

rifampicina. Inhibidores de la proteasa. Los inhibidores de la proteasa como lopinavir, ritonavir disminuyen los niveles plasmáticos de valproato cuando se administran concomitantemente. Colestiramina. La colestiramina puede llevar a una disminución de los niveles plasmáticos de valproato cuando se administran concomitantemente. Otras interacciones.

La administración concomitante de valproato y Topiramato o acetazolamida se ha asociado con encefalopatía y/o hipermanoméria. En pacientes tratados con estos dos fármacos, deben monitorizarse cuidadosamente los signos y síntomas de encefalopatía hipermanomérica. Quetiapina. La administración conjunta de valproato y quetiapina puede incrementar el riesgo de neuropatía/leucopenia.

En diabéticos con sospecha de cetoacidosis debe tenerse en cuenta la posibilidad de obtener resultados falso-positivos en el test de excreción de cuerpos cetónicos ya que el valproato sódico es metabolizado parcialmente a cuerpos cetónicos. Habitualmente, el valproato carece de efecto inductor enzimático; en consecuencia, no reduce la eficacia de agentes estroprogestagénicos en mujeres que toman anticonceptivos hormonales.

#### RESTRICCIONES DE USO

Embarazo. No se debe utilizar en niñas, en mujeres adolescentes, en mujeres en edad fértil y en mujeres embarazadas, a menos que otros tratamientos no sean eficaces o no se toleren.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar durante el tratamiento un método anticonceptivo eficaz.

En mujeres que planean quedarse embarazadas se deben hacer todos los esfuerzos para cambiar a un tratamiento alternativo adecuado antes de la concepción, si fuera posible. Riesgo de exposición a valproato durante el embarazo. Tanto la monoterapia con valproato como la politerapia con valproato, están asociadas a un desenlace anormal del embarazo. Los datos disponibles sugieren que la polterapia antiepileptica que incluya valproato está asociada con un riesgo mayor de malformaciones congénitas que la monoterapia con valproato. Malformaciones congénitas.

Los datos derivados de un meta-análisis (que incluye registros y estudios cohorte) han mostrado que el 10,73% de los niños de madres epilépticas expuestas a valproato en monoterapia durante el embarazo sufrieron malformaciones congénitas (95% CI: 8,16 -13,29).

Este riesgo de malformaciones mayores es más alto que para la población general, para la que el riesgo es del 2-3%. El riesgo es dosis dependiente pero no se ha podido establecer el umbral de dosis por debajo del cual no existe riesgo. Los datos disponibles muestran un aumento de la incidencia de malformaciones menores y mayores. Los tipos de malformaciones más frecuentes incluyen defectos del tubo neural, dismorfismo facial, labio leporino y paladar hendido, craneostenosis, defectos cardíacos, defectos urogenitales y renales, defectos en las extremidades (que incluye aplasia bilateral del radio), y anomalías múltiples que implican a varios sistemas del organismo. Trastornos del desarrollo. Los datos han mostrado que la exposición al valproato en el útero puede tener efectos adversos sobre el desarrollo físico y mental de los niños expuestos. El riesgo parece ser dosis dependiente pero, en base a los datos disponibles, no se puede establecer el umbral de dosis por debajo del cual no existe riesgo. El periodo gestacional exacto de riesgo para estos efectos no está claro y no se puede excluir la posibilidad de riesgo durante todo el embarazo. Los estudios en niños en edad preescolar expuestos a valproato en el útero muestran que hasta el 30-40% experimentan retrasos en el desarrollo temprano como hablar y caminar más tarde, menor capacidad intelectual, pobre habilidad en el lenguaje (expresivo y comprensivo) y problemas de memoria. El coeficiente intelectual (CI) medido en niños en edad escolar (6 años) con antecedentes de exposición a valproato en el útero fue una media de 7-10 puntos menor que los niños expuestos a otros antiepilepticos. Aunque no se puede excluir el papel de factores de confusión, existe evidencia en niños expuestos a valproato que el riesgo de insuficiencia intelectual puede ser independiente de CI materno. Existen datos limitados de los resultados a largo plazo. Los datos disponibles muestran que los niños expuestos a valproato en el útero tienen un riesgo mayor de trastornos del espectro autista (aproximadamente tres veces) y autismo infantil (aproximadamente cinco veces) comparado con la población general estudiada. Datos limitados sugieren que los niños expuestos a valproato en el útero pueden tener más posibilidades de desarrollar síntomas de déficit de atención/trastornos de hiperactividad (TDAH). Niñas, mujeres adolescentes y mujeres en edad fértil (ver lo anterior y precauciones y advertencias). Si una mujer quiere planear un embarazo. Durante el embarazo las convulsiones tónico clónicas maternas y el status epilépticus con hipoxia pueden dar lugar a un riesgo concreto de muerte para la madre y el feto. En mujeres que planean quedarse embarazadas o que están embarazadas, se debe reevaluar el tratamiento con valproato. En mujeres que planean quedarse embarazadas se deben realizar todos los esfuerzos para pasar a un tratamiento alternativo adecuado antes de la concepción, si fuera posible.

No se debe interrumpir el tratamiento con valproato sin una reevaluación de los beneficios y riesgos del tratamiento con valproato para la paciente por un médico con experiencia en el manejo de la epilepsia o el trastorno bipolar. Si en base a una evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios, se continúa el tratamiento con valproato durante el embarazo, se recomienda: Utilizar la mínima dosis eficaz y dividir la dosis diaria de valproato en varias dosis pequeñas para tomarlas a lo largo del día. El uso de formulaciones de liberación prolongada es preferible a otras formulaciones para evitar picos altos de concentraciones plasmáticas. Suplementos de folato antes del embarazo pueden disminuir el riesgo de defectos del tubo neural comunes a todos los embarazos. Sin embargo, la evidencia disponible no sugiere que prevenga los defectos al nacimiento o las malformaciones debidas a la exposición a valproato.

