

REDDIEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA
250 - 500 mg
Divalproato de Sodio
Ficha Técnica

BIOEQUIVALENCIA: Este producto farmacéutico ha demostrado equivalencia terapéutica.

1- Nombre comercial del Medicamento:

REDDIEX

2- Grupo farmacoterapéutico:

Anticonvulsivantes. Derivados de Ácidos grasos. Código ATC: N03AG01.

3- Composición cualitativa y cuantitativa:

REDDIEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 250 mg

Cada Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada contiene:

Divalproato de Sodio 250 mg

Excipientes: (SEGÚN LO APROBADO EN FORMULA VIGENTE)

REDDIEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 500 mg

Cada Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada contiene:

Divalproato de Sodio 500 mg

Excipientes: (SEGÚN LO APROBADO EN FORMULA VIGENTE)

4- Forma farmacéutica:

Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada

5- Particularidades clínicas:

ADVERTENCIA: REACCIONES ADVERSAS POTENCIALES PARA LA VIDA
Hepatotoxicidad, incluidas muertes, generalmente durante los primeros 6 meses de tratamiento.

Los niños menores de dos años y los pacientes con trastornos mitocondriales tienen un mayor riesgo. Vigile de cerca a los pacientes y realice pruebas hepáticas en suero antes de la terapia y a intervalos frecuentes a partir de entonces.

Riesgo fetal, particularmente defectos del tubo neural, otras malformaciones importantes y disminución del coeficiente intelectual, pancreatitis, