

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	Valpakine® 500 mg (valproato de sodio)
Forma farmacéutica:	Comprimido recubierto gastrorresistente
Fortaleza:	500 mg
Presentación:	Estuche por 4 blísteres PA/AL/PVC/AL con 10 comprimidos recubiertos cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	SANOFI-AVENTIS S.A., BARCELONA, ESPAÑA.
Fabricante, país:	SANOFI-AVENTIS S.A., GIRONA, ESPAÑA.
Número de Registro Sanitario:	M-10-068-N03
Fecha de Inscripción:	30 de abril de 2010
Composición:	
Cada comprimido recubierto gastrorresistente contiene:	
valproato de sodio	500 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la humedad.

Indicaciones terapéuticas:

En el adulto: En monoterapia o en combinación con otro tratamiento antiepiléptico:
Tratamiento de las epilepsias generalizadas: crisis clónicas, tónicas, tónico-clónicas, ausencias, crisis mioclónicas, atónicas y síndrome de Lennox-Gastaut.

Tratamiento de las epilepsias parciales: crisis parciales con o sin generalización secundaria.
En ciertos casos Valpakine® puede ser una opción apropiada para las mujeres con potencial de quedar embarazadas, bajo los requisitos de una elección informada, basada en una evaluación muy cuidadosa, por el paciente conjuntamente con su médico de todos los elementos relevantes (ver advertencias y precauciones).

En el niño: En monoterapia o en combinación con otro tratamiento antiepiléptico:
Tratamiento de las epilepsias generalizadas: crisis clónicas, tónicas, tónico-clónicas, ausencias, crisis mioclónicas, atónicas, síndrome de Lennox-Gastaut.
Tratamiento de las epilepsias parciales: crisis parciales con o sin generalización secundaria.
Prevención de las convulsiones recurrentes después de una o más convulsiones febriles, con los criterios de convulsiones febriles complejas, en ausencia de la eficacia de una profilaxis intermitente por benzodiazepinas.

Contraindicaciones:

Hepatitis aguda o crónica

Antecedente familiar o del paciente de hepatitis severa, especialmente relacionada con medicamentos

Antecedentes de hipersensibilidad al valproato de sodio o los componentes de la formulación

Porfiria hepática

Los pacientes con trastornos mitocondriales causados por mutaciones en el gen nuclear que codifica para la enzima mitocondrial polimerasa γ (POLG, por ejemplo el síndrome Alpers-Huttenlocher) y en niños menores de 2 años con sospecha de tener un trastorno POLG relacionado. (Ver Advertencias).

Pacientes con trastornos del ciclo de la urea (Ver Precauciones).

Precauciones:

Las pruebas hepáticas deben ser realizadas antes de iniciar el tratamiento, y periódicamente durante los 6 primeros meses especialmente en pacientes de riesgo (ver advertencias). Como con la mayoría de medicamentos antiepilépticos, se puede observar un ligero incremento de las enzimas hepáticas, especialmente al inicio del tratamiento, que son transitorias y aisladas.

Se recomienda en estos pacientes realizar investigaciones biológicas más amplias (incluyendo índice de protrombina), se puede considerar un ajuste de dosis cuando sea apropiado y se debe repetir las pruebas cuando sea necesario.

Se recomienda realizar pruebas hematológicas (recuento de células sanguíneas, incluyendo recuento de plaquetas y tiempo de sangrado), antes de iniciar el tratamiento o antes de la cirugía, y en caso de hematomas o hemorragias espontáneas.

Aunque se han observado trastornos inmunes sólo en casos excepcionales durante la administración de Valpakine®, debe sopesarse el beneficio potencial de Valpakine® frente al riesgo potencial en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

Cuando se sospeche de una deficiencia enzimática del ciclo de la urea, se debe realizar exámenes metabólicos antes del tratamiento debido al riesgo de hiperamonemia por valproato.

Se debe advertir a los pacientes del riesgo de la ganancia de peso al inicio del tratamiento y se debe adoptar estrategias adecuadas para minimizar este riesgo (ver reacciones adversas).

Los pacientes con deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa, tipo 2, deben ser advertidos del mayor riesgo de rabdomiólisis cuando se toma valproato.

