

PROYECTO DE PROSPECTO

Exibral 125 - 250 - 500 **Divalproato Sódico** **(Ácido Valproico 125 -250 -500 mg)** **Comprimidos Recubiertos**

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA



FÓRMULA

Exibral 125: cada Comprimido Recubierto contiene: Ácido Valproico (como Divalproato Sódico) 125 mg. Excipientes: Almidón de Maíz Pregelatinizado, Povidona, Povidona Reticulada, Carboximetilcelulosa Reticulada, Anhídrido Silícico Coloidal, Estearil Fumarato de Sodio, Celulosa Microcristalina, Opadry 03K19229 Clear (*), Acryl-EZE 93A18597 White (**), Polietilenglicol 6000.

Exibral 250: cada Comprimido Recubierto contiene: Ácido Valproico (como Divalproato Sódico) 250 mg. Excipientes: Almidón de Maíz Pregelatinizado, Povidona, Povidona Reticulada, Carboximetilcelulosa Reticulada, Anhídrido Silícico Coloidal, Estearil Fumarato de Sodio, Celulosa Microcristalina, Opadry 03K19229 Clear (*), Acryl-EZE 93A18597 White (**), Polietilenglicol 6000.

Exibral 500: cada Comprimido Recubierto contiene: Ácido Valproico (como Divalproato Sódico) 500 mg. Excipientes: Almidón de Maíz Pregelatinizado, Povidona, Povidona Reticulada, Carboximetilcelulosa Reticulada, Anhídrido Silícico Coloidal, Estearil Fumarato de Sodio, Celulosa Microcristalina, Opadry 03K19229 Clear (*), Acryl-EZE 93A18597 White (**), Polietilenglicol 6000.

(*) Opadry 03K19229 Clear está compuesto por: Hipromelosa, Triacetina, Talco.

(**) Acryl-EZE 93A18597 White está compuesto por: Copolímero del Ácido Metacrílico, Talco, Dióxido de Titanio, Anhídrido Silícico Coloidal, Bicarbonato de Sodio, Laurilsulfato de Sodio.

Este Medicamento es Libre de Gluten.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiepilépticos. Código ATC: N03AG01

INDICACIONES

Epilepsia

- Tratamiento de la epilepsia parcial o generalizada:
 - Epilepsia generalizada primaria: convulsiva (clónica, tónica, tónico-clónica, mioclónica) y no convulsiva o crisis de ausencias.
 - Epilepsia parcial: convulsiones simples o complejas.
 - Convulsiones generalizadas secundarias.
- Tratamiento de convulsiones mixtas y generalizadas idiopáticas y/o epilepsia generalizada sintomática (West y Lennox-Gastaut).

Manía

Tratamiento de los episodios maníacos en el trastorno bipolar, cuando el litio está contraindicado o no se tolera. Debe sopesarse la continuación del tratamiento después del episodio maníaco en los pacientes que han respondido a Valproato para la manía aguda.

Migraña

Está indicado para la profilaxis de las cefaleas migrañosas. No existe evidencia que avale la utilidad del Divalproato de Sodio en el tratamiento del episodio agudo de la cefalea migrañosa.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica

Fármaco antiepiléptico de amplio espectro.

Los estudios farmacológicos en animales han mostrado que el Valproato posee propiedades anticonvulsivantes en diversos modelos de epilepsia experimental (crisis generalizadas y parciales).

También en humanos se ha demostrado la actividad antiepiléptica del Valproato en diferentes tipos de epilepsia.

Su mecanismo de acción principal parece relacionado con un aumento de la acción inhibitoria del neurotransmisor llamado ácido gamma aminobutírico (GABA).

Además de su actividad anticonvulsiva en modelos animales de convulsiones tónicas, clónicas, parciales y complejas, Valproato ha mostrado actividad ansiolítica y antidepresiva en modelos de ansiedad y depresión. Al igual que con otros fármacos antiepilépticos y el litio, el mecanismo de acción del Valproato no se comprende completamente. Sin embargo, su capacidad demostrada para potenciar la acción inhibitoria del GABA en el Sistema Nervioso Central (SNC) parece tener un papel importante tanto en sus efectos antiepilépticos como en los efectos estabilizadores del estado de ánimo. Existe evidencia de que el Valproato aumenta las concentraciones del GABA en el SNC y que los cambios de humor están relacionados con niveles anormalmente bajos del GABA. También se ha demostrado que el Valproato reduce la actividad neuronal excesiva, que presumiblemente contribuye a sus efectos terapéuticos. Es probable que otros neurotransmisores, además del GABA, estén involucrados en cambios de humor.

Farmacocinética

Absorción

La biodisponibilidad absoluta del Divalproato Sódico es casi del 100% tras la administración oral.

Distribución

El volumen de distribución varía de 0,1 a 0,4 l/kg, lo que sugiere que la distribución se limita principalmente a la sangre y los fluidos extracelulares de intercambio rápido. En humanos, varias publicaciones evaluaron la concentración de Valproato en el cordón umbilical de los recién nacidos en el momento del parto. La concentración sérica de Valproato en el cordón umbilical, que representa la de los fetos, fue similar o ligeramente superior a la de las madres.

Biotransformación

La principal vía de biotransformación del Valproato es la glucuronización (aproximadamente 40%) principalmente por UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7. La concentración de Ácido Valproico en el líquido cefalorraquídeo es similar a la concentración libre en el plasma. El Valproato atraviesa la placenta. Cuando se administra a madres lactantes, el Valproato se excreta en la leche materna en concentraciones muy bajas (entre el 1 y el 10% de la

concentración sérica total). Tras la administración oral, la concentración plasmática en estado de equilibrio se alcanza rápidamente (3 a 4 días). La unión a proteínas de Valproato es muy importante. Es dependiente de la dosis y saturable. La molécula de Valproato es dializable y sólo se excreta la forma libre (aproximadamente el 10%). A diferencia de la mayoría de otros fármacos antiepilépticos, el Valproato 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.

