

PROYECTO DE PROSPECTO

Exibral **Ácido Valproico 5%** **Jarabe**

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA



FÓRMULA

Cada 100 ml de Jarabe contiene: Ácido Valproico 5 g. Excipientes: Hidróxido de Sodio; Metilparabeno Sódico; Propilparabeno Sódico; Glicerina; Solución de Sorbitol; Punzó 4R; Esencia de Frutilla líquida; Sacarina Sódica; Azúcar; Ácido Clorhídrico; Agua Purificada.

Este Medicamento es Libre de Gluten.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiepiléptico. Código ATC N03AG01

INDICACIONES

Epilepsia

- 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).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica

El Valproato sódico es un anticonvulsivante dotado de un amplio espectro de actividad antiepiléptica.

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 antiepiléptica del Valproato Sódico en diversos tipos de epilepsia.

Su mecanismo de acción principal estaría relacionado con un aumento de la acción inhibitoria del neurotransmisor ácido gamaaminobutírico (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, inconstantes, no está relacionado con la dosis ni se ha descrito en pacientes.

Existen datos limitados sobre la eficacia del Ácido Valproico en el tratamiento de los tics infantiles (menores de 15 años).

Farmacocinética

La biodisponibilidad del Valproato Sódico es de alrededor del 100 % tras la administración oral o intravenosa.

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.

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 %).

La principal vía de biotransformación del Valproato es la glucuronización (aproximadamente 40 %) principalmente por las enzimas uridina difosfato glucuroniltransferasa (UGT) UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7.

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

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

El Valproato Sódico se excreta principalmente en la orina tras su metabolización a través de glucuronoconjugación y beta-oxidación.

Datos preclínicos de seguridad

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 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 teratogénicas 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 teratogénicos (malformaciones de sistemas de múltiples órganos) en ratones, ratas y conejos. Los estudios en animales muestran que la exposición en el útero al valproato produce alteraciones morfológicas y funcionales del sistema auditivo en ratas y ratones. 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 repetida se reportaron degeneración/atrofia o trastornos en la espermatogénesis y una disminución del peso testicular en ratas adultas y en perros luego de la administración oral de las dosis de 1.250 mg/kg/día y 150 mg/kg/día respectivamente.

En ratas juveniles una disminución del peso de los testículos solo se observó a dosis que excedían 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 que los adultos en lo que respecta a los hallazgos testiculares. 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, en los humanos se ha identificado la infertilidad masculina se ha identificado como un efecto indeseable.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Cada 5 ml de Exibral Jarabe contienen 250 mg de Ácido Valproico.

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 rango de eficacia comunicado fluctúa habitualmente entre 50 - 125 mcg/ml (300-752 mcmol/l).

La posología media / día de Ácido Valproico es:

Lactantes y niños (28 días a 11 años): 30 mg/kg (0,6 ml/kg de peso corporal).

Niños y adolescentes (≥ 12 años) y adultos (≥ 18 años): 20-30 mg/kg (0,4-0,6 ml/kg de peso corporal).

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años): 15-20 mg/kg (0,3-0,4 ml/kg de peso corporal).

Muy raramente son necesarias dosis superiores, en ese caso, se deben repartir en 3 tomas diarias y reforzar el control clínico del paciente.

Las dosis de mantenimiento proporcionalmente más altas en niños y adolescentes se deben a que en estos pacientes, los valores de *clearance* 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.

Para la instauración del tratamiento con **Exibral**:

Pacientes sin otro tratamiento antiepiléptico: el cálculo de la dosis total diaria deberá efectuarse en etapas sucesivas, incrementando la dosis inicial cada 4 a 7 días hasta alcanzar la posología óptima.

Pacientes en tratamiento con otros antiepilépticos: introducir progresivamente durante 2 a 8 semanas, disminuyendo al mismo tiempo en 1/3 ó 1/4 parte la dosis del antiepiléptico en uso, sobre todo fenobarbital o fenitoína (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-Interacciones medicamentosas”).

Las modificaciones de las dosis se realizan cada 4 a 7 días.

Varones

Se recomienda que valproato sea iniciado y supervisado por un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia

En pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal puede ser necesario disminuir la dosis, o incrementar la dosis ante pacientes en hemodiálisis. Valproato es dializable. La dosis debería modificarse de acuerdo al monitoreo clínico del paciente.

Modo de administración

Exibral debe administrarse por vía oral. Es conveniente tomarlo todos los días a la misma hora. No se deben consumir bebidas alcohólicas mientras esté medicado con **Exibral**.

Nunca se debe tomar **Exibral** Jarabe con bebidas carbonatadas.

Poblaciones especiales

Niñas y mujeres con capacidad de gestación

Valproato se debe iniciar y supervisar por un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia. Valproato 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 con Valproato (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

Valproato se debe prescribir preferiblemente como monoterapia y a la menor dosis efectiva. La dosis diaria debe ser dividida en al menos dos dosis individuales. En la medida de lo posible, se sugiere otra por alternativas de Valproato en formulaciones de liberación prolongada para evitar picos altos de concentraciones plasmáticas.

CONTRAINDICACIONES

Exibral está contraindicado en las siguientes situaciones:

- 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 y/o disfunción actual grave de hígado o páncreas.
- trastornos del metabolismo de aminoácidos ramificados.
- pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).
- pacientes con trastornos mitocondriales conocidos provocados 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 de edad en los que se sospecha que padecen un trastorno relacionado con la POLG (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).
- 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”).

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 riesgo alto de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo.

Exibral está contraindicado en las siguientes 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.

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.
- la paciente entiende la necesidad de consultar con su médico, tan pronto como esté planeando un embarazo, para asegurar una discusión a tiempo y discutir 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, incluidos 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 o control del estado de ánimo) 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 quedarse 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.

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 se debe asegurar de que:

- se aconseja 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.

Uso en pacientes varones

Un estudio observacional retrospectivo sugiere un mayor riesgo de trastornos del desarrollo neuronal (TDNs) en niños nacidos de varones tratados con valproato en los 3 meses previos a la concepción en comparación con los nacidos de varones tratados con lamotrigina o levetiracetam.

Como medida de precaución, los prescriptores deben informar a los pacientes varones sobre este riesgo potencial y discutir la necesidad de considerar métodos anticonceptivos efectivos, incluso para una pareja femenina, mientras se utiliza valproato y durante al menos 3 meses después de la interrupción del tratamiento. Los pacientes varones no deben donar esperma durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la interrupción del tratamiento. Los pacientes varones tratados con valproato deben ser evaluados periódicamente por su prescriptor para evaluar si valproato sigue siendo el tratamiento más adecuado para el paciente. En el caso de pacientes varones que planeen concebir un hijo, se debe considerar y discutir con ellos las alternativas de tratamiento adecuadas. Deben evaluarse las circunstancias individuales en cada caso. Se recomienda buscar el asesoramiento de un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia.

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 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 enzima POLG, por ejemplo el síndrome de Alpers-Huttenlocher.

Se debe sospechar la existencia de trastornos relacionados con la enzima POLG en pacientes con antecedentes familiares o síntomas que indiquen un trastorno relacionado con esta enzima, 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 sensitivomotora axonal, miopatía, ataxia cerebelosa, oftalmoplejía o migraña complicada con aura occipital. Deben realizarse pruebas de detección de mutaciones de la enzima 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 con Valproato 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. 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 incluidos trastornos mitocondriales como déficit de carnitina, trastornos del ciclo de la urea, mutaciones de la POLG o enfermedad degenerativa.

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:

- Síntomas inespecíficos, habitualmente de inicio súbito, como astenia, anorexia, letargia 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 al médico cualquiera de estos signos que experimentasen. Deben realizarse de inmediato exámenes, incluyendo la exploración clínica y la evaluación analítica de la función hepática.

Detección

La función hepática debe ser evaluada previo al inicio del tratamiento, monitorizándola periódicamente durante los 6 primeros meses del mismo, especialmente en pacientes de riesgo. Entre los exámenes habituales los más significativos son las pruebas que reflejan la síntesis de las proteínas, especialmente el tiempo de protrombina. El tiempo de protrombina anormalmente bajo, expresado según el porcentaje del valor estándar (valor normal: 80-120 %), asociado a otras anomalías (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 modo 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 casos de pancreatitis grave cuyo desenlace puede ser mortal. Este riesgo afecta especialmente a los niños pequeños, disminuyendo a medida que aumenta la edad. Serían también factores de riesgo las crisis graves, el deterioro neurológico y el tratamiento anticonvulsivante. Los pacientes que presenten dolor abdominal agudo deben ser rápidamente evaluados clínicamente y efectuar un dosaje de amilasa en sangre. Ante el diagnóstico de pancreatitis debe suspenderse la administración de **Exibral**. La insuficiencia hepática con pancreatitis aumenta el riesgo de desenlace mortal.

Las pruebas de función hepática deben realizarse antes del tratamiento y periódicamente durante los 6 primeros meses, especialmente en pacientes de riesgo. Ante cambios en la administración de medicamentos concomitantes (aumento de la dosis o adición) que se sabe

que afectan al hígado (salicilatos y otros anticonvulsivos, incluido el cannabidiol), se debe reiniciar el control hepático según corresponda.

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.

Población pediátrica

Cuando se prescriba **Exibral** se recomienda administrarlo en monoterapia en niños menores de 3 años; sin embargo, debe evaluarse el beneficio potencial de **Exibral** frente al riesgo de insuficiencia hepática o pancreatitis en estos pacientes antes de iniciar el tratamiento. Debe evitarse el uso concomitante de salicilatos en niños menores de 3 años a causa del riesgo de toxicidad hepática.

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”).

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal puede ser necesario reducir la dosificación. Dado que la monitorización de las concentraciones plasmáticas puede ser equívoca, la dosis debe ajustarse de acuerdo a la evaluación clínica.

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”).

Pacientes con riesgo de hipocarnitinemia

La administración de valproato puede desencadenar la aparición o el empeoramiento de la hipocarnitinemia que puede dar lugar a hiperamonemia (que puede llevar a encefalopatía hiperamonémica). Se han observado otros síntomas como toxicidad hepática, hipoglucemia hipocetótica, miopatía incluyendo cardiomiopatía, rhabdomiólisis y síndrome de Fanconi, principalmente en pacientes con factores de riesgo de hipocarnitinemia o hipocarnitinemia preexistente. Los pacientes con mayor riesgo de hipocarnitinemia sintomática cuando son tratados con valproato incluyen pacientes con trastornos metabólicos, incluidos trastornos mitocondriales relacionados con la carnitina, deficiencia en la ingesta nutricional de carnitina, pacientes menores de 10 años y el uso concomitante de medicamentos conjugados con pivalato o con otros antiepilépticos.

Debe advertirse a los pacientes que informen inmediatamente de cualquier signo de hiperamonemia como ataxia, alteración de la consciencia y vómitos. Debe considerarse la administración de suplementos de carnitina cuando se observen síntomas de hipocarnitinemia. Los pacientes con deficiencia primaria de carnitina sistémica y con hipocarnitinemia corregida sólo pueden ser tratados con valproato si los beneficios del tratamiento con

valproato superan los riesgos en estos pacientes y no existe alternativa terapéutica. En estos pacientes, se debe realizar una monitorización de la carnitina.

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

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”).

Alcohol

Durante el tratamiento los pacientes no deben 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.

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 de 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.

Carbapenems

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

Interacciones medicamentosas

Neurolépticos, inhibidores de la 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.

Efectos de otros fármacos sobre Valproato

Antiepilépticos

Los antiepilépticos con efecto inductor enzimático (fenitoína, fenobarbital y carbamazepina) reducen las concentraciones séricas de Valproato reduciendo su efecto. El uso concomitante con medicamentos inductores incrementa el riesgo de toxicidad hepática e hiperamonemia.

En caso de tratamiento combinado 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 éste último en 22% a 50% y, consecuentemente, incrementa las concentraciones plasmáticas de Valproato. Por ello deben monitorizarse los niveles de Valproato cuando ambos fármacos se administren concomitantemente.

Mefloquina

Mefloquina incrementa el metabolismo del Valproato y posee un efecto convulsivo; por lo tanto, la administración concomitante puede producir convulsiones.

Anticoagulantes dicumarínicos (como warfarina y acenocumarol)

En caso de uso concomitante de anticoagulantes dicumarínicos (como warfarina y acenocumarol) se debe realizar una estrecha monitorización del tiempo de protombina.

Agentes de unión fuerte a proteínas

En caso de uso concomitante de Valproato con agentes de fuerte unión a proteínas (aspirina), se pueden incrementar los niveles séricos de Valproato libre.

El uso concomitante de Valproato y anticoagulantes (warfarina) o ácido acetilsalicílico puede incrementar el riesgo de hemorragia. El ácido acetilsalicílico reduce además la unión a proteínas plasmáticas de Valproato pudiendo aumentar las concentraciones séricas libres de del mismo. Por lo tanto, es recomendable una vigilancia regular de la coagulación sanguínea. Valproato y ácido acetilsalicílico no deben administrarse conjuntamente en casos de fiebre y dolor, principalmente en bebés y niños.

Cimetidina, fluoxetina o eritromicina

El uso concomitante con cimetidina, fluoxetina o eritromicina puede incrementar las concentraciones séricas de Valproato (como consecuencia de la reducción del metabolismo hepático).

Carbapenems

La administración de Valproato junto con antibióticos del grupo de los carbapenems, disminuye los niveles plasmáticos de Valproato hasta un 60-100% en aproximadamente dos días. Debido al rápido comienzo y el grado de disminución, la administración conjunta de carbapenems a pacientes estabilizados con Valproato no es aconsejable y debe evitarse.

Rifampicina

Puede disminuir los niveles en sangre de Valproato 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

Colestiramina puede llevar a una disminución de los niveles plasmáticos de Valproato cuando se administran concomitantemente.

Productos que contienen estrógenos, incluidos los anticonceptivos hormonales

Los estrógenos son inductores de la enzima UDP-glucuronosil transferasa (UGT) isomorfos implicados en la glucuronización del Valproato y pueden incrementar el aclaramiento del mismo, lo que puede dar lugar a una disminución de la concentración sérica de Valproato y a una potencial disminución de la eficacia del mismo. Se debe considerar la monitorización de los niveles de Valproato cuando se administren concomitantemente.

Sin embargo, Valproato carece de efecto inductor enzimático; en consecuencia, no reduce la eficacia de agentes que contienen estrógenos o progesterona en mujeres que toman anticonceptivos hormonales.

Metamizol

Metamizol puede disminuir los niveles séricos de valproato cuando se administran conjuntamente, lo que puede dar lugar a una posible disminución de la eficacia clínica del valproato. Los prescriptores deben monitorizar la respuesta clínica (control de convulsiones o control del estado de ánimo) y considerar según proceda, la monitorización de los niveles séricos de valproato.

Metotrexato

Algunos informes de casos describen una disminución significativa de los niveles séricos de valproato tras la administración de metotrexato, con aparición de convulsiones. Los prescriptores deben monitorizar la respuesta clínica (control de las convulsiones o del estado de ánimo) y considerar la monitorización de los niveles séricos de valproato según proceda.

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 la prueba de excreción de cuerpos cetónicos ya que Valproato es metabolizado parcialmente a cuerpos cetónicos

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.

Riesgo de daño hepático

Se debe evitar el uso concomitante de salicilatos en niños menores de 3 años debido al riesgo de toxicidad hepática. El uso concomitante de valproato y terapia anticonvulsiva múltiple aumenta el riesgo de daño hepático, especialmente en niños pequeños. El uso concomitante con cannabidiol aumenta la incidencia de elevación de las enzimas transaminasas. En ensayos clínicos en pacientes de todas las edades que recibieron concomitantemente cannabidiol en dosis de 10 a 25 mg/kg y valproato, se han informado aumentos de alanina aminotransferasas (ALT) de más de 3 veces el límite superior normal en el 19% de pacientes. Se debe realizar un control hepático adecuado cuando se utilice valproato de forma concomitante con otros anticonvulsivos con hepatotoxicidad potencial, incluido el cannabidiol, y se debe considerar reducciones de dosis o la suspensión en caso de anomalías significativas de los parámetros hepáticos.

Medicamentos conjugados con pivalato

Se debe evitar la administración concomitante de valproato y medicamentos conjugados con pivalato (como cefditoren pivoxil, adefovir dipivoxil, pivmecillinam y pivampicilina), debido al mayor riesgo de depleción de carnitina. Los pacientes en los que no se pueda evitar la coadministración se deben monitorizar cuidadosamente para detectar signos y síntomas de hipocarnitinemia.

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.

Fertilidad, embarazo y lactancia

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 mental

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.

Riesgo de malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo

Valproato tiene efectos teratogénicos que pueden causar malformaciones congénitas y también puede ocasionar trastornos graves del desarrollo neurocognitivo en los hijos expuestos durante el embarazo.

Malformaciones congénitas

Un metaanálisis (que incluye registros y estudios cohorte) mostró que alrededor del 11% de los niños de madres epilépticas expuestas a valproato en monoterapia durante el embarazo tuvieron malformaciones congénitas mayores. Este riesgo de malformaciones mayores es más alto que el de la población general (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 tipos de malformaciones más frecuentes son los defectos del tubo neural, dismorfias faciales, fisuras del labio y paladar, craneosinostosis, defectos cardíacos, renales y urogenitales, defectos en las extremidades (incluida la aplasia bilateral del radio) y múltiples anomalías que afectan a varios sistemas.

La exposición al 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 unilateral y bilateral como disminución de la audición. No se reportaron los resultados en todos los casos, en los que fueron informados, la mayoría no se habían recuperado.

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

La suplementación con ácido fólico antes del embarazo puede reducir el riesgo de defectos del tubo neural, el cual puede ocurrir en cualquier embarazo, pero no previene las malformaciones congénitas asociadas al uso de Valproato durante el embarazo.

Trastornos del desarrollo neurocognitivo

La exposición a Valproato en el útero puede conllevar efectos adversos en el desarrollo mental y físico de los niños expuestos. El riesgo es dosis - dependiente, pero los datos disponibles no permiten establecer una dosis umbral por debajo de la cual no existan riesgos. 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 período gestacional de mayor riesgo para estos efectos es incierto y no se puede excluir la posibilidad de riesgo en cualquier etapa del embarazo.

Estudios en niños en edad preescolar con antecedentes de exposición a Valproato en el útero muestran que hasta el 30 - 40 % de los niños experimenta retrasos en las etapas iniciales del desarrollo, como por ejemplo hablar y caminar más tarde, capacidades intelectuales disminuidas, aptitudes lingüísticas deficientes (habla y comprensión) y problemas de memoria.

El coeficiente intelectual (CI) medido en niños en edad escolar (6 años de edad) con antecedentes de exposición a Valproato en el útero fue un promedio de 7 - 10 puntos menor que el de niños expuestos a otros antiepilépticos. Aunque no se puede excluir la influencia de otros factores, existe evidencia en los niños expuestos a Valproato de que el riesgo de padecer deficiencias intelectuales es independiente del CI de la madre.

Los datos son limitados en cuanto a otras posibles consecuencias a largo plazo. Estos niños presentan también un mayor riesgo de padecer trastornos del espectro autista (aproximadamente tres veces más) y autismo infantil (aproximadamente cinco veces más) que la población general de estudio y podrían presentar una mayor tendencia a desarrollar síntomas del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), aunque los datos sobre esto último son más limitados.

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.

Mujeres embarazadas

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 otra 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 aclaramiento 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 discontinúe 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.

Varones y riesgo potencial de trastornos del desarrollo neuronal en hijos de padres tratados con valproato en los 3 meses previos a la concepción

Es posible que exista un mayor riesgo de trastornos del desarrollo neurológico (TDN) en los hijos de padres tratados con valproato en los 3 meses previos a la concepción, aunque no se ha confirmado el papel causal del valproato. No se ha evaluado el riesgo en niños nacidos cuyos padres dejaron de tomar valproato durante más de 3 meses antes de la concepción (es decir, permitiendo una nueva espermatogénesis sin exposición al valproato). Como medida de precaución, los prescriptores deben informar a los pacientes varones sobre este riesgo potencial y discutir la necesidad de considerar métodos anticonceptivos efectivos, incluso para una pareja femenina, mientras se utiliza valproato y durante al menos 3 meses después de la interrupción del tratamiento. Los pacientes varones no deben donar espermatozoides durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la interrupción del tratamiento.

Los pacientes varones tratados con valproato deben ser evaluados periódicamente por su prescriptor para evaluar si valproato es el tratamiento más adecuado para el paciente. En el caso de pacientes varones que planeen concebir un hijo, se debe considerar y discutir con ellos las alternativas de tratamiento adecuadas.

Deben evaluarse las circunstancias individuales en cada caso. Se recomienda buscar el asesoramiento de un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia.

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 al menos tres meses 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 máquinas

Exibral 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.

Advertencia sobre excipientes

Sorbitol

Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben usar este medicamento.

REACCIONES ADVERSAS

Riesgo de malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Fertilidad, embarazo y lactancia”)

Valproato tiene efectos teratogénicos que pueden causar malformaciones congénitas y también puede ocasionar trastornos graves del desarrollo neurocognitivo en los hijos expuestos durante el embarazo.

Las reacciones adversas más frecuentemente descritas son las molestias gastrointestinales (dolor, náuseas y diarrea) que suelen ocurrir al comienzo del tratamiento aunque normalmente desaparecen a los pocos días de discontinuarlo. Puede tener lugar un incremento de peso, motivo por el cual este deberá ser estrechamente controlado. El incremento de peso puede ser un factor de riesgo en el síndrome del ovario poliquístico. Se han observado casos graves (e incluso fatales) de daño hepático, particularmente en niños tratados con dosis altas o en combinación con otros antiepilépticos.