Establecer una monitorización prenatal especializada para detectar la posible aparición de defectos del tubo neural u otras malformaciones.

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

Se han notificado casos de hipoglucemias en neonatos de madres que han tomado valproato durante el tercer trimestre del embarazo. Se han notificado casos de hipotiroidismo en neonatos de madres que han tomado valproato durante el embarazo. Puede aparecer un síndrome de retirada (como agitación, inestabilidad, hiperekplexia, nerviosismo, hipercinesia, trastornos de la tonicidad, temblor, convulsiones y trastornos de la alimentación) en neonatos cuyas madres han tomado valproato durante el último trimestre del embarazo. Lactancia. Valproato se excreta en la leche materna en una concentración entre el 1% y el 10% de los niveles en suero materno. Se han observado trastornos hematológicos en neonatos lactantes/lactantes cuyas madres han estado en tratamiento (ver reacciones adversas). Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con este medicamento teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia para el niño y los beneficios del tratamiento para la mujer. Fertilidad. Se ha notificado amenorrea, ovarios poliquísticos e incremento de los niveles de testosterona en mujeres que utilizan valproato. (ver reacciones adversas). La administración de valproato también puede disminuir la fertilidad en hombres (ver reacciones adversas). Los casos notificados indican que los trastornos de la fertilidad son reversibles después de la interrupción del tratamiento. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir: somnolencia, mareos, alteraciones visuales y disminución de la capacidad de reacción. Estos efectos así como la propia enfermedad hacen que sea recomendable tener precaución a la hora de conducir vehículos o manejar maquinaria peligrosa, especialmente mientras no se haya establecido la sensibilidad particular de cada paciente al medicamento.

#### REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentemente descritas son las molestias gastrintestinales (dolor, náuseas y diarrea) que suelen ocurrir al comienzo del tratamiento aunque normalmente desaparecen a los pocos días de discontinuar el tratamiento. Puede tener lugar un incremento de peso. Por lo que el aumento del peso deberá estar estrechamente controlado, ya que puede ser un factor de riesgo en el síndrome del ovario poliquístico. Se han observado casos graves (e incluso mortales) de daño hepático, particularmente en niños tratados con dosis altas o en combinación con otros antiepilepticos. Trastornos congénitos, familiares y genéticos. Frecuencia no conocida: trastornos del espectro autista (ver restricciones de uso), malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo (ver precauciones y advertencias y restricciones de uso). Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Frecuentes: anemia, trombocitopenia (ver precauciones y advertencias). Poco frecuentes: pancitopenia, leucopenia. Raras: insuficiencia de la médula ósea incluyendo aplasia pura de células rojas, agranulocitosis, anemia macrocítica, macrocitosis. Exploraciones complementarias: Raras: disminución de los factores de coagulación (al menos uno), pruebas de coagulación anormales (como tiempo de protrombina prolongado, tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado, tiempo de trombina prolongado, INR prolongado) (ver precauciones y advertencias y restricciones de uso), déficit de biotina/déficit de biotinidasa. Frecuencia no conocida: debido a que el valproato se excreta principalmente a través del riñón, parcialmente en forma de cuerpos celómicos. La prueba de eliminación de cuerpos celómicos puede dar falsos positivos en pacientes diabéticos. Trastornos del sistema nervioso central: Frecuentes: temblor. Frecuentes: trastornos extrapiramidales, estupor\*, somnolencia, convulsiones\*, fallo de memoria, dolor de cabeza, nistagmo, mareo (tras la inyección intravenosa, puede aparecer mareo al cabo de unos minutos y por lo general se resuelve espontáneamente en pocos minutos). Poco frecuentes: coma\*, encefalopatía\*, letargo\*, parkinsonismo reversible, ataxia, parestesia, agravamiento de las convulsiones (ver precauciones y advertencias).

Raras: demencia reversible asociada a atrofia cerebral reversible, trastorno cognitivo. Se han descrito unos pocos casos de estupor y letargo, que han conducido en ocasiones a coma transitorio (encefalopatía); se trataba de casos aislados o asociados a un aumento de la aparición de crisis convulsivas durante el tratamiento, atenuándose tras la suspensión del tratamiento o la reducción de la dosis. Estos casos han sido descritos con mayor frecuencia durante un tratamiento combinado (en particular con fenobarbital o topiramato) o tras un incremento súbito de las dosis de valproato. Trastornos del oído y laberinto: Frecuentes: sordera. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos. Poco frecuentes: derrame pleural. Trastornos gastrointestinales. Muy frecuentes: náuseas\*. Frecuentes: vómitos, trastorno gástrico (principalmente hiperplasia gingival), estomatitis, dolor en la parte superior del abdomen, diarrea aparece frecuentemente en algunos pacientes al comienzo del tratamiento y desaparece normalmente después de unos pocos días, sin interrumpir el tratamiento. También observadas unos minutos después de la inyección intravenosa y que resuelven espontáneamente en pocos minutos. Poco frecuentes: pancreatitis que puede llegar a ser mortal. (ver precauciones y advertencias). Trastornos renales y urinarios. Poco frecuentes: insuficiencia renal. Raras: enuresis, nefritis tubulointersticial, síndrome de Fanconi reversible aunque el mecanismo de acción sigue siendo desconocido. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo. Frecuentes: enfermedades de las uñas y del lecho ungual, hipersensibilidad, alopecia transitoria y/o relacionada con la dosis. Poco frecuentes: angioedema, erupción, trastornos del pelo (como textura anormal, cambios de color, crecimiento anormal del pelo).