No se recomienda la ingesta de alcohol durante el tratamiento con valproato

Niños: La monoterapia es recomendada en niños menores de 3 años de edad cuando se prescribe Valpakine®; pero el beneficio potencial de Valpakine® debe ser sopesado frente al riesgo de daño hepático o pancreatitis en tales pacientes antes del inicio del tratamiento (ver advertencias).

Se debe evitar el uso concomitante de salicilatos en niños menores de 3 años debido a los riesgos de hepatotoxicidad.

Insuficiencia renal: Puede ser necesario disminuir la dosis. Como la vigilancia de las concentraciones plasmáticas puede ser engañosa, la dosis debe ser ajustada de acuerdo a la vigilancia clínica.

La ingesta de alcohol no está recomendada durante el tratamiento con valproato.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Daño hepático grave

Condiciones de aparición:

Excepcionalmente se ha reportado daño hepático grave resultando algunas veces mortal. La experiencia indica que la mayoría de los pacientes en riesgo, especialmente en casos de tratamiento anticonvulsivante múltiple, son infantes y niños menores de 3 años de edad con trastornos convulsivos graves, particularmente aquellos con lesión cerebral, retardo mental y/o enfermedad metabólica congénita o degenerativa.

Después de la edad de 3 años, el riesgo se reduce significativamente y disminuye progresivamente con la edad.

En la mayoría de los casos, estos daños hepáticos ocurrieron durante los primeros 6 meses de tratamiento.

Signos sugestivos:

Los síntomas clínicos son esenciales para el pronto diagnóstico. En particular, deben ser tomados en consideración las siguientes condiciones que pueden preceder a la ictericia, especialmente en pacientes con riesgo:

Síntomas inespecíficos, habitualmente de aparición repentina, tales como astenia, anorexia, letargia, somnolencia, que en ocasiones se asocian con vómitos repetidos y dolor abdominal.

En pacientes con epilepsia, recurrencia de convulsiones.

Los pacientes (o sus familiares en caso de niños), deben ser informados de notificar inmediatamente a un médico si ocurre cualquiera de estos signos.

Deben realizarse inmediatamente exámenes incluyendo examen clínico y evaluación biológica de las funciones hepáticas.

Detección:

Las pruebas de función hepáticas deben ser realizadas antes de iniciar el tratamiento y luego periódicamente durante los 6 primeros meses de tratamiento. Entre los exámenes habituales, las más significativas son las pruebas que reflejan la síntesis de las proteínas y especialmente el índice de protrombina. La confirmación de un índice de protrombina anormalmente bajo, particularmente en asociación con otras anomalías biológicas (reducción significativa del fibrinógeno y de los factores de coagulación, incremento del nivel de bilirrubina, elevación de las transaminasas) requiere la interrupción del tratamiento con Valpakine®. Como medida de precaución y en caso de que sean administrados concomitantemente, los salicilatos también debe ser descontinuados debido a que utilizan la misma vía metabólica.

Pancreatitis

En muy raras ocasiones se ha reportado pancreatitis grave, que puede resultar mortal. Este es un riesgo que afecta especialmente a los niños pequeños pero este riesgo disminuye a medida que aumenta la edad. Las convulsiones graves, el deterioro neurológico o el tratamiento anticonvulsivo pueden ser factores de riesgo. La insuficiencia hepática asociada a la pancreatitis aumenta el riesgo de desenlace mortal.

Los pacientes que presenten dolor abdominal agudo deben ser evaluados inmediatamente. En caso de pancreatitis, el valproato debe ser descontinuado.

Mujeres en edad fértil

A menos que los tratamientos alternativos sean inefectivos o no tolerados, Valpakine no se debe usar en niñas, adolescentes, mujeres en edad fértil y mujeres embarazadas debido a su alto potencial teratogénico y al riesgo de trastornos del desarrollo en los bebés expuestos a valproato en el útero. El balance riesgo beneficio debe ser cuidadosamente reconsiderado en las revisiones regulares del tratamiento, en la pubertad y de manera inmediata cuando una mujer en edad fértil tratada con Valpakine planea un embarazo o queda embarazada.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y deben ser informadas de los riesgos asociados al uso de Valpakine durante el embarazo.

El prescriptor debe asegurarse que la paciente reciba información completa de los riesgos junto con el material pertinente, por ejemplo el folleto de información al paciente, para apoyar la comprensión de los riesgos.