Eliminación

La vida media es de 8 a 20 horas aproximadamente. Habitualmente es más corta en los niños. El Valproato se excreta principalmente en la orina tras su metabolización a través de glucuronoconjugación y beta oxidación.

Población pediátrica

A partir de los 10 años, los niños y adolescentes tienen un *clearance* de Valproato similar al notificado en adultos. En pacientes pediátricos menores de 10 años, el *clearance* sistémico de Valproato varía con la edad. En recién nacidos y lactantes de hasta 2 meses de edad, el *clearance* de Valproato disminuye en comparación con los adultos y el más bajo es inmediatamente después del nacimiento. En una revisión de la bibliografía científica, la vida media de Valproato en lactantes menores de dos meses mostró una considerable variabilidad que oscila de 1 a 67 horas. En niños de 2 a 10 años, el *clearance* de Valproato es un 50% mayor que en adultos.

Datos preclínicos de seguridad

Los efectos teratógenos produjeron alteraciones morfológicas y funcionales del sistema auditivo en ratones, ratas y conejos. Los estudios de toxicidad crónica en animales han mostrado una reducción en la espermatogénesis y atrofia testicular.

Los estudios *in vivo* e *in vitro* no han mostrado efectos genotóxicos.

En estudios de carcinogénesis en ratas y ratones se observó un incremento estadísticamente significativo de la incidencia de fibrosarcoma subcutáneo en las ratas macho y adenoma pulmonar y hepático y carcinoma en ratones macho. La importancia para el uso clínico y la relación causal entre el aumento de la incidencia de tumores en ratones y ratas macho y la exposición al Valproato aún no está clara.

El Valproato no fue mutagénico en bacterias ni en el ensayo *in vitro* de linfoma de ratón y no indujo la reparación del ADN en cultivos primarios de hepatocitos de rata. Sin embargo, *in vivo*, se obtuvieron resultados contradictorios a dosis teratógenas dependiendo de la vía de administración. Después de la administración oral, la vía predominante en humanos, el Valproato no indujo aberraciones cromosómicas en la médula ósea de rata ni efectos letales dominantes en ratones. La inyección intraperitoneal de Valproato aumentó las roturas de la cadena de ADN y el daño cromosómico en los roedores. Además, en estudios publicados se ha informado un aumento en el intercambio de cromátidas hermanas en pacientes epilépticos expuestos al Valproato en comparación con sujetos sanos no tratados. Sin embargo, se obtuvieron resultados contradictorios al comparar los datos en pacientes epilépticos tratados con Valproato con aquellos en pacientes epilépticos no tratados. Se desconoce la relevancia clínica del aumento en el intercambio de cromátidas hermanas.

Los datos no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de carcinogenicidad convencionales.

Toxicidad para la reproducción

Valproato indujo efectos teratógenos (malformaciones de sistemas de múltiples órganos) en ratones, ratas y conejos. Se han informado anomalías de comportamiento en la primera generación de crías de ratones y ratas después de la exposición en el útero. También se han

observado algunos cambios en el comportamiento en la segunda generación y fueron menos pronunciados en la tercera generación de ratones después de la exposición aguda en el útero de la primera generación a dosis teratogénicas de Valproato. Los mecanismos subyacentes y la relevancia clínica de estos hallazgos son desconocidos. En estudios de toxicidad a dosis repetidas, se notificaron degeneración / atrofia testicular o anomalías en la espermatogénesis y una disminución del peso de los testículos en ratas y perros adultos después de la administración oral a dosis de 1250 mg / kg / día y 150 mg / kg / día, respectivamente. En ratas jóvenes, solo se observó una disminución del peso de los testículos a dosis superiores a la dosis máxima tolerada (a partir de 240 mg / kg / día por vía intraperitoneal o intravenosa) y sin cambios histopatológicos asociados. No se observaron efectos sobre los órganos reproductores masculinos a dosis toleradas (hasta 90 mg / kg / día). Según estos datos, los animales jóvenes no se consideraron más susceptibles a los hallazgos testiculares que los adultos. Se desconoce la relevancia de los hallazgos testiculares para la población pediátrica. En un estudio de fertilidad en ratas, el Valproato a dosis de hasta 350 mg / kg / día no alteró el rendimiento reproductivo masculino. Sin embargo, la infertilidad masculina se ha identificado como un efecto adverso en humanos.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis se adaptará según criterio médico al cuadro clínico del paciente.

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.

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 en base 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 intervalo terapéutico efectivo para los niveles séricos de Ácido Valproico es generalmente de 40-100 mg/litro (300-700 micromoles/litro).

Tratamiento de la epilepsia

Inicio del tratamiento con Ácido Valproico (vía oral):

- Para pacientes que no están tomando ningún otro antiepiléptico, lo ideal sería incrementar **Exibral** mediante la administración de dosis sucesivas a intervalos de 2 a 3 días para alcanzar la dosis óptima después de una semana.

- Para pacientes que están tomando otro antiepiléptico, **Exibral** se debe incrementar gradualmente hasta alcanzar la dosis óptima después de aproximadamente 2 semanas, y el otro tratamiento se debe reducir gradualmente hasta su discontinuación completa.

Cuando el paciente requiera la combinación con otros anticonvulsivantes, éstos deben ajustarse lentamente.

La dosificación debe comenzar con 10-15 mg/kg diarios, con un aumento gradual hasta obtener la dosis ideal. Generalmente, está entre 20 y 30 mg/kg.

Sin embargo, cuando no se logra el control de las convulsiones dentro de este intervalo, la dosis puede incrementarse más; los pacientes deben ser vigilados estrechamente cuando se administran dosis diarias superiores a 50 mg/kg.

- En adultos, la dosis habitual está dentro del intervalo de 20-30 mg/kg por día.

- Aunque los parámetros farmacocinéticos se modifican en las personas de edad avanzada, no se han considerado clínicamente significativos; por lo tanto, la dosis se debe determinar por la respuesta clínica (control de las convulsiones).