Raras: necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, Síndrome DRESS (Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos). Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo. Poco frecuentes: se han notificado casos de disminución de la densidad ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes en tratamiento prolongado. El mecanismo por el cual afecta al metabolismo óseo se desconoce. Raras: lupus eritematoso sistémico (ver precauciones y advertencias), rabdomiolisis (ver precauciones y advertencias). Trastornos endocrinos. Poco frecuentes: Síndrome de Secretión Inadeuada de la Hormona Antidiurética (SIADH), hipoadrenogenitismo (hirsutismo, virilización, acne, alopecia de patrón masculino y/o andrógenos elevados). Raras: hipotiroidismo (ver restricciones de uso).

Trastornos del metabolismo y la nutrición. Frecuentes: hiponatremia, aumento de peso.\* al tratarse de un factor de riesgo del síndrome del ovario poliquístico debe ser monitorizado cuidadosamente. Raras: obesidad, hipermanoméria\* (ver precauciones y advertencias). Casos de hipermanoméria aislada y moderada, que no se acompaña de alteraciones en las pruebas de función hepática, y que no debe ser motivo para suspender el tratamiento. Asimismo, se ha notificado hipermanoméria asociada a síntomas neurológicos. En estos casos, debe considerarse la realización de exploraciones adicionales (ver precauciones y advertencias). Neoplasias benignas, malignas y específicas (quistes y pólipos). Raras: síndrome mielodisplásico. Trastornos vasculares. Frecuentes: hemorragia (ver precauciones y advertencias y restricciones de uso). Poco frecuentes: vasculitis. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración. Poco frecuentes: hipotermia, edema periférico no grave. Trastornos hepatobiliares. Frecuentes: lesión hepática (ver precauciones y advertencias). Trastornos del aparato reproductor y de la mama. Frecuentes: dismenorrea. Poco frecuente: amenorrea. Raras: infertilidad masculina, ovario poliquístico. Trastornos psiquiátricos. Frecuentes: estado de confusión, alucinaciones, agresividad\*, agitación\*, trastornos de la atención\*. Raras: comportamiento anormal\*, hiperactividad psicomotora\*, trastornos del aprendizaje\*. Estas reacciones adversas han sido principalmente observadas en la población pediátrica.

#### SOBREDOSIFICACION:

Entre los signos clínicos de intoxicación destacan confusión, sedación o incluso, coma con hipotonía muscular, miosis y hipo o arreflexia. En algunos casos también se ha observado hipotensión, miosis, alteraciones cardiovasculares y respiratorias, colapso circulatorio/shock, acidosis metabólica, hipocalcemia e hipernatremia. Se han descrito fallos cardíacos tras una sobredosis masiva; no obstante, en general el desenlace es favorable. En adultos y niños, los altos niveles plasmáticos provocan reacciones neurológicas anormales y cambios de comportamiento. No obstante, los síntomas pueden ser variables y se han descrito convulsiones en presencia de niveles plasmáticos muy elevados. Se han comunicado casos de hipertensión intracranal asociada a edema cerebral. La presencia de sodio en las presentaciones con valproato puede dar lugar a hipernatremia cuando existe una sobredosis. No se conoce un antídoto específico. El tratamiento en régimen hospitalario de la sobredosis debe ser sintomático y se debe monitorizar la función cardiorrespiratoria. En caso de intoxicación oral se realizará lavado gástrico que, puede ser útil hasta 10 a 12 horas tras la ingestión, y se administrará carbón activado, mejor antes de los 30 minutos después de la ingestión. En este caso, es necesaria una vigilancia médica intensiva. En algunos casos aislados se ha utilizado con éxito la naloxona. Puede ser útil la diuresis forzada o la hemodialisis. La diálisis peritoneal es poco eficaz. En caso de sobredosis masiva, hemodialisis y hemoperfusión han sido utilizadas con éxito. No hay una experiencia suficiente sobre la eficacia de la perfusión de carbón activado hematogénico o transfusión sanguínea. Por esta razón, particularmente en niños, se recomienda el tratamiento hospitalario intensivo, sin técnicas especiales de desintoxicación, pero con control de la concentración plasmática.

**Ante la eventualidad de una sobredosis acudir al Centro Paraguayo de Toxicología. Av Gral. Santos y F.R Moreno. Asunción – Paraguay. Tel: 204 800.**

#### PRESENTACION:

Caja conteniendo 10 comprimidos recubiertos.  
Caja conteniendo 20 comprimidos recubiertos.  
Caja conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

#### CONSERVACION:

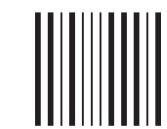
Almacenar a temperatura entre 15° y 30°C. Mantener Fuera del Alcance de los Niños

**Elaborado por: QUIMFA S.A. – Av. Primer Presidente N°1736 c/ Yrendague. Tel. (021)289 4000 | Asunción – Paraguay**

#### Para: BIOETHIC PHARMA S.A

Tucuary 221 esq. Eligio Ayala. Tel. 021 492 032  
Regente Q.F Andrea J. Paciello Recalde. Reg. Prof. N°4637  
Venta autorizada por la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria  
Certificado de registro sanitario N°23422-01-EF

4013573



#### DIVALPROATO DE SODIO 500 mg BIOETHIC PHARMA

#### DIVALPROATO DE SODIO 500 mg

Venta bajo receta.  
Industria Paraguaya

#### FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene:  
Divalproato sódico ..... 500 mg  
(eq. 554,30mg de ácido valproico)  
Excipientes ..... c.s.p.

Comprimidos recubiertos  
Via:Oral

#### ACCION TERAPEUTICA:

Antiepilepticos, antimaníaco.

#### INDICACIONES TERAPEUTICAS:

Epilepsias generalizadas o parciales: Generalizadas primarias: convulsivas, no convulsivas o ausencias y mioclónicas. Parciales: con sintomatología elemental (comprendidas las formas Bravais -Jacksonianas) o sintomatología compleja (formas psicosensoriales, psicomotoricas...). Parciales secundariamente generalizadas. Formas mixtas y epilepsias generalizadas secundarias (West y Lennox-Gastaut). Tratamiento de episodios maníacos en el trastorno bipolar cuando el litio está contraindicado o no se tolera. Puede considerarse la continuación del tratamiento después de un episodio maníaco en aquellos pacientes que hayan respondido a valproato para manía aguda.

#### ACCION FARMACOLOGICA/ DATOS FARMACOCINETICOS

El Divalproato de Sodio se disocia a ion valproato en el tracto gastrointestinal. Aún no se ha establecido el mecanismo por el cual el valproato ejerce su acción terapéutica. Se ha sugerido que su actividad antiepileptica se debe al aumento de las concentraciones cerebrales de ácido gammaaminobutyrico (GABA).

**Farmacocinética. Absorción:** Dosis orales, equivalentes de productos contenido Divalproato de Sodio y cápsulas conteniendo ácido valproico administran sistemáticamente cantidades equivalentes de ion valproato. Si bien el índice de absorción del ion valproato puede variar según la formulación administrada y las condiciones de uso (por ejemplo, en ayunas o posprandial), estas diferencias serán de escasa importancia clínica bajo las condiciones de estado de equilibrio alcanzadas con el uso crónico para el tratamiento de la epilepsia. Sin embargo, al iniciar el tratamiento, es posible que existan diferencias importantes en el tiempo en alcanzar la concentración plasmática máxima (T<sub>máx</sub>) y en la concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub>) entre los diferentes fármacos que contienen valproato.

Mientras que el índice de absorción desde el tracto gastrointestinal y la fluctuación en las concentraciones plasmáticas de valproato varían según el régimen posológico y la formulación, es poco probable que se vea afectada la eficacia del valproato combinanteconvulsivante cuando se lo emplea en forma crónica. La experiencia con regímenes posológicos de 1 a 4 tomas diarias y los estudios en modelos de epilepsia en primates en los que se utilizó un ritmo de infusión constante, indican que la biodisponibilidad sistémica diaria total (grado de absorción) es el principal determinante del control de las convulsiones, y que las diferencias en las relaciones de las concentraciones plasmáticas máximas a mínimas entre las formulaciones de valproato no son importantes desde el punto de vista clínico. Se desconoce si el índice de absorción afecta o no la eficacia del valproato como antimaníaco oantimigranoso. La coadministración de productos orales conteniendo valproato con las comidas y el reemplazo entre las distintas formulaciones de Divalproato de Sodio y ácido valproico no deberían provocar problemas clínicos en el manejo de los pacientes epilépticos (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE

APROBADO Y AUTORIZADO POR	OBSERVACIONES	
FECHA	/	/

**ADMINISTRACIÓN**). Sin embargo, cualquier variación en la posología o en medicaciones concomitantes normalmente deberán ser acompañados por un estrecho control clínico y de las concentraciones plasmáticas de valproato. **Distribución:** La unión del valproato a las proteínas plasmáticas depende de la concentración, y la fracción libre aumenta desde alrededor del 10% a 40 mcg/ml hasta el 18,5% a 130 mcg/ml. La unión a las proteínas se ve reducida en los ancianos, en pacientes con hepatopatías crónicas, pacientes con insuficiencia renal y en presencia de otras drogas (por ej. aspirina). Por el contrario, el valproato puede desplazar a ciertas drogas que se unen a las proteínas (por ej. fenitoína, carbamazepina, warfarina y tolbutamida) (ver "Interacciones medicamentosas"). Distribución en el SNC: las concentraciones de valproato en el líquido cefalorraquídeo se aproximan a las concentraciones libres en el plasma (alrededor del 10% de la concentración total). Metabolismo: El valproato es metabolizado casi en su totalidad por el hígado. En adultos que reciben monoterapia, el 30-50% de una dosis administrada aparece en la orina como conjugado glucurónico. La otra vía metabólica principal es la beta-oxidación mitocondrial, lo que generalmente representa más del 40% de la dosis. Normalmente, menos del 15-20% de la dosis es eliminada por otros mecanismos excretivos. Menos del 3% de una dosis administrada se excreta intacta en la orina. La relación entre la dosis y la concentración total de valproato no es lineal, la concentración no aumenta en medida proporcional a la dosis, sino que aumenta en menor grado debido a la saturación de los sitios de unión a las proteínas plasmáticas. La cinética de la droga no unida es lineal.

**Eliminación:** El clearance plasmático medio y el volumen de distribución del valproato total son de 0,56 l/h/1,73 m<sup>2</sup> de 11 l/1,73 m<sup>2</sup>, respectivamente. El clearance plasmático medio y el volumen de distribución del valproato libre son de 4,6 l/h/1,73 m<sup>2</sup> y de 9,2 l/1,73 m<sup>2</sup>. La vida media terminal promedio del valproato como monoterapia oscila entre 9 y 16 horas después de la administración oral de 250 mg a 1 g. Los estimados citados se aplican principalmente a pacientes que no reciben drogas que afectan los sistemas enzimáticos del metabolismo hepático. Debido a estos cambios en el clearance del valproato, se deberá intensificar el monitoreo de las concentraciones antiepilépticas de valproato cuando se agregan o retiran fármacos antiepilépticos concomitantes. **Toxicidad crónica:** En estudios de toxicidad crónica en ratas y perros se ha observado: atrofia testicular, degeneración de los vasos deferentes y espermatogénesis insuficiente, así como cambios pulmonares y prostáticos. La relevancia clínica de estos hallazgos es desconocida. El ácido valproico ha demostrado ser teratógeno en ratones, ratas y conejos. Los estudios sobre el potencial mutagénico no han mostrado efecto mutagénico. En estudios de carcinogénesis en ratas y ratones se observó un incremento de la incidencia de fibrosarcoma subcutáneo, en la rata macho con las dosis altas.

**POSOLOGÍA Y MODO DE USO:**  
Se debe ajustar la dosis diaria según la edad y el peso corporal; si bien también se debe tener en cuenta la amplia variabilidad individual de la sensibilidad a valproato. La administración es por vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros, sin masticar, ni triturar, con ayuda de un poco de agua en 1 ó 2 tomas, preferentemente en el curso de las comidas. Debido a que no se ha establecido una correlación satisfactoria entre la dosis diaria, la concentración sérica y el efecto terapéutico, la dosis óptima debe determinarse básicamente con arreglo a la respuesta clínica. Cuando no se consigue un control suficiente de las crisis o se sospecha la presencia de efectos adversos, además de la monitorización clínica puede considerarse la determinación de las concentraciones plasmáticas de ácido valproico. El rango de eficacia comunicado fluctúa habitualmente entre 10 - 125 µg/ml (300 - 752 µmol/l). En epilepsia La posología media/día a administrar de valproato es: Lactantes y niños (28 días a 11 años): 30 mg/kg. Adolescentes ( $\geq 12$  años) y adultos ( $\geq 18$  años): 20-30 mg/kg. Ancianos ( $\geq 65$  años): 15-20 mg/kg. Dosis superiores a las indicadas son necesarias muy rara vez. En ese caso, se deben repartir en 3 tomas diarias y reforzar la vigilancia clínica del paciente. Las dosis de mantenimiento proporcionalmente más altas en niños y adolescentes se deben a que en estos pacientes, los valores de aclaramiento del valproato son más altos.  
En pacientes con insuficiencia renal debe tenerse en cuenta la elevación del ácido valproico libre en plasma y reducir la dosis adecuadamente. En las mujeres que deseen quedarse embarazadas, se recomienda repartir la dosis diaria en 3 tomas. Con este medicamento es posible la administración en una toma única en el caso de epilepsias bien controladas con una dosis diaria de 20 a 30 mg/kg. Para la instauración del tratamiento con este medicamento: Si se trata de un paciente no sometido a ningún otro tratamiento antiepiléptico, la obtención de la dosis total diaria deberá efectuarse en etapas sucesivas, incrementando la dosis inicial cada 2 ó 3 días hasta alcanzar la posología óptima en el plazo de una semana. Si se trata de un paciente en tratamiento con otros antiepilépticos, introducir progresivamente este medicamento durante 2 a 3 semanas, disminuyendo al mismo tiempo en 1/3 o 1/4 parte la dosis del antiepiléptico en uso, sobre todo cuando se trata de fenobarbital o fenitoína (ver interacciones). Cuando se trata de sustituir un tratamiento establecido con la forma entérica de este medicamento por la forma de liberación prolongada del mismo, se aconseja mantener la misma dosis diaria. En niños. En niños menores de 11 años se considera más apropiada la administración del medicamento 200 mg/ml solución oral. En el tratamiento de episodios maníacos en el trastorno bipolar En adultos: La dosis diaria debe establecerse y ser controlada de forma individualizada por el médico. La dosis inicial diaria recomendada es de 750 mg. Asimismo, en ensayos clínicos una dosis de inicio de 20 mg de valproato/kg de peso ha demostrado también un perfil de seguridad aceptable. Las formulaciones de liberación prolongada pueden administrarse una o dos veces al día. La dosis debe incrementarse tan rápido como sea posible para conseguir la dosis terapéutica más baja que produzca el efecto clínico deseado. La dosis diaria debe adaptarse a la

respuesta clínica para establecer la dosis eficaz más baja para el paciente. La dosis media diaria normalmente está comprendida entre 1.000 y 2.000 mg de valproato. Los pacientes que reciben dosis diarias mayores de 45 mg/kg de peso deben ser cuidadosamente monitorizados. La continuación del tratamiento de los episodios maníacos en el trastorno bipolar debe ajustarse individualmente utilizando la dosis eficaz más baja. En niños y adolescentes: La seguridad y eficacia de este medicamento para el tratamiento de episodios maníacos en el trastorno bipolar no se ha evaluado en pacientes menores de 18 años. Niñas, mujeres adolescentes, mujeres en edad fértil y mujeres embarazadas. Se debe iniciar y supervisar por un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia o el trastorno bipolar. El tratamiento únicamente se debe iniciar si otros tratamientos no son eficaces o no se toleran (ver precauciones y advertencias y restricciones de uso), y el beneficio y el riesgo se deben reconsiderar cuidadosamente con revisiones regulares del tratamiento.

Preferiblemente se debe prescribir como monoterapia y a la menor dosis eficaz, si fuera posible como formulaciones de liberación prolongada para evitar picos altos de concentraciones plasmáticas. La dosis diaria se debe dividir en, al menos, dos dosis individuales.

#### CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a valproato sódico o a alguno de los excipientes. Hepatitis aguda. Hepatitis crónica. Antecedentes personales o familiares de hepatitis grave, especialmente la relacionada con fármacos. Porfiria hepática. Hepatopatía previa o actual/o disfunción actual grave de hígado o páncreas. Trastornos del metabolismo de aminoácidos ramificados. Pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea (ver precauciones y advertencias). El valproato está contraindicado en pacientes con trastornos mitocondriales conocidos provocados por mutaciones en el gen nuclear que codifica la enzima mitocondrial polimerasa gamma (POLG), p. ej., el síndrome de Alpers-Huttenlocher, y en niños menores de 2 años de edad en los que se sospecha que padecen un trastorno relacionado con la POLG (ver precauciones y advertencias).

#### PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Niñas/mujeres adolescentes/mujeres en edad fértil/embargo: no se debe utilizar en niñas, en mujeres adolescentes, en mujeres en edad fértil y en mujeres embarazadas a menos que los tratamientos alternativos no sean eficaces o no se toleren, porque el potencial teratógeno y el riesgo de desarrollar trastornos del desarrollo en niños expuestos a valproato en el útero son altos. El beneficio y riesgo se deben reconsiderar cuidadosamente con revisiones regulares del tratamiento, en la pubertad y urgentemente cuando una mujer en edad fértil en tratamiento con este medicamento planea un embarazo o si se queda embarazada. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y deben ser informadas de los riesgos asociados al uso durante el embarazo (ver restricciones de uso). El prescriptor se debe asegurar de que a la paciente se le facilita información comprensible sobre los riesgos con materiales adecuados, como un documento informativo para la paciente que le ayuda a entender los riesgos. En particular el prescriptor se debe asegurar que la paciente entiende: La naturaleza y magnitud de los riesgos de la exposición durante el embarazo, en particular los riesgos teratogénicos y los riesgos de trastornos del desarrollo. La necesidad de utilizar un método anticonceptivo eficaz. La necesidad de una revisión regular del tratamiento. La necesidad de consultar rápidamente a su médico si está pensando quedarse embarazada o si existe la posibilidad de embarazo. En mujeres que planean quedarse embarazadas, se deben hacer todos los esfuerzos para cambiar a un tratamiento alternativo adecuado antes de la concepción, si fuera posible (ver restricciones de uso). El tratamiento con valproato únicamente se debe continuar después de una reevaluación de los beneficios y riesgos del tratamiento con valproato para la paciente por un médico con experiencia en el manejo de la epilepsia o el trastorno bipolar.

Pacientes en los que se sospecha o que presentan enfermedad mitocondrial El valproato puede desencadenar o empeorar los signos clínicos de enfermedades mitocondriales subyacentes causadas por mutaciones del ADN mitocondrial, así como del gen nuclear que codifica la POLG.

En particular, se han notificado con mayor frecuencia insuficiencia hepática aguda y muerte por causas hepáticas inducidas por valproato en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados por mutaciones en el gen que codifica la enzima mitocondrial polimerasa gamma (POLG), p. ej., el síndrome de Alpers-Huttenlocher. Se debe sospechar la existencia de trastornos relacionados con la POLG en pacientes con antecedentes familiares o síntomas que indiquen un trastorno relacionado con la POLG, incluidos pero no limitados a estos, encefalopatía idiopática, epilepsia refractaria (focal, mioclónica), estatus epiléptico como cuadro clínico inicial, retrasos en el desarrollo, regresión psicomotora, neuropatía sensitivomotorax axonal, miopatía, ataxia cerebelosa, oftalmoplejia o migraña complicada con aura occipital. Deben realizarse pruebas de mutaciones de la POLG de acuerdo con la práctica clínica actual para la evaluación diagnóstica de dichos trastornos (ver contraindicaciones). Agravamiento de las convulsiones. Como con otros medicamentos antiepilépticos, algunos pacientes pueden experimentar en lugar de una mejoría, un empeoramiento reversible de la frecuencia y gravedad de las convulsiones (incluyendo status epilepticus), o el inicio de nuevos tipos de convulsiones con valproato. En caso de agravamiento de las convulsiones, los pacientes deben ser advertidos de que consulten inmediatamente con su médico (ver reacciones adversas). Disfunción hepática: Condiciones de aparición. En casos poco frecuentes se ha comunicado insuficiencia hepática grave, en ocasiones con desenlace mortal. La

experiencia con la epilepsia indica que los pacientes con riesgo máximo, especialmente en casos de politerapia anticonvulsivante, son lactantes y niños menores de 3 años de edad con trastornos convulsivos graves, sobre todo aquéllos con lesión cerebral, retraso mental y/o patología metabólica o degenerativa congénita. A partir de los 3 años de edad, la incidencia de aparición se reduce significativamente y declina progresivamente con la edad. En la mayoría de los casos, este tipo de insuficiencia hepática aparece en el curso de los 6 primeros meses de tratamiento, con una frecuencia máxima entre la segunda y duodécima semana. Síntomas.

Los síntomas clínicos son esenciales para establecer el diagnóstico precoz. En particular deben ser tomados en consideración los procesos siguientes, que pueden preceder a la ictericia, sobre todo en pacientes de riesgo (ver anteriormente: "Condiciones de aparición"). Síntomas inespecíficos, habitualmente de inicio súbito, como astenia, anorexia, letargo y somnolencia que, en ocasiones, se asocian a vómitos repetidos y dolor abdominal. En pacientes con epilepsia, recidiva de convulsiones.