El prescriptor debe asegurar que la paciente comprenda en particular:

La naturaleza y la magnitud de los riesgos de exposición durante el embarazo, en especial los riesgos teratogénicos y los riesgos de trastornos del desarrollo.

La necesidad de utilizar un método anticonceptivo efectivo.

La necesidad de una revisión regular del tratamiento.

La necesidad de consultar rápidamente al médico si hay sospecha de embarazo o si planea quedar embarazada.

En mujeres que planean quedar en embarazo y de ser posible, se debe cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción (ver Embarazo).

La terapia con Valproato solo se debe continuar después de que un médico con experiencia en el manejo de la epilepsia o del trastorno bipolar, reevalúe los beneficios y riesgos del tratamiento con Valproato.

Las mujeres no deben suspender el tratamiento con valproato sin consultar previamente con el médico.

Pensamientos y comportamiento suicida

Se ha reportado pensamientos y comportamiento suicidas en pacientes tratados con agentes antiepilépticos en varias indicaciones. Un metaanálisis de estudios clínicos aleatorizados y controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos también mostraron un pequeño incremento del riesgo de pensamientos y comportamiento suicidas. Se desconoce el mecanismo de este efecto.

Por lo tanto, debe vigilarse en los pacientes la aparición de signos de pensamientos y comportamiento suicidas, y se debe considerar un tratamiento adecuado. Los pacientes (y cuidadores de los pacientes) deben ser advertidos para solicitar atención médica inmediatamente aparezcan signos de pensamientos o comportamiento suicidas.

Agentes Carbapenémicos

No se recomienda el uso concomitante de Valpakine® y agentes carbapenémicos.

Pacientes con enfermedad mitocondrial confirmada o sospechosa.

El Valproato puede desencadenar o agravar los signos clínicos de enfermedades mitocondriales ocasionadas por las mutaciones del ADN mitocondrial y del gen nuclear que codifica POLG. En particular, la tasa de muertes relacionadas con el hígado o con falla hepática aguda y que han sido asociadas al tratamiento con Valproato fue mayor en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios ocasionados por mutación del gen para la enzima mitocondrial polimerasa γ (POLG; ej: Síndrome de Alpers-Huttenlocher). Los trastornos POLG relacionados se presumen en pacientes con antecedentes familiares o síntomas sugestivos de un trastorno POLG relacionado, que incluye y no se limita a: encefalopatía inexplicable, epilepsia refractaria (focal, mioclónica), estado epiléptico en la presentación, retrasos en el desarrollo, regresión psicomotora, neuropatía sensitivomotora axonal, ataxia cerebelosa miopatía, oftalmoplejía, o migraña complicada con aura occipital. Se debe realizar la prueba de mutación POLG de acuerdo con la práctica clínica vigente para la evaluación diagnóstica de estos trastornos (ver Contraindicaciones).

Efectos indeseables:

Se utiliza la siguiente clasificación de frecuencia del CIOMS, si es aplicable:

Muy frecuente $\geq 10\%$; Frecuente ≥ 1 y $< 10\%$; Poco Frecuente $\geq 0,1$ y $< 1\%$;

Rara $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; Muy rara $< 0,01\%$; No conocida (frecuencia no puede estimarse por los datos disponibles).

Trastornos congénitos, familiares y genéticos

Ver la sección embarazo.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuente: Anemia, Trombocitopenia (Ver Precauciones).

Poco frecuente: Pancitopenia, leucopenia.

Raro: Deterioro de la médula ósea, incluyendo aplasia pura de células rojas, agranulocitosis, anemia macrocítica, macrocitosis

Investigaciones

Raro: disminución de los factores de coagulación (al menos uno), pruebas anormales de coagulación (tales como prolongación del tiempo de protrombina, Tiempo de tromboplastina activado parcial prolongado, tiempo de trombina prolongado, INR prolongado), (vea las secciones de precauciones y embarazo), deficiencia de biotina/deficiencia de biotinidasa.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuente: temblor

Frecuentes: trastorno extrapiramidal, estupor, somnolencia, convulsiones*, pérdida de memoria, dolor de cabeza, nistagmo, vértigo (en el caso de inyección intravenosa el vértigo puede ocurrir unos cuantos minutos después de la inyección intravenosa; sino que desaparece y por lo general se resuelve espontáneamente en pocos minutos).