- Población pediátrica: en niños, la dosis normal es de alrededor de 30 mg/kg por día.

Tratamiento de episodios maníacos en el trastorno bipolar

Adultos

El médico a cargo del tratamiento debe establecer y controlar individualmente la dosificación diaria. La dosis diaria inicial recomendada es de 750 mg. Además, en los ensayos clínicos, una dosis inicial de 20 mg de Divalproato/kg de peso corporal también ha demostrado un perfil de seguridad aceptable. La dosis debe aumentarse lo más rápidamente 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 Divalproato. Los pacientes que reciban dosis diarias mayores de 45 mg/kg de peso deben ser estrechamente monitorizados.

La continuación del tratamiento de los episodios maníacos en el trastorno bipolar debe ajustarse individualmente utilizando la dosis eficaz más baja.

Población pediátrica

No se ha establecido la eficacia de Ácido Valproico en niños menores de 18 años para el tratamiento de los episodios maníacos del trastorno bipolar.

Profilaxis de las cefaleas migrañosas

La dosis inicial recomendada es 250 mg dos veces al día. Algunos pacientes podrían beneficiarse con dosis de hasta 1 g/día. Los estudios clínicos no evidenciaron que mayores dosis produjeran mayor eficacia.

Modo de administración

Los comprimidos recubiertos de **Exibral** se administran por vía oral y deben ingerirse enteros, sin masticar, ni triturar con una cantidad suficiente de líquido en 1 ó 2 tomas diarias, preferentemente junto con las comidas.

Poblaciones especiales

Niñas y mujeres con capacidad de gestación

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

Valproato se prescribe y dispensa de acuerdo al Plan de Prevención de Embarazos (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

Exibral se debe prescribir preferiblemente como monoterapia y a la menor dosis efectiva. La dosis diaria debe ser dividida en al menos dos dosis individuales.

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal puede ser necesario disminuir la dosis o aumentar la dosis en pacientes en hemodiálisis. Valproato Sódico / Ácido Valproico es dializable. La dosis debe modificarse de acuerdo a la monitorización clínica del paciente.

CONTRAINDICACIONES

Exibral está contraindicado en las siguientes situaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los componentes de la formulación.
- Hepatitis aguda o crónica.
- Antecedentes personales o familiares de hepatitis grave, especialmente la relacionada con fármacos.
- Porfiria hepática.
- Pacientes con trastornos del ciclo de la urea.
- Síndrome hepático o pancreático.

• Divalproato está contraindicado en las siguientes situaciones en pacientes con trastornos mitocondriales conocidos causados por mutaciones en el gen nuclear que codifica la enzima mitocondrial polimerasa gamma (POLG), por ejemplo, el síndrome de Alpers-Huttenlocher, y en niños menores de 2 años en los que se sospecha que padecen un trastorno relacionado con la POLG.

Tratamiento de la epilepsia:

- en el embarazo, a menos que no exista otro tratamiento alternativo adecuado (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).
- en mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazo (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

Tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar y profilaxis de las cefaleas migrañosas

- en el embarazo (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).
- en mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazo (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Plan de Prevención de Embarazo

Valproato tiene un alto potencial teratogénico y los niños expuestos a Valproato en el útero tienen un alto riesgo de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo.

Exibral está contraindicado en las siguiente situaciones:

Tratamiento de la epilepsia

- en el embarazo, a menos que no exista otro tratamiento alternativo adecuado.
- en mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazo.

Tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar y profilaxis de las cefaleas migrañosas

- en el embarazo
- en mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazo.

Condiciones del Plan de Prevención de Embarazo

El médico prescriptor se debe asegurar de que:

- se evalúen las circunstancias individuales en cada caso, involucrar a la paciente en la discusión, garantizar su compromiso, discutir las alternativas terapéuticas y asegurar el entendimiento de los riesgos y las medidas necesarias para minimizarlos.
- en todas las pacientes se debe valorar la posibilidad de embarazo.
- la paciente ha entendido y conoce los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluyendo la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos a Valproato en el útero.
- la paciente entiende que necesita realizarse un test de embarazo **antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento**, si fuera necesario.
- la paciente recibe asesoramiento sobre anticoncepción.
- la paciente es capaz de cumplir con la necesidad de utilizar un método anticonceptivo eficaz (ver detalles a continuación), sin interrupción durante todo el tratamiento con Valproato
- la paciente entiende la necesidad de una revisión regular (al menos anualmente) del

tratamiento por un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia, del trastorno bipolar o de la migraña.

- la paciente entiende la necesidad de consultar con su médico, tan pronto como esté planeando un embarazo, para asegurar una discusión a tiempo y evaluar el cambio a otras posibles alternativas de tratamiento, antes de la concepción y antes de que se interrumpa el tratamiento anticonceptivo.
- la paciente entiende la necesidad de consultar de forma urgente con su médico en caso de embarazo.
- la paciente ha reconocido que entiende los riesgos y precauciones necesarias asociadas al uso de Valproato.

Estas condiciones también afectan a mujeres no activas sexualmente en la actualidad, a menos que el médico prescriptor considere que existen razones convincentes que indican que no hay riesgo de embarazo.

Niñas

Los médicos prescriptores se deben asegurar que los padres / cuidadores de las niñas entienden la necesidad de contactar con un especialista cuando la niña en tratamiento con Valproato tenga la menarca.

El médico prescriptor se debe asegurar que se les ha facilitado a los padres / cuidadores de las niñas que han tenido la menarca, información completa sobre los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluyendo la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos a Valproato en el útero.

En las pacientes que tuvieron la menarca, el especialista prescriptor debe reevaluar la terapia con Valproato anualmente y considerar las posibles alternativas de tratamiento.

Si Valproato es el único tratamiento apropiado, se debe evaluar la necesidad de utilizar un método anticonceptivo eficaz y las demás condiciones del Plan de Prevención de Embarazo. El especialista debe hacer todos los esfuerzos posibles para cambiar a las niñas a un tratamiento alternativo antes de llegar a la edad adulta.

