



RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	VALPROATO DE SODIO
Forma farmacéutica:	Tableta recubierta gastrorresistente
Fortaleza:	500 mg
Presentación:	Estuche por 3 blísteres de AL/AL con 10 tabletas recubiertas gastrorresistentes cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	DISFARMACO S.R.L., Santo Domingo, República Dominicana.
Fabricante, país:	HIRAL LABS LTD, Haridwar (U.K) India.
Número de Registro Sanitario:	M-19-022-N03
Fecha de Inscripción:	15 de abril de 2019
Composición:	

Cada tableta recubierta gastrorresistente contiene:

Valproato de sodio	500,0 mg	
	0	0

Condiciones de almacenamiento: Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

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 psicosensores, psicomotrices).

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.

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.

Pacientes con trastornos del ciclo de la urea.

Precauciones:

Disfunción hepática (lactantes y menores de dos años la función hepática está disminuida).
Pancreatitis (náuseas y vómito)

Toxicidad hepática

Tratamiento concomitante con salicilatos

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Ver precauciones.

Valproato 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.

Efectos indeseables.

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

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

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

Posología y modo de administración.

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. Las tabletas se deben tragar enteras, 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 50 - 125 $\mu\text{g/ml}$ (300 - 752 $\mu\text{mol/L}$).

En epilepsia:

La posología media/día a administrar de valproato es:

Lactantes y niños (28 días a 11 años): 30 mg/kg.

Adolescentes (≥ 12 años) y adultos (≥ 18 años): 20-30 mg/kg.

Ancianos (≥ 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.

Con Valproato 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 Valproato:

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 Valproato durante 2 a 8 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.

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.

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 reciban 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 Valproato para el tratamiento de episodios maníacos en el trastorno bipolar no se ha evaluado en pacientes menores de 18 años.

Niñas y mujeres en edad fértil

Valproato se debe iniciar y supervisar por un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia o el trastorno bipolar. Valproato no se debe utilizar en niñas, ni en mujeres en edad fértil, a menos que otros tratamientos no sean efectivos o tolerados.

Valproato se prescribe y dispensa de acuerdo al Plan de Prevención de Embarazos con valproato.

Valproato se debe prescribir preferiblemente como monoterapia y a la menor dosis efectiva.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Neurolépticos, inhibidores de la MAO, antidepresivos y benzodiacepinas

Valproato puede potenciar el efecto de otros psicotrópicos, como neurolépticos, inhibidores de la MAO, antidepresivos y benzodiacepinas; por tanto, se recomienda vigilancia clínica y ajustar la dosificación siempre que proceda.

Litio

Valproato no tiene efecto sobre los niveles séricos de litio.

Fenobarbital

Valproato 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

Valproato 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

Valproato reduce la concentración plasmática total de fenitoína. Por otra parte, incrementa la forma libre de fenitoína con posibles síntomas de sobredosificación (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 descrito 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 carbamazepina se mantenga dentro del rango terapéutico. Se recomienda vigilancia clínica sobre todo al comienzo del tratamiento de combinación y ajustar la dosificación cuando proceda.

Lamotrigina

Valproato 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.

Nimodipina

En pacientes tratados concomitantemente con valproato sódico y nimodipina, la exposición a nimodipina puede incrementarse un 50%. Por lo tanto la dosis de nimodipina se debe disminuir en caso de hipotensión.

Etosuximida

El valproato sódico incrementa la concentración de etosuximida en plasma, con el consiguiente riesgo de efectos adversos. Si se combinan ambos medicamentos se recomienda un control de los niveles plasmáticos de etosuximida.

Felbamato

El ácido valproico puede disminuir hasta un 16% el aclaramiento medio del felbamato.

Olanzapina

El ácido valproico puede disminuir las concentraciones plasmáticas de la olanzapina.

Rufinamida

El ácido valproico puede dar lugar a 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 en 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 hiperamonemia. 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 hiperamonemia.

La combinación de felbamato y 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 mefloquina 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 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 hiperamonemia. En pacientes tratados con estos dos fármacos, deben monitorizarse cuidadosamente los signos y síntomas de encefalopatía hiperamonémica.

Quetiapina

La administración conjunta de valproato y quetiapina puede incrementar el riesgo de neutropenia/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.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

Valproato está contraindicado como tratamiento para el trastorno bipolar durante el embarazo. Valproato está contraindicado como tratamiento para la epilepsia durante el embarazo a menos que no haya una alternativa adecuada para tratar la epilepsia. Valproato está contraindicado para su uso en mujeres en edad fértil a menos que se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazos.

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 politerapia antiepiléptica que incluya valproato está asociada con un riesgo mayor de malformaciones congénitas que la monoterapia con valproato.

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.

Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con Valproato teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia para el niño y los beneficios del tratamiento para la mujer.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias.

Valproato 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.

Sobredosis:

Entre los signos clínicos de intoxicación destacan confusión, sedación o incluso, coma con hipotonía muscular, miastenia e 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 fallecimientos 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 intracraneal 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 hemodiálisis. La diálisis peritoneal es poco eficaz.

En caso de sobredosis masiva, hemodiálisis y hemoperfusión han sido utilizadas con éxito.

No hay una experiencia suficiente sobre la eficacia de la perfusión de carbón activado hematogénico o sobre el reemplazo completo de plasma 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.

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: Antiepilepticos. Código ATC: N03AG01.

El valproato sódico es un anticonvulsivante dotado de un amplio espectro de actividad antiepileptica.

El valproato produce principalmente sus efectos en el sistema nervioso central.

En estudios farmacológicos en animales de experimentación se ha demostrado que el valproato sódico posee propiedades anticonvulsivantes en diversos modelos de epilepsia experimental (crisis generalizadas y parciales).

También en humanos se ha demostrado la actividad antiepileptica del valproato sódico en diversos tipos de epilepsia.

Su mecanismo de acción principal parece relacionado con un aumento de la acción inhibitoria del neurotransmisor GABA.

En algunos estudios in vitro se ha demostrado que el valproato sódico estimula la reproducción del virus VIH-1; no obstante, este efecto es modesto, inconstante, no está relacionado con la dosis ni se ha descrito en pacientes.

Estudios realizados con una formulación de ácido valproico y valproato sódico demostraron eficacia en el tratamiento de episodios maníacos asociados con trastorno bipolar. La eficacia de Valproato (proporción 2:1 de ácido valproico y valproato sódico) en el tratamiento de episodios maníacos asociados con trastorno bipolar ha sido demostrada alcanzando una concentración plasmática de valproato dentro del intervalo 50-125µg/ml.

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 semivida 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:

No procede.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 15 de abril de 2019.