Poco frecuente: coma*, encefalopatía*, letargo* (ver abajo), parkinsonismo reversible, ataxia, parestesias.

Raras: Demencia reversible asociada con atrofia cerebral reversible, trastorno cognitivo

*Estupor y letargia que a veces induce a coma transitorio/encefalopatía, fueron aislados o asociados a un incremento de la ocurrencia de convulsiones durante el tratamiento, y disminuyen con la suspensión del tratamiento o la reducción de la dosis. La mayoría de estos casos se presentaron durante la terapia combinada (en particular, con fenobarbital o topiramato) o después de un aumento repentino de las dosis de valproato.

Trastornos del oído y laberinto

Frecuente: Pérdida de la audición.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales

Poco frecuente: derrame pleural

Trastornos gastrointestinales

Muy Frecuente: Náuseas

Frecuente: vómitos, trastorno gingival (principalmente hiperplasia gingival), estomatitis, dolor abdominal superior, diarrea.

Poco frecuente: Pancreatitis, algunas veces mortal.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuente: falla renal

Raras: Enuresis, nefritis tubulointersticial, síndrome de Fanconi reversible.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Frecuente: Hipersensibilidad, alopecia transitoria y/o relacionada a la dosis, trastornos de la uña y del blanco de la uña.

Poco frecuente: angioedema, erupción, trastornos del cabello (tales como textura anormal, cambios de color, crecimiento anormal del cabello.)

Raro: necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome Stevens-Johnson, eritema multiforme, erupción por medicamento con el síndrome de eosinofilia y síntomas sistémicos.

Trastornos músculo esquelético y tejidos conectivos:

Poco frecuente: disminución de la densidad mineral ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes con terapia prolongada con Valpakine. El mecanismo por el cual Valpakine afecta el metabolismo óseo no ha sido identificado.

Raro: lupus eritematoso sistémico, rabdomiólisis (Ver Precauciones).

Trastornos endocrinos:

Poco frecuente: Síndrome de Secreción inapropiada de la Hormona Antidiurética. hiperandrogenismo (hirsutismo, virilización, acné, alopecia de patrón masculino, y / o aumento de andrógenos)

Raro: hipotiroidismo.

Trastornos del metabolismo y nutrición

Frecuente: Hiponatremia, incremento de peso*

*Control cuidadoso por incremento de peso ya que es un factor para el síndrome ovárico poliquístico (Ver Precauciones).

Raro: hiperamonemia*, obesidad.

* Casos aislados y moderados de hiperamonemia sin cambios en la función hepática pueden ocurrir y no deben causar la discontinuación del tratamiento. Hiperamonemia asociada con síntomas neurológicos han sido también reportados. En tales casos, investigaciones adicionales deben ser consideradas (Ver Precauciones).

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)

Rara: Síndrome mielodisplásico

Trastornos vasculares

Frecuente: hemorragia,

Poco frecuente: vasculitis.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración

Poco frecuente: hipotermia, edema periférico no grave

Trastornos hepatobiliares

Frecuente: Daño hepático

Trastornos del sistema reproductivo y senos

Frecuente: dismenorrea.

Poco frecuente: amenorrea

Raros: Infertilidad masculina, ovarios poliquísticos

Trastornos psiquiátricos

Frecuente: Estados confusionales, alucinaciones, agresión*, agitación*, problemas de atención*.

Raros: Comportamiento anormal*, hiperactividad psicomotora*, problemas de aprendizaje*.

* Estos efectos son observados principalmente en la población pediátrica.

Posología y método de administración:

Esta forma no es adecuada para niños menores de 11 años (riesgo de fracaso).

Posología promedio en 24 horas:

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

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

Ancianos (≥65 años): 15 a 20 mg/kg.

Niñas, adolescentes, mujeres en edad fértil y embarazadas

Valpakine debe ser iniciado y supervisado por un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia o el trastorno bipolar. Se debe iniciar el tratamiento solo si otros tratamientos son inefectivos o no son tolerados (ver Advertencias y Embarazo) y se debe reconsiderar cuidadosamente el balance riesgo beneficio durante las revisiones regulares del tratamiento. Es preferible que Valpakine sea prescrito como monoterapia y en la dosis efectiva más baja, y si es posible en la forma farmacéutica de liberación prolongada. La dosis diaria debe repartirse al menos en 2 dosis únicas durante el embarazo.