Test de embarazo

Se debe excluir el embarazo antes de empezar el tratamiento con Valproato.

El tratamiento con Valproato no se debe iniciar en mujeres con capacidad de gestación sin un resultado negativo en el test de embarazo (test de embarazo en plasma), confirmado por un médico, para descartar el uso involuntario de Valproato durante el embarazo.

Anticoncepción

Las mujeres con capacidad de gestación a las que se les prescriba Valproato deben usar métodos anticonceptivos efectivos, sin interrupción, durante toda la duración del tratamiento con Valproato.

A estas pacientes se les debe proporcionar información completa sobre la prevención del embarazo y se les debe aconsejar sobre anticoncepción, si no están usando métodos anticonceptivos efectivos. Se debe utilizar al menos un método anticonceptivo eficaz (preferiblemente una forma independiente del usuario, como un dispositivo intrauterino o un implante) o dos formas complementarias de anticoncepción, que incluya un método de barrera.

Se deben evaluar las circunstancias individuales en cada caso, al elegir el método anticonceptivo se debe involucrar a la paciente en la discusión, para garantizar su compromiso y el cumplimiento con las medidas elegidas. Incluso si tiene amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre anticoncepción eficaz.

Productos que contienen estrógenos

El uso concomitante de productos que contienen estrógenos, incluyendo los anticonceptivos hormonales que contienen estrógenos, potencialmente pueden dar lugar a una disminución de la eficacia de Valproato. Los prescriptores deben monitorizar la respuesta clínica (control de las convulsiones, control del estado de ánimo ó eficacia en prevenir la migraña) cuando se inicia o se discontinúa el tratamiento con productos que contienen estrógenos.

Sin embargo, Valproato no reduce la eficacia de los anticonceptivos hormonales.

Revisiones anuales del tratamiento por un especialista

El especialista debe revisar al menos una vez al año si Valproato es el tratamiento más apropiado para la paciente.

Planificación del embarazo

Para la indicación de epilepsia, si una mujer planea quedar embarazada, un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia debe volver a evaluar el tratamiento con Valproato y considerar las posibles alternativas de tratamiento. Se deben hacer todos los esfuerzos posibles para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción y antes de que se interrumpa la anticoncepción.

Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir asesoramiento adicional sobre los riesgos del Valproato sobre el feto para apoyar a su toma de decisiones informada con respecto a la planificación familiar.

Para las indicaciones de tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar y profilaxis de las cefaleas migrañosas, si una mujer planea quedarse embarazada, se debe consultar a un especialista con experiencia en el tratamiento del trastorno bipolar y/o migraña y se debe interrumpir el tratamiento con Valproato y si fuera necesario cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción, y antes de que se suspenda la anticoncepción.

En caso de embarazo

Si una mujer en tratamiento con Valproato quedara embarazada, debe ser referida inmediatamente a un especialista para volver a evaluar el tratamiento con Valproato y considerar las opciones alternativas.

Las pacientes con un embarazo expuesto a Valproato y sus parejas deben ser derivados a un especialista con experiencia en teratología para la evaluación y el asesoramiento del embarazo expuesto.

El farmacéutico debe

Aconsejar a las pacientes que no interrumpan el tratamiento con Valproato y que contacten inmediatamente con un especialista en caso de embarazo planificado o sospecha de embarazo.

Daño hepático grave

Condiciones de aparición

En casos muy raros se ha comunicado daño hepático, incluyendo fallo hepático con desenlace mortal. Los pacientes con mayor riesgo, especialmente en casos de politerapia anticonvulsivante, son lactantes y niños menores de 3 años con trastornos convulsivos graves y especialmente epilepsia asociada con lesión cerebral, retraso mental y/o enfermedad metabólica o degenerativa congénita. A partir de los 3 años de edad, la incidencia de aparición se reduce significativamente y disminuye progresivamente con la edad. En la mayoría de los casos, este daño hepático aparece durante los 6 primeros meses de tratamiento.

Síntomas

El diagnóstico precoz se basa, en primer lugar, en los síntomas clínicos. En particular se deben tener en consideración los siguientes problemas que pueden preceder a la ictericia, sobre todo en pacientes de riesgo:

- Por una parte, síntomas inespecíficos, generalmente de inicio repentino, como astenia, anorexia, letargo, somnolencia que, en ocasiones, se asocian a vómitos repetidos y dolor abdominal.
- Por otra parte, recidiva de convulsiones.

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

DetECCIÓN

Se debe evaluar la función hepática antes de empezar el tratamiento y, posteriormente, se debe controlar periódicamente durante los 6 primeros meses de tratamiento. Entre los exámenes habituales, los más significativos son las pruebas que reflejan la síntesis de proteínas, especialmente el tiempo de protrombina. La confirmación de un tiempo de protrombina anormalmente bajo, sobre todo asociado 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 con Ácido Valproico. Como precaución, y en caso de que se administren 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 puede ser mortal. Este riesgo afecta especialmente a los niños pequeños, pero disminuye a medida que aumenta la edad. Las crisis graves y los trastornos neurológicos con el tratamiento anticonvulsivo también pueden ser factores de riesgo. El fallo hepático con pancreatitis incrementa el riesgo de desenlace mortal. Los pacientes que experimenten dolor abdominal agudo deben ser sometidos rápidamente a una exploración clínica. En caso de pancreatitis debe suspenderse la administración de Valproato.

Ideación y comportamiento suicida

Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicida en pacientes en tratamiento con fármacos antiepilépticos para varias indicaciones. Un meta-análisis 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 Valproato Sódico / Ácido Valproico. Por lo tanto, se debe controlar la aparición de signos de ideación y comportamiento suicida en los pacientes y valorar el tratamiento adecuado. Se debe advertir tanto a los pacientes como a sus cuidadores sobre la necesidad de buscar asistencia médica en caso de que aparezcan signos de ideación o comportamiento suicida.