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:

Trastornos congénitos, familiares y genéticos

Frecuencia no conocida: trastornos del espectro autista, malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Fertilidad, embarazo y lactancia”).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: anemia, trombocitopenia (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

Poco frecuentes: pancitopenia, leucopenia.

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

Exámenes complementarios

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, RIN prolongado) (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”), déficit de biotina / déficit de biotinidasa.

Frecuencia no conocida: debido a que Valproato se excreta principalmente a través del riñón, parcialmente en forma de cuerpos cetónicos, la prueba de eliminación de cuerpos cetónicos puede dar falsos positivos en pacientes diabéticos.

Frecuencia no conocida: anomalía de Pelger-Huet adquirida*.

*Se ha notificado anomalía de Pelger-Huet adquirida en casos con y sin síndrome mielodisplásico.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: temblor.

Frecuentes: trastornos extrapiramidales, estupor*, somnolencia, convulsiones*, falla de la memoria, cefalea, nistagmo, mareo (tras la inyección intravenosa, puede aparecer mareo al cabo de unos minutos que, por lo general, se resuelve espontáneamente en pocos minutos).

Poco frecuentes: coma*, encefalopatía*, letargo*, parkinsonismo reversible, ataxia, parestesia, agravamiento de las convulsiones (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

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

* Se han descrito pocos casos de estupor y letargia, que han conducido en ocasiones a coma transitorio (encefalopatía); estos fueron casos aislados o asociados a un aumento de la aparición de crisis convulsivas durante el tratamiento, atenuándose tras la suspensión del mismo 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 (eosinofílico).

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: náuseas*.

Frecuentes: vómitos, trastorno gingival (principalmente hiperplasia gingival), estomatitis, dolor en la parte superior del abdomen, diarrea (la cual se presenta frecuentemente en algunos pacientes al comienzo del tratamiento y cede 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 “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: incontinencia urinaria.

Poco frecuentes: insuficiencia renal.

Raras: enuresis, nefritis tubulointersticial, síndrome de Fanconi reversible (el mecanismo de acción es desconocido).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: enfermedades de las uñas y del lecho ungueal, 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: 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.

El mecanismo por el cual Valproato afecta al metabolismo óseo se desconoce.

Raras: *lupus* eritematoso sistémico (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”), rabdomiólisis (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

Trastornos endocrinos

Poco frecuentes: síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética, hiperandrogenismo (hirsutismo, virilización, acné, alopecia de patrón masculino y/o andrógenos elevados).

Raras: hipotiroidismo (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Fertilidad, embarazo y lactancia”).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: hiponatremia, aumento de peso*.

* al tratarse de un factor de riesgo para el síndrome del ovario poliquístico debe ser monitorizado cuidadosamente.

Raras: obesidad, hiperamonemia* (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

* Casos de hiperamonemia aislada y moderada, que no se acompañan de alteraciones en las pruebas de función hepática, y que no deben ser motivo para suspender el tratamiento. Asimismo, se ha notificado hiperamonemia asociada a síntomas neurológicos. En estos casos, debe considerarse la realización de exámenes adicionales (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

Frecuencia No conocida: hipocarnitinemia

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos):

Raras: síndrome mielodisplásico.

Trastornos vasculares

Frecuentes: hemorragia (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-Fertilidad, embarazo y lactancia”).

Poco frecuentes: vasculitis.

Trastornos generales

Poco frecuentes: hipotermia, edema periférico no grave.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: lesión hepática (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

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.

Población pediátrica

El perfil de seguridad de valproato en la población pediátrica es comparable al de los adultos, pero algunas reacciones adversas son más graves o se observan principalmente en la población pediátrica. Existe un riesgo particular de daño hepático severo 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 la agresión, la agitación, la alteración de la atención, el comportamiento anormal, la hiperactividad psicomotora y los trastornos del aprendizaje se observan principalmente en la población pediátrica.

SOBREDOSIFICACIÓN

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 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 ingesta, y se administrará carbón activado, preferentemente antes de los 30 minutos después de la ingesta.

En este caso, es necesario un control médico intensivo.

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 remplazo 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.

En caso de sobredosis de valproato que provoque hiperamonemia, se puede administrar carnitina por vía intravenosa para intentar normalizar los niveles de amonio.

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

Envases conteniendo 60, 120 y 150 ml de Jarabe.

Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 30 °C.

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. Dispo Nro.

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

Elaborado en calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA). La Plata. Buenos Aires. Argentina



Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

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

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.