Modo de administración

Vía oral.

Se administra la dosis diaria en 2 ó 3 tomas de preferencia durante las comidas.

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

Inicio del tratamiento:

Si se trata de un enfermo que ya está en tratamiento y que recibe otros antiepilépticos, introducir progresivamente el valproato de sodio para alcanzar la dosis óptima en aproximadamente 2 semanas; luego reducir eventualmente los tratamientos asociados en función del control obtenido;

Si se trata de un enfermo que no recibe otros antiepilépticos, el aumento de la posología se efectúa de preferencia por escalones sucesivos cada 2 ó 3 días, con el fin de alcanzar la posología óptima en aproximadamente una semana.

En caso de necesidad, la asociación de otros antiepilépticos se debe realizar de manera progresiva (ver interacciones con otros medicamentos y con alimentos).

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

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Efectos del valproato en otros medicamentos

Neurolépticos, inhibidores de la MAO, antidepresivos y benzodiazepinas
Valpakine puede potenciar el efecto de estos medicamentos.

Litio

Valpakine no tiene ningún efecto sobre las concentraciones plasmáticas de litio.

Fenobarbital

Valpakine incrementa las concentraciones plasmáticas de fenobarbital.

Primidona

Valpakine incrementa los niveles plasmáticos de primidona.

Fenitoína

Valpakine disminuye la concentración plasmática total de fenitoína.

Carbamazepina

Se ha reportado toxicidad clínica cuando valproato fue co-administrado con carbamazepina debido a que el valproato puede potenciar los efectos tóxicos de la carbamazepina. Se recomienda un monitoreo clínico especialmente al inicio del tratamiento combinado ajustando la dosis cuando sea necesario.

Lamotrigina

Valpakine reduce el metabolismo de lamotrigina e incrementa la vida media de lamotrigina cerca del doble. Esta interacción puede conducir a un incremento en la toxicidad de lamotrigina en particular erupciones cutáneas serias. Por consiguiente, se recomienda el monitoreo clínico y la dosis debe ser ajustada (disminución de la dosis de lamotrigina) cuando sea necesario.

Zidovudina

El Valproato puede elevar la concentración plasmática de zidovudina conduciendo a un incremento de la toxicidad de zidovudina.

Felbamato

El Valproato puede disminuir el aclaramiento promedio del felbamato hasta en un 16%.

Olanzapina

El ácido valproico puede disminuir la concentración plasmática de Olanzapina.

Rufinamida

El ácido valproico puede llevar al incremento del nivel plasmático de Rufinamida. Este incremento es dependiente de la concentración del ácido valproico. Tener precaución, en particular, con los niños ya que el efecto es mayor en esta población.

Efectos de otros medicamentos sobre el valproato

Los antiepilépticos con efecto inductor enzimático (incluyendo fenitoína, fenobarbital, carbamazepina) disminuyen las concentraciones séricas del ácido valproico. La dosis se debe ajustar de acuerdo a la respuesta clínica y a los niveles sanguíneos en caso de terapia combinada.

Por otro lado, la combinación de felbamato y valproato disminuye el aclaramiento del ácido valproico entre un 22 a 50% y consecuentemente incrementa las concentraciones plasmáticas de ácido valproico. Se debe vigilar la dosis de valproato.

Los niveles séricos del ácido valproico pueden aumentar por el uso concomitante con Fenitoína o Fenobarbital. Los pacientes tratados con estos dos medicamentos deben ser cuidadosamente controlados por signos y síntomas de hiperamonemia.

La Mefloquina incrementa el metabolismo del ácido valproico y tiene un efecto convulsivante; por lo que pueden ocurrir convulsiones epilépticas en casos de tratamiento combinado.

En caso del uso concomitante de valproato y agentes con fuerte unión a proteínas (ácido acetilsalicílico), los niveles séricos de ácido valproico libre pueden ser incrementados. Se debe realizar una estricta vigilancia del índice de protrombina en caso del uso concomitante de la vitamina K dependiente del factor anticoagulante.

