absorción: Los niveles séricos máximos de ácido valproico ocurren en 3 a 4 horas. Se produce un ligero retraso en la absorción cuando el fármaco se administra con las comidas, pero esto no afecta a la absorción total.

Distribución: El ácido valproico se distribuye rápidamente por todo el cuerpo y el fármaco se une fuertemente (90%) a las proteínas plasmáticas humanas. Los aumentos en las dosis pueden resultar en disminuciones en el grado de unión a proteínas y cambios variables en la depuración y eliminación del ácido valproico.

La unión del ácido valproico a las proteínas plasmáticas depende de la concentración y la fracción libre aumenta desde aproximadamente el 10 % con 40 mcg/ml hasta el 18,5 % con 130 mcg/ml.

La unión a proteínas del ácido valproico se reduce en los ancianos, en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas, en pacientes con insuficiencia renal, en pacientes hiperlipidémicos y en presencia de otros fármacos (p. ej., ácido acetilsalicílico). Por el contrario, el ácido valproico puede desplazar

Distribución de SNC:

Las concentraciones de ácido valproico en líquido cefalorraquídeo (LCR) se aproximan a las concentraciones libres en plasma (que oscilan entre el 7 y el 25 % de la concentración total).

Metabolismo

El ácido valproico se metaboliza casi por completo en el hígado. En pacientes adultos en monoterapia, del 30 al 50% de la dosis administrada aparece en la orina como un conjugado de glucurónido. La (beta)-oxidación mitocondrial es la otra ruta metabólica importante, que normalmente representa más del 40% de la dosis. Por lo general, menos del 15 al 20% de la dosis se elimina por otros mecanismos oxidativos. Menos del 3% de una dosis administrada se excreta sin cambios en la orina.

Debido a la unión saturable a proteínas plasmáticas, la relación entre la dosis y la concentración total de ácido valproico no es lineal; la concentración no aumenta proporcionalmente con la dosis, sino que aumenta en menor medida. La cinética del fármaco no unido es lineal.

Excreción.

El aclaramiento plasmático medio y el volumen de distribución del ácido valproico total son 0,56 l/h/1,73 m² y 11 l/ 1,73 m², respectivamente. El aclaramiento plasmático medio y el volumen de distribución del ácido valproico libre son 4,6 l/h/1,73 m² y 92 l/1,73 m², respectivamente. Estas estimaciones citadas se aplican principalmente a pacientes que no toman medicamentos que afectan los sistemas de enzimas de metabolización hepática. Por

ejemplo, los pacientes que toman AED inductores de enzimas (carbamazepina, fenitoína y fenobarbital) eliminarán el ácido valproico más rápidamente.

Debido a estos cambios en la depuración del ácido valproico, se debe intensificar el control de las concentraciones de ácido valproico y del fármaco concomitante siempre que se introduzcan o retiren fármacos inductores de enzimas.

La eliminación del ácido valproico y sus metabolitos ocurre principalmente en la orina, con cantidades menores en las heces y el aire espirado. Muy poco fármaco original no metabolizado se excreta en la orina.

La semivida sérica ($t_{1/2}$) del ácido valproico suele oscilar entre 6 y 16 horas. Las vidas medias en la parte inferior del rango anterior generalmente se encuentran en pacientes que toman otros medicamentos capaces de inducir enzimas hepáticas

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

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 16 de abril de 2024.