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

Detección La función hepática debe ser evaluada antes de empezar el tratamiento, monitorizándola luego periódicamente, durante los 6 primeros meses del mismo. Entre los exámenes habituales más significativos son las pruebas que reflejan la síntesis de las proteínas, especialmente la tasa de protrombina. La confirmación de una tasa de protrombina anormalmente baja, sobre todo asociada a otras anomalías biológicas (reducción significativa del fibrinógeno y de los factores de coagulación; incremento del nivel de bilirrubina y elevación de las transaminasas) exige la suspensión del tratamiento. A título de precaución y en caso de que sean administrados concomitantemente, los salicilatos deben ser suspendidos, dado que utilizan la misma vía metabólica. Pancreatitis. En muy raras ocasiones se han comunicado pancreatitis graves cuyo desenlace suele ser mortal. Este es un riesgo que afecta especialmente a los niños pequeños, pero disminuye a medida que aumenta la edad. Serían también factores de riesgo las crisis graves, el deterioro neurológico y el tratamiento anticonvulsivo. Los pacientes que experimentan dolor abdominal agudo deben ser sometidos rápidamente a una exploración clínica. En caso de de pancreatitis debe suspenderse la administración de valproato. La insuficiencia hepática con pancreatitis aumenta el riesgo de desenlace mortal. Las pruebas de función hepática deben realizarse antes del tratamiento (ver contraindicaciones) y periódicamente durante los 6 primeros meses, especialmente en pacientes de riesgo (ver precauciones y advertencias). Al igual que con la mayoría de los fármacos antiepilépticos, puede detectarse un incremento leve de los enzimas hepáticos, sobre todo al comienzo del tratamiento; se trata de un fenómeno transitorio y aislado que no se acompaña de ningún signo clínico.

En estos pacientes se recomienda la realización de determinaciones biológicas más extensas (incluida tasa de protrombina); cuando proceda puede considerarse un ajuste de la dosis y las pruebas deben repetirse siempre que sea necesario. Cuando se prescribe este medicamento se recomienda administrarlo en monoterapia en niños menores de 3 años; sin embargo, debe sospecharse el beneficio potencial frente al riesgo de insuficiencia hepática o pancreatitis en estos pacientes antes de iniciar el tratamiento (ver precauciones y advertencias). Debe evitarse el uso concomitante de salicilatos en niños menores de 3 años a causa del riesgo de toxicidad hepática. Se recomienda la realización de pruebas hematológicas (hemograma completo, incluyendo recuento de plaquetas, tiempo de sangría y pruebas de coagulación) antes del inicio del tratamiento o antes de una intervención quirúrgica y en casos de hematomas o hemorragias espontáneas (ver reacciones adversas). En pacientes con insuficiencia renal puede ser necesario reducir la dosificación. Dado que la monitorización de las concentraciones plasmáticas puede ser equivocada, la dosis debe ajustarse con arreglo a la supervisión clínica (ver mecanismo de acción). Aunque durante la administración de este medicamento sólo en casos excepcionales se han detectado trastornos inmunológicos, debe sospecharse el beneficio potencial de este medicamento frente al riesgo potencial en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Los pacientes que experimentan dolor abdominal agudo deben ser sometidos rápidamente a una exploración clínica y determinación de amilasemia. En caso de pancreatitis debe suspenderse la administración de valproato. Cuando se sospeche una deficiencia enzimática del ciclo de la urea deben realizarse exámenes metabólicos antes del tratamiento por el riesgo de hipermanometría con el uso de valproato (ver contraindicaciones). Los pacientes deberán ser advertidos de la posibilidad de ganar peso al inicio del tratamiento, por tanto, deberán adoptarse medidas apropiadas para minimizar este riesgo (ver reacciones adversas). Los pacientes con déficit subyacente de carmitina palmitoiltransferasa tipo II deben ser advertidos del mayor riesgo de rabdomiolisis cuando toman valproato. Durante el tratamiento los pacientes no deberán ingerir alcohol. Ideación y comportamiento suicida Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicida en pacientes en tratamiento con fármacos antiepilépticos para varias indicaciones. Un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo con fármacos antiepilépticos también mostró un pequeño incremento del riesgo de sufrir ideación y comportamiento suicida. No se conoce el mecanismo de este riesgo y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento de riesgo para el ácido valproico. Por lo tanto, debe vigilarse en los pacientes la aparición de signos de ideación y comportamiento suicida, y se debe valorar el tratamiento adecuado. Se debe avisar tanto a los pacientes como a los cuidadores de los pacientes, acerca de la necesidad de buscar asistencia médica en caso de que aparezcan signos de ideación o comportamiento suicida. Carbamipenems. No se recomienda el uso simultáneo de ácido valproico/valproato sódico y antibióticos del grupo de los carbapenems (ver interacciones).

INTERACCIONES:

Neurolépticos, inhibidores de la MAO, antidepresivos y benzodiacepinas. Puede potenciar el efecto de otros psicótropos, como neurolépticos, inhibidores de la MAO, antidepresivos y benzodiacepinas; por tanto, se recomienda vigilar la vigilancia clínica y ajustar la dosificación siempre que proceda. Litio. No tiene efecto sobre los niveles séricos de litio. Fenobarbital. Incrementa las concentraciones plasmáticas de fenobarbital (a través de la inhibición del catabolismo hepático), con posible aparición de sedación grave, sobre todo en niños. En consecuencia, se recomienda ejercer una vigilancia clínica durante los 15 primeros días del tratamiento de combinación, reducir inmediatamente la dosis de fenobarbital si apareciera sedación, y determinar las concentraciones plasmáticas de fenobarbital siempre que proceda. Primidona. Aumenta las concentraciones plasmáticas de primidona con intensificación de sus efectos adversos (como sedación); estos síntomas desaparecen en el tratamiento a largo plazo.