Carbapenems

No se recomienda el uso simultáneo de Ácido Valproico / Valproato Sódico y antibióticos del grupo de los carbapenems como ertapenem, imipenem, meropenem (ver “Interacciones medicamentosas”).

Pacientes en los que se sospecha o que presentan enfermedad mitocondrial

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 enzima mitocondrial polimerasa gamma (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 POLG, por ejemplo 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, incluyendo pero no limitados a éstos, encefalopatía idiopática, epilepsia refractaria (focal, mioclónica), estatus epiléptico como cuadro clínico inicial, retrasos en el desarrollo, regresión psicomotora, neuropatía sensitivo-motora axonal, miopatía, ataxia cerebelosa, oftalmoplejia o migraña complicada con aura occipital. Se deben realizar pruebas de mutaciones de la POLG de acuerdo con la práctica clínica actual para la evaluación diagnóstica de dichos trastornos.

Agravamiento de las convulsiones

Como con otros medicamentos antiepilépticos, algunos pacientes pueden experimentar, en lugar de una mejora, un empeoramiento reversible de la frecuencia y gravedad de las convulsiones (incluyendo estatus epiléptico), o el inicio de nuevos tipos de convulsiones con Valproato. En caso de agravamiento de las convulsiones, se debe advertir a los pacientes de que consulten inmediatamente con su médico.

Pruebas de la función hepática

Al igual que con la mayoría de fármacos antiepilépticos, puede detectarse un incremento leve de las enzimas hepáticas, 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 (incluido tiempo de protrombina); cuando proceda puede considerarse un ajuste de la dosis y las pruebas deben repetirse siempre que sea necesario.

Pruebas hematológicas

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 de aparición espontánea (ver “REACCIONES ADVERSAS”).

Reacciones adversas cutáneas graves y angioedema

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG) como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (Síndrome de DRESS), eritema multiforme y angioedema, en asociación con el tratamiento con Valproato. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de manifestaciones cutáneas graves y monitorizarlos estrechamente. En caso que se observen signos de RACG o angioedema, se necesita una evaluación rápida y se debe interrumpir el tratamiento si se confirma el diagnóstico de RACG o angioedema.

Pacientes con *lupus* eritematoso sistémico

Aunque durante la administración de Valproato sólo en casos excepcionales se han detectado trastornos inmunitarios, en pacientes con *lupus* eritematoso sistémico debe evaluarse el beneficio potencial del tratamiento con Valproato frente al potencial riesgo.

Trastornos del ciclo de la urea

Cuando se sospeche una deficiencia enzimática del ciclo de la urea deberán realizarse exámenes metabólicos antes de iniciar el tratamiento con Valproato por el riesgo de hiperamonemia con el uso de Valproato (ver “CONTRAINDICACIONES”).

Aumento de peso

Los pacientes deberán ser advertidos de la posibilidad de aumentar de peso al inicio del tratamiento, por lo tanto, deberán adoptarse medidas apropiadas para minimizar este riesgo (ver “REACCIONES ADVERSAS”).

Déficit de carnitina palmitoiltransferasa tipo II

Los pacientes con déficit subyacente de carnitina palmitoiltransferasa tipo II deben ser advertidos del mayor riesgo de presentar rabdomiólisis cuando se administre Valproato.

Alcohol

Durante el tratamiento los pacientes no deben ingerir alcohol.

Población pediátrica

Cuando se prescriba Ácido Valproico, se recomienda administrarlo en monoterapia en niños menores de 3 años. Se debe sopesar el beneficio potencial de Ácido Valproico frente al riesgo de insuficiencia hepática o pancreatitis en estos pacientes antes de iniciar el tratamiento.

Se debe evitar el uso concomitante de salicilatos en niños menores de 3 años debido al riesgo de toxicidad hepática.

En niños menores de 11 años se considera más apropiada la administración de **Exibral Jarabe**.

La seguridad y eficacia del Divalproato de Sodio para el tratamiento de la manía aguda no han sido estudiadas en individuos menores de 18 años.

La seguridad y eficacia del Divalproato de Sodio para la profilaxis de la migraña no han sido estudiadas en individuos menores de 16 años.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de Valproato sobre otros medicamentos

Neurolépticos, inhibidores de la enzima monoaminoxidasa (MAO), antidepresivos y benzodiazepinas

Exibral puede potenciar el efecto de otros psicotrópicos, como neurolépticos, inhibidores de la MAO, antidepresivos y benzodiazepinas; se recomienda vigilancia clínica y ajustar la dosificación siempre que corresponda.

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, se recomienda realizar control clínico durante los 15 primeros días del tratamiento combinado, reducir inmediatamente la dosis de fenobarbital si apareciera sedación, y determinar las concentraciones plasmáticas de fenobarbital cuando corresponda.

Primidona

Valproato aumenta las concentraciones plasmáticas de primidona intensificando sus efectos adversos (como sedación); estos síntomas desaparecen en el tratamiento a largo plazo. Se recomienda control clínico, sobre todo al comienzo del tratamiento combinado, reducir inmediatamente la dosis de primidona si apareciera sedación, y determinar las concentraciones plasmáticas de primidona cuando corresponda.

Fenitoína

Valproato reduce la concentración plasmática total de fenitoína. Por otra parte, incrementa la forma libre de fenitoína con posibles síntomas de sobredosificación (el Ácido Valproico desplaza a la fenitoína de sus sitios de unión a las proteínas plasmáticas y reduce su catabolismo hepático). Por lo tanto, se recomienda vigilancia clínica y, al determinar las concentraciones plasmáticas de fenitoína, evaluar la forma libre.

Carbamazepina

La coadministración de Valproato y carbamazepina causa toxicidad clínica. Valproato puede incrementar los niveles de carbamazepina hasta un nivel tóxico a pesar de que el nivel sérico

de carbamazepina se mantenga dentro del rango terapéutico. Se recomienda vigilancia clínica sobre todo al comienzo del tratamiento y ajustar la dosificación cuando corresponda.