Los niveles séricos de ácido valproico pueden ser incrementados (como resultado de la reducción del metabolismo hepático) en caso del uso concomitante con cimetidina o eritromicina.

Carbapenem (panipenem, meropenem, imipenem...): Disminuciones en los niveles sanguíneos de ácido valproico han sido reportados cuando este es coadministrado con agentes de carbapenem resultando en una disminución de 60 a 100% en los niveles de ácido valproico dentro de dos días, algunas veces asociado con convulsiones. Debido al rápido inicio y a la extensión de la disminución, la co-administración de agentes de carbapenem en pacientes estabilizados con ácido valproico debe ser evitada. Si el tratamiento con estos antibióticos no puede ser evitado se debe realizar un monitoreo estricto de los niveles sanguíneos de Valpakine.

La rifampicina puede disminuir los niveles sanguíneos de ácido valproico resultando en una ausencia del efecto terapéutico. Puede ser necesario ajustar la dosis de valproato cuando es co-administrado con rifampicina.

Inhibidores de proteasa

Los inhibidores de proteasa como lopinavir y ritonavir disminuyen el nivel plasmático del valproato cuando se administran concomitantemente.

Colestiramina

La colestiramina puede llevar a la disminución del nivel plasmático del valproato cuando se administran concomitantemente.

Otras interacciones

La administración concomitante de valproato y topiramato han sido asociados con encefalopatía y/o hiperamoniemia. Los pacientes tratados con esos dos medicamentos deben ser vigilados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de la encefalopatía hiperamonémica.

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

El valproato generalmente no tiene efecto inductor enzimático; como consecuencia, valproato no reduce la eficacia de los agentes estroprogestativos en mujeres que recibieron anticoncepción hormonal.

Uso en Embarazo y lactancia:

EMBARAZO

Riesgo asociado a convulsiones

Durante el embarazo, las convulsiones tónico clónico de la madre y el estado epiléptico con hipoxia conlleva a un riesgo particular de muerte para la madre y para el feto.

Riesgo asociado con Valpakine®

En animales: Se han demostrado efectos teratogénicos en los ratones, ratas y conejos.

Malformaciones congénitas

En humanos: La información disponible sugieren una mayor incidencia de malformaciones menores o mayores incluyendo, particularmente, defectos del tubo neural, defectos craneofaciales, malformación de las extremidades, malformaciones cardiovasculares, hipospadias y anomalías múltiples que involucran varios sistemas en niños nacidos de madres epilépticas tratadas con valproato, cuando se compara la incidencia con otros medicamentos antiepilépticos.

Los datos de un meta-análisis (incluyendo los registros y estudios de cohortes) han mostrado una incidencia de malformaciones congénitas en niños nacidos de madres epilépticas expuestos a monoterapia con valproato durante el embarazo en 10,73% (IC del 95%: 8,16 -13,29). Los datos disponibles indican dependencia de la dosis de este efecto. Esto representa un riesgo mayor de malformaciones graves con respecto a la población en general, para quién el riesgo es del 2-3%. El riesgo es dependiente de la dosis pero no se puede establecer el umbral de dosis por debajo del cual no existe riesgo.

Trastornos del desarrollo

Los datos han demostrado que la exposición al Valproato en el útero puede tener efectos adversos en el desarrollo mental y físico de los niños expuestos. El riesgo parece ser dependiente de la dosis pero no se puede establecer, con los datos disponibles, el umbral de dosis por debajo del cual no existe riesgo. El período gestacional exacto de riesgo para estos efectos es incierto y no se puede excluir la posibilidad del riesgo durante todo el embarazo.

Los estudios en niños de preescolar que fueron expuestos al Valproato en el útero, muestran que hasta el 30-40% experimentan retraso en su desarrollo temprano como hablar y después caminar, bajas capacidades intelectuales, pocas habilidades del lenguaje (conversación y comprensión) y problemas de memoria.

El cociente intelectual en niños de edad escolar (6 años) con antecedentes de exposición al Valproato en el útero, fue en promedio 7-10 puntos más bajo que el de los niños expuestos a otros antiepilépticos. Aunque no se puede excluir el papel de los factores de confusión, hay evidencia de niños expuestos al valproato para los que el riesgo de disfunción intelectual puede ser independiente del cociente intelectual de la madre.