Se recomienda vigilancia clínica, sobre todo al comienzo del tratamiento de combinación, reducir inmediatamente la dosis de primidona si apareciera sedación, y determinar las concentraciones plasmáticas de primidona siempre que proceda. Fenitoína. Reduce la concentración plasmática total de fenitoína. Por otra parte, incrementa la forma libre de fenitoína con posibles síntomas de sobredosisificación (ácido valproico desplaza a la fenitoína de sus lugares de unión a las proteínas plasmáticas y reduce su catabolismo hepático). Por tanto, se recomienda vigilancia clínica y, cuando se determinen las concentraciones plasmáticas de fenitoína conviene evaluar la forma libre. Carbamazepina. Se ha visto que la administración conjunta de valproato y carbamazepina causa toxicidad clínica, el ácido valproico puede incrementar los niveles de carbamazepina hasta un nivel tóxico a pesar de que el nivel de valproato oscila dentro del rango terapéutico. Se recomienda vigilancia clínica sobre todo al comienzo del tratamiento de combinación y ajustar la dosificación cuando proceda. Lamotrigina. Reduce el metabolismo de lamotrigina e incrementa la vida media de lamotrigina casi dos veces. Esta interacción puede dar lugar a un incremento de la toxicidad de lamotrigina, en particular rash cutáneo grave.

Por lo tanto, se recomienda monitorización clínica y ajustar la dosis (reducir la dosis de lamotrigina) cuando proceda. Zidovudina. El valproato puede incrementar la concentración plasmática de zidovudina dando lugar a un aumento de la toxicidad de este fármaco. Nimodipino. En uso concomitante el nivel de nimodipino puede incrementarse significativamente por inhibición metabólica. Etoxsumida. El valproato sódico incrementa la concentración de etoxsumida en plasma, con el consiguiente riesgo de efectos adversos. Si se combinan ambos medicamentos se recomienda un control de los niveles plasmáticos de etoxsumida. Felbamato. El ácido valproico puede disminuir hasta un 16% el aclaramiento medio del felbamato. Olanzapina. El ácido valproico puede disminuir las concentraciones plasmáticas de la olanzapina. Rufinamida. Un incremento en los niveles plasmáticos de rufinamida. Este incremento es dependiente de la concentración de ácido valproico. Debe tenerse precaución particularmente en niños ya que este efecto es mayor en esta población. Propofol. El ácido valproico puede incrementar los niveles de sangre de propofol. Cuando se administra conjuntamente con valproato, debe considerarse una reducción de propofol. También se ven afectados el metabolismo y la unión a proteínas plasmáticas de otras sustancias como la codeína. Efectos de otros fármacos sobre valproato. Los antiepilépticos con efecto inductor de enzimas (fenitoína, fenobarbital y carbamazepina) reducen las concentraciones séricas de ácido valproico y, por lo tanto, reducen su efecto. El uso concomitante con otros medicamentos inductores puede incrementar el riesgo de toxicidad hepática e hipermanometría. En caso de tratamiento de combinación las dosis deben ajustarse en función de la respuesta clínica y de los niveles plasmáticos obtenidos. Los niveles de metabolitos de ácido valproico pueden verse incrementados en caso de uso concomitante con fenitoína o fenobarbital. Por lo tanto los pacientes tratados con estos dos medicamentos deben ser monitorizados cuidadosamente debido a la posible aparición de signos y síntomas de hipermanometría. La combinación de felbamato/valproato disminuye el aclaramiento de ácido valproico de un 22% a 50% y consecuentemente incrementa las concentraciones plasmáticas de ácido valproico. Por ello deben monitorizarse los niveles de valproato. La Meftloquina incrementa el metabolismo del ácido valproico y posee un efecto convulsivo; por tanto, la administración concomitante puede producir convulsiones epilépticas. El uso concomitante de valproato sódico y anticoagulantes (warfarina) o ácido acetilsalicílico puede incrementar la tendencia a hemorragia. El ácido acetil salicílico reduce además la unión a proteínas plasmáticas del ácido valproico pudiendo aumentar las concentraciones séricas libres de valproato. Por lo tanto es recomendable una vigilancia regular de la coagulación sanguínea. El valproato sódico y el ácido acetilsalicílico no deben administrarse conjuntamente en casos de fiebre y dolor, principalmente en bebés y niños. El uso concomitante con cimetidina, fluoxetina o eritromicina puede incrementar las concentraciones séricas de valproato (como consecuencia de la reducción del metabolismo hepático).

Es posible que medicamentos potencialmente hepatotóxicos, incluyendo el alcohol, puedan exacerbar la toxicidad hepática. Carbapenems. La administración de ácido valproico junto con antibióticos del grupo de los carbapenems, disminuye los niveles plasmáticos hasta un 60% en aproximadamente dos días. Debido al rápido comienzo y el grado de disminución, la administración conjunta de agentes carbapenems a pacientes estabilizados con ácido valproico no es aconsejable y debe evitarse. Rifampicina puede disminuir los niveles en sangre de ácido valproico dando lugar a una falta de efecto terapéutico. Por lo tanto puede ser necesario un ajuste en la dosis de valproato cuando se administra conjuntamente con los carbapenems (ver interacciones).

APROBADO Y AUTORIZADO POR	OBSERVACIONES
FECHA	/ /