Lamotrigina

Valproato reduce el metabolismo de lamotrigina e incrementa su vida media 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 corresponda.

Zidovudina

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 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

Valproato incrementa la concentración de etosuximida en plasma. Si se combinan ambos medicamentos se recomienda un control de los niveles plasmáticos de etosuximida.

Felbamato

Valproato puede disminuir hasta un 16% el aclaramiento medio de felbamato.

Olanzapina

Valproato puede disminuir las concentraciones plasmáticas de olanzapina.

Rufinamida

Valproato puede dar lugar a un incremento en los niveles plasmáticos de rufinamida. Este incremento es dependiente de la concentración de Valproato. Debe tenerse precaución particularmente en niños ya que este efecto es mayor en esta población.

Propofol

Valproato puede incrementar los niveles en sangre de propofol. Cuando se administra conjuntamente con Valproato, debe considerarse una reducción de la dosis de propofol.

También se ven afectados el metabolismo y la unión a proteínas plasmáticas de otras sustancias como la codeína.

Clozapina

El tratamiento concomitante con Valproato y clozapina puede aumentar el riesgo de neutropenia y miocarditis inducida por clozapina. Si es necesario el uso concomitante de Valproato con clozapina, se requiere una cuidadosa monitorización de ambos tratamientos.

Efecto de otros medicamentos sobre Valproato

Los antiepilépticos con efecto inductor de enzimas (fenitoína, fenobarbital y carbamazepina) reducen las concentraciones séricas de Ácido Valproico. En caso de tratamiento de combinación, las dosis se deben ajustar de acuerdo a los niveles plasmáticos y a la respuesta clínica.

Por otra parte, la combinación de felbamato y Valproato disminuye el *clearance* de Ácido Valproico de un 22% a 50% y, consecuentemente, incrementa las concentraciones plasmáticas de Ácido Valproico. Se debe controlar la dosificación de Valproato.

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.

Mefloquina incrementa el metabolismo de Ácido Valproico y, adicionalmente, posee efecto convulsivo; por tanto, la administración concomitante puede producir convulsiones epilépticas.

La administración concomitante de Valproato con agentes de fuerte unión a proteínas (aspirina) puede dar lugar a un incremento de los niveles séricos de Ácido Valproico libre.

En caso de uso concomitante de anticoagulantes dependientes de la vitamina K se debe realizar una estrecha monitorización del tiempo de protrombina.

Las concentraciones plasmáticas de Ácido Valproico pueden aumentar (como resultado de la reducción del metabolismo hepático) en caso de uso concomitante con cimetidina o eritromicina.

Carbapenems (ertapenem, meropenem, imipenem.)

La administración de Ácido Valproico junto con antibióticos del grupo de los carbapenems ha mostrado niveles disminuidos de Ácido Valproico, resultando en un descenso del 60%-100% en los niveles de Ácido Valproico en dos días. Debido al rápido comienzo y al grado de disminución, la administración conjunta de agentes carbapenems a pacientes estabilizados con Ácido Valproico no es aconsejable y se debe evitar. Si el tratamiento con estos antibióticos no se puede evitar, se debe llevar a cabo un control estrecho de los niveles sanguíneos de Valproato sódico.

Rifampicina

La 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 administre conjuntamente con rifampicina.

Inhibidores de la proteasa

Los inhibidores de la proteasa como lopinavir y ritonavir disminuyen los niveles plasmáticos de Valproato cuando se administran concomitantemente.

Colestiramina

La colestiramina puede dar lugar a una disminución de los niveles plasmáticos de Valproato cuando se administran concomitantemente.

Quetiapina

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

Productos que contienen estrógenos, incluidos los anticonceptivos hormonales que contienen estrógenos

Los estrógenos son inductores de las isoformas de la UDP-glucuronosil transferasa (UGT) implicadas en la glucuronización del Valproato y pueden incrementar el *clearance* de Valproato, lo que puede dar lugar a una disminución de la concentración sérica de Valproato y a una potencial disminución de la eficacia de Valproato. Se debe considerar la monitorización de los niveles de Valproato.

Valproato generalmente carece de efecto inductor enzimático; como consecuencia, no reduce la eficacia de agentes estroprogestágenos en mujeres que toman anticonceptivos hormonales.

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.

La administración conjunta de Valproato Sódico con metamizol, que es un inductor de las enzimas metabolizantes, incluyendo CYP2B6 y CYP3A4, puede disminuir las concentraciones plasmáticas de Valproato Sódico, con una posible disminución de la eficacia clínica. Por lo tanto, se recomienda precaución si metamizol y Valproato Sódico se

administran de forma concomitante; la respuesta clínica y/o los niveles del fármaco deben controlarse según corresponda.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Valproato está contraindicado para el tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar y profilaxis de las cefaleas migrañosas 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 con capacidad de gestación a menos que se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazos.

Teratogenicidad y efectos sobre el desarrollo

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 incluye Valproato está asociada con un riesgo mayor de malformaciones congénitas que la monoterapia con Valproato. Se demostró que Valproato atraviesa la barrera placentaria tanto en especies animales como en humanos.

Efectos teratógenos han sido demostrados en ratones, ratas y conejos (ver Datos preclínicos de seguridad).

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 (con un intervalo de confianza del 95%: 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 de malformaciones congénitas mayores en los niños después de la exposición en el útero a politerapia con Valproato es mayor que el de la politerapia con medicamentos antiepilépticos que no incluyen Valproato. Este riesgo es dosis dependiente en monoterapia con Valproato, y los datos disponibles sugieren que es dosis dependiente en politerapia con Valproato. Sin embargo, 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, urogenitales y renales, defectos en las extremidades (que incluye aplasia bilateral del radio), y anomalías múltiples que implican a varios sistemas del organismo.

La exposición a Valproato en el útero también puede ocasionar discapacidad auditiva o sordera debido a malformaciones del oído y/o la nariz (efecto secundario) y/o toxicidad directa sobre la función auditiva. Los casos describen sordera o discapacidad auditiva unilateral y bilateral. No se reportaron los desenlaces para todos los casos. Cuando se reportaron los desenlaces, la mayoría de los casos no se recuperaron.

La exposición en el útero al Valproato puede provocar malformaciones oculares (incluidos colobomas, microftalmos) que se han notificado junto con otras malformaciones congénitas. Estas malformaciones oculares pueden afectar a la visión.

Trastornos del desarrollo neurológico

Los datos han mostrado que la exposición a Valproato en el útero puede tener efectos adversos sobre el desarrollo físico y mental de los niños expuestos. El riesgo parece ser dependiente de

la dosis pero, de acuerdo a los datos disponibles, no se puede establecer el umbral de dosis por debajo del cual no existe riesgo. Cuando Valproato se administra en politerapia con otros medicamentos antiepilépticos durante el embarazo, los riesgos de trastornos del neurodesarrollo en los descendientes también aumentaron significativamente en comparación con los de los niños de la población general o los nacidos de madres epilépticas no tratadas.

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.

Cuando Valproato se administra en monoterapia, 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 en niños expuestos a otros antiepilépticos. Aunque no se puede excluir el papel de factores de confusión, existe evidencia en niños expuestos a Valproato de que el riesgo de insuficiencia intelectual puede ser independiente del CI materno.

Existen datos limitados sobre 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 trastornos por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) (aproximadamente 1,5 veces) en comparación con la población no expuesta en el estudio.

Niñas y mujeres con capacidad de gestación

- Si una mujer planea un embarazo:

Para la indicación de epilepsia, si una mujer planea quedar embarazada, un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia debe reevaluar el tratamiento con Valproato y considerar otras posibles alternativas terapéuticas. Se debe hacer todo lo posible para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción y antes de interrumpir la anticoncepción (ver “Plan de prevención de embarazo”).

Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir asesoramiento adicional sobre los riesgos del Valproato sobre el feto para ayudar a su toma de decisiones informada con respecto a la planificación familiar.

Para la indicación de tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar y profilaxis de las cefaleas migrañosas si una mujer planea quedar embarazada, se debe consultar a un especialista con experiencia en el tratamiento del trastorno bipolar o migraña y se debe interrumpir el tratamiento con Valproato y, si fuera necesario, cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción y antes de interrumpir la anticoncepción.

- Mujeres embarazadas:

Valproato como tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar y el tratamiento profiláctico de las cefaleas migrañosas está contraindicado para su uso durante el embarazo.

Valproato como tratamiento para la epilepsia está contraindicado en el embarazo, a menos que no exista otro tratamiento alternativo adecuado.

Si una mujer en tratamiento con Valproato queda embarazada, debe ser referida inmediatamente a un especialista para considerar otras posibles alternativas terapéuticas.

Durante el embarazo, las convulsiones clónicas tónicas maternas y el estado epiléptico con hipoxia pueden conllevar un riesgo particular de muerte para la madre y el feto.

Si a pesar de los riesgos conocidos del Valproato en el embarazo y después de una cuidadosa consideración del tratamiento alternativo, en circunstancias excepcionales una mujer embarazada debe recibir Valproato para la epilepsia, se recomienda:

Utilizar la mínima dosis efectiva y dividir la dosis diaria de Valproato en varias dosis menores para tomar a lo largo del día. En la medida de lo posible, se sugiere optar por alternativas de Valproato en formulaciones de liberación prolongada para evitar picos altos de concentraciones plasmáticas.

Todas las pacientes con un embarazo expuesto a Valproato y sus parejas deben ser referidos a un especialista con experiencia en teratología para la evaluación y el asesoramiento con respecto al embarazo expuesto. Debe realizarse un control prenatal especializado para detectar la posible aparición de defectos del tubo neural u otras malformaciones.

La administración de suplementos de folato antes del embarazo puede disminuir el riesgo de defectos del tubo neural que pueden ocurrir en todos los embarazos. Sin embargo, la evidencia disponible no sugiere que prevenga los defectos de nacimiento o malformaciones debido a la exposición a Valproato.

- Productos que contienen estrógenos:

Los productos que contienen estrógenos, incluidos los anticonceptivos hormonales que contienen estrógenos, pueden incrementar el *clearance* de Valproato, lo que puede dar lugar a una disminución de la concentración sérica de Valproato y a una potencial disminución de su eficacia (ver “Interacciones medicamentosas”). Se debe controlar la respuesta clínica (control de las convulsiones o control del estado de ánimo) cuando se inicie o se discontinue el tratamiento con productos que contienen estrógenos.

- 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 la 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 hipoglucemia 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 discontinuación (como agitación, irritabilidad, hiperexcitabilidad, 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 **Exibral** 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. Un número limitado de casos reportados sugieren que una fuerte reducción de la dosis puede mejorar la fertilidad. Sin embargo, en algunos otros casos, la reversibilidad de la infertilidad masculina era desconocida.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

Se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo de somnolencia transitoria, especialmente en casos de politerapia anticonvulsiva o asociación con benzodiazepinas.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se presentan agrupadas según su frecuencia (Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) y Muy raras ($\leq 1/10000$), No conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) y según la clasificación de órganos y sistemas, por orden decreciente de gravedad:

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)

Raras: síndrome mielodisplásico.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: anemia, trombocitopenia.

Poco frecuentes: pancitopenia, leucopenia.

Raras: insuficiencia de la médula ósea, incluyendo aplasia pura de células rojas, agranulocitosis, anemia macrocítica, macrocitosis.

Trastornos endocrinos

Poco frecuentes: Síndrome de Secreción Inadecuada de la Hormona Antidiurética (SIADH), hiperandrogenismo (hirsutismo, virilización, acné, alopecia de patrón masculino y/o andrógenos elevados).

Raras: hipotiroidismo.

Trastornos del metabolismo y la nutrición

Frecuentes: hiponatremia, aumento de peso*.

*El aumento de peso, al tratarse de un factor de riesgo del síndrome del ovario poliquístico, debe ser monitorizado cuidadosamente.

Raras: hiperamonemia*, obesidad.

*Casos de hiperamonemia aislada y moderada, que no se acompaña de alteraciones en las pruebas de función hepática, no debe ser motivo para suspender el tratamiento. Asimismo, se ha notificado hiperamonemia asociada a síntomas neurológicos. En estos casos, se debe considerar la realización de exploraciones adicionales.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: estado de confusión, alucinaciones, agresividad*, agitación*, trastornos de la atención*.

Raras: comportamiento anormal*, hiperactividad psicomotora*, trastornos del aprendizaje*.

*Estas reacciones adversas se han observado principalmente en la población pediátrica.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: temblor.

Frecuentes: trastorno extrapiramidal, estupor, somnolencia, convulsiones*, fallo de memoria, dolor de cabeza, nistagmo.

Poco frecuentes: coma*, encefalopatía*, letargo*, parkinsonismo reversible, ataxia, parestesia, agravamiento de las convulsiones.

Raras: demencia reversible asociada a atrofia cerebral reversible, trastorno cognitivo y diplopía.

Frecuencia no conocida: sedación.

*Estupor y letargo que evolucionan a coma transitorio / encefalopatía con el tratamiento con Valproato Sódico; casos aislados o asociados a un aumento de la aparición de crisis convulsivas durante el tratamiento, que son reversibles tras la suspensión del tratamiento o la reducción de la dosis. Estos casos se han asociado a menudo con la politerapia (especialmente con fenobarbital o topiramato) o tras un incremento demasiado rápido de las dosis de Valproato Sódico.

Trastornos del oído y laberinto

Frecuentes: pérdida de audición.

Trastornos vasculares

Frecuentes: hemorragia.

Poco frecuentes: vasculitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: derrame pleural (eosinofílico).

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: náuseas.

Frecuentes: vómitos, trastorno gingival (principalmente hiperplasia gingival), estomatitis, dolor de estómago, dolor en la parte superior del abdomen, diarrea, que aparece frecuentemente al inicio del tratamiento y normalmente desaparece pocos días después de interrumpir el tratamiento.

Poco frecuentes: pancreatitis, a veces mortal.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: daño hepático.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: hipersensibilidad, alopecia transitoria y/o relacionada con la dosis, enfermedades de las uñas y del lecho ungueal.

Poco frecuentes: angioedema, erupción, trastornos del pelo (como textura anormal, cambios de color, crecimiento anormal del pelo).

Raras: necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, síndrome DRESS (síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos).

Frecuencia no conocida: hiperpigmentación.

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 con Valproato Sódico. Se desconoce el mecanismo por el cual el Valproato Sódico afecta al metabolismo óseo.

Raras: *lupus* eritematoso sistémico, rabdomiólisis.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: incontinencia urinaria, insuficiencia renal.

Raras: enuresis, nefritis tubulointerstitial, síndrome de Fanconi reversible, aunque el mecanismo de acción sigue siendo desconocido.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: dismenorrea.

Poco frecuentes: amenorrea.

Raras: infertilidad masculina, ovario poliquístico. Malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo.

Trastornos generales

Poco frecuentes: hipotermia, edema periférico no grave.

Exploraciones complementarias

Raras: disminución de los factores de coagulación (al menos uno), pruebas de coagulación anómalas (como tiempo de protrombina prolongado, tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado, tiempo de trombina prolongado, Razón Internacional Normalizada -RIN- prolongada), déficit de biotina / déficit de biotinidasa.

Debido a que el Valproato se elimina principalmente a través del riñón en forma de cuerpos cetónicos, la prueba de cuerpos cetónicos en orina puede dar falsos positivos en pacientes diabéticos.

Población pediátrica

El perfil de seguridad de Valproato en la población pediátrica es comparable al de adultos, pero algunas reacciones adversas son más graves o se observan principalmente en la población pediátrica. Existe especial riesgo de daño hepático grave en bebés y niños pequeños, especialmente menores de 3 años. Los niños pequeños también corren un riesgo especial de pancreatitis. Estos riesgos disminuyen con la edad. Los trastornos psiquiátricos, como agresividad, agitación, alteración de la atención, comportamiento anormal, hiperactividad psicomotora y trastornos del aprendizaje, se observan principalmente en la población pediátrica.

SOBREDOSIFICACIÓN

Los signos de intoxicación masiva aguda normalmente se manifiestan como coma con hipotonía muscular, hiporreflexia, miosis, alteración de la función respiratoria, acidosis metabólica, hipotensión y colapso circulatorio/shock. Se han descrito fallecimientos tras una sobredosis masiva; sin embargo, en general el desenlace es favorable.

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 formulaciones con Valproato puede dar lugar a hiponatremia en caso de sobredosis.

El tratamiento hospitalario de la sobredosis debe ser sintomático: lavado gástrico, que es útil hasta 10 a 12 horas después de la ingestión, y monitorización de la función cardiorrespiratoria. En algunos casos aislados se ha utilizado naloxona con éxito.

En caso de sobredosis masiva, la hemodiálisis y la hemoperfusión se han utilizado con éxito.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,
- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,

- *Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.*

PRESENTACIONES:

Exibral 125 - 250 - 500: Envases con 15, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos color blanco, siendo las dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **EXIBRAL** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Para información adicional del producto comunicarse con el Servicio de Orientación Integral Bagó al 0800-666-2454 / soibago@bago.com.ar.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 43.748.
Prospecto autorizado por A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <http://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.



LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.



HRYCIUK Nadina Mariana

CUIL 27205366208

PP-EXI CoR-V01

20

IF-2025-16426059-APN-DERM#ANMAT