Los datos son limitados en los resultados a largo plazo.

Hay datos que muestran que los niños expuestos al Valproato en el útero están en mayor riesgo de sufrir alteraciones de la gama del autismo (riesgo estimado: 3 a 5 veces mayor), incluyendo el autismo en la infancia.

Los datos limitados sugieren que los niños expuestos al Valproato en el útero tienen mayor probabilidad de desarrollar síntomas del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD por sus siglas en inglés).

Tanto la monoterapia como la politerapia con valproato están asociadas con resultado anormal del embarazo. Los datos disponibles sugieren que la politerapia antiepiléptica que incluye al valproato está asociada con mayor riesgo de resultado anormal del embarazo que la monoterapia con valproato.

En vista de los datos anteriores las siguientes recomendaciones se deben tomar en consideración:

Este medicamento no debe usarse durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil, a menos que sea claramente necesario (es decir, en situaciones en las que otros tratamientos son ineficaces o no se toleran). Esta evaluación ha de hacerse antes de prescribir Valpakine® por primera vez, o cuando una mujer de edad fértil tratada con Valpakine®

planea un embarazo. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.

Las mujeres en edad fértil deben ser informadas de los riesgos y beneficios del uso de valproato durante el embarazo.

Si una mujer planea quedarse embarazada o se queda embarazada, se debe reconsiderar el tratamiento con Valpakine® según la indicación:

En la indicación de trastornos bipolares, se debe considerar el cese de la terapia de Valpakine®.

En la epilepsia, si después de una cuidadosa evaluación de los riesgos y beneficios, se continúa con el tratamiento de Valpakine® durante el embarazo, se recomienda usar Valpakine® en dosis divididas durante el día hasta alcanzar la dosis mínima efectiva. Puede ser preferible usar una formulación de liberación prolongada para cualquier otra forma de tratamiento.

En adición, si es apropiado, la suplementación de folato debe ser iniciada antes del embarazo y a dosis de referencia (5 mg al día) ya que puede minimizar el riesgo de defectos del tubo neural. Sin embargo la evidencia disponible no sugiere que esto previene los defectos o malformaciones del nacimiento por exposición al Valproato.

Se debe instituir una vigilancia prenatal especializada a fin de detectar la posible ocurrencia de defectos del tubo neural u otras malformaciones y continuarla durante todo el embarazo.

Se debe informar al pediatra y a cualquier otro profesional de la salud que esté a cargo del control del bebé luego del nacimiento, para que lo vigilen estrechamente a fin de detectar posibles trastornos del desarrollo y establezcan en forma oportuna las medidas más adecuadas según cada caso.

Riesgos en el recién nacido

Se ha reportado casos excepcionales de síndrome hemorrágico en neonatos cuyas madres han tomado valproato de sodio durante el embarazo. Este síndrome hemorrágico está relacionado a trombocitopenia, hipofibrinogenemia y/o disminución de otros factores de la coagulación. También se ha reportado afibrinogenemia y puede ser mortal.

Sin embargo, este síndrome debe distinguirse de la disminución de los factores de vitamina K inducida por fenobarbital e inductores enzimáticos.

Por lo tanto, en los neonatos se debe evaluar el recuento de plaquetas, el nivel plasmático de fibrinógeno, las pruebas de coagulación y los factores de coagulación.

Casos de hipoglucemia se han reportado en recién nacidos cuyas madres han tomado valproato durante el tercer trimestre del embarazo.

Casos de hipotiroidismo se han reportado en recién nacidos cuyas madres han tomado valproato durante el embarazo.

Síndrome de abstinencia (como, en particular, agitación, irritabilidad, hiperexcitabilidad, temblores, hiperquinesia, trastornos de la tonicidad, temblor, convulsiones y trastornos de la alimentación) puede ocurrir en los recién nacidos cuyas madres han tomado valproato durante el último trimestre del embarazo.

Fertilidad

En mujeres que utilizan Valproato se ha reportado amenorrea, ovarios poliquísticos e incremento de los niveles de testosterona (Ver Reacciones adversas). La administración de Valproato también puede afectar la fertilidad en hombres (Ver Reacciones adversas). Los reportes de caso indican que las alteraciones de fertilidad son reversibles después de interrumpir el tratamiento.

LACTANCIA

La excreción del valproato en la leche materna es escasa, con una concentración entre el 1% a 10% de los niveles séricos maternos. En base a la literatura y la experiencia clínica, debe evaluarse a lactancia materna, teniendo en cuenta el perfil de seguridad de Valpakine®, especialmente los trastornos hematológicos.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Riesgo de somnolencia especialmente en casos de politerapia anticonvulsivante o asociación con benzodiazepinas (ver Interacciones).

Sobredosis:

Signos y síntomas

Signos de sobredosis aguda masiva generalmente incluido un coma, con hipotonía muscular, hiporreflexia, miosis y deterioro de la función respiratoria, acidosis metabólica, hipotensión y colapso/shock circulatorio. Las muertes han ocurrido como consecuencia de una sobredosis masiva, no obstante, por lo general el resultado es favorable.

Se han reportado convulsiones en presencia de niveles plasmáticos muy elevados y casos de hipertensión intracraneana asociada a edema cerebral.

La presencia de contenido de sodio en las formulaciones de valproato puede conducir a hipernatremia cuando se toman en sobredosis.

Tratamiento

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

En algunos casos aislados se ha utilizado con éxito Naloxona.

En caso de sobredosis masiva, la hemodiálisis y hemoperfusión han sido usadas satisfactoriamente.

Interferencias con pruebas de laboratorio:

Debido a que el valproato es excretado principalmente a través de los riñones parcialmente en las formas cuerpos cetónicos, la prueba de excreción de cuerpos cetónicos puede dar un falso positivo en pacientes diabéticos.

Propiedades farmacodinámicas:

Antiepiléptico.

El valproato ejerce sus efectos farmacológicos esencialmente a nivel del Sistema Nervioso Central.

Sus propiedades anticonvulsivantes se ejercen contra tipos muy variados de crisis convulsivas en el animal y de epilepsias en el hombre.

Los estudios experimentales y clínicos del valproato sugieren dos tipos de acción anticonvulsivante.

El primero es un efecto farmacológico directo en relación con las concentraciones de valproato en el plasma y en el cerebro.

El segundo es aparentemente indirecto y probablemente está en relación con metabolitos del valproato que persisten en el cerebro o con modificación de los neurotransmisores o con los efectos de membrana directos. La hipótesis más aceptada generalmente es la de ácido gamma-aminobutírico (GABA) cuya concentración aumenta después de la administración del valproato.

El valproato disminuye la duración de las fases intermedias del sueño con un aumento concomitante del sueño lento.

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

La biodisponibilidad del valproato sódico es casi del 100% tras la administración oral o i.v.

El volumen de distribución se limita principalmente a la sangre y al intercambio rápido de líquido extracelular. La concentración de ácido valproico en el líquido cefalorraquídeo es similar a la concentración libre en el plasma. El valproato sódico difunde a través de la placenta. Cuando se administra a madres lactantes, el valproato sódico se excreta en la leche materna a concentraciones muy bajas (entre el 1 y el 10% de la concentración sérica total).

La concentración plasmática en estado de equilibrio se alcanza rápidamente (3 a 4 días) tras la administración oral; con la forma i.v., la concentración plasmática en estado de equilibrio puede alcanzarse en algunos minutos; seguidamente se mantiene con una infusión i.v.

El valproato se une fuertemente a las proteínas plasmáticas; la unión a las proteínas es dosis-dependiente y saturable.

Aunque la molécula de valproato puede ser dializada, sólo se excreta la forma libre (aproximadamente el 10%).

A diferencia de los demás antiepilépticos, el valproato sódico no incrementa su propia degradación ni la de otros agentes como los estroprogestágenos. Esto es debido a la ausencia de efecto inductor enzimático que implique al citocromo P450.

La vida media es de 8 a 20 horas aproximadamente. Habitualmente es más corta en los niños.

El valproato sódico se excreta principalmente en la orina tras su metabolización a través de glucuronoconjugación y β -oxidación.

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

Para abrir el frasco, se debe presionar y girar el tapón seguridad-niños. El frasco debe ser cerrado después de cada utilización.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 28 de febrero de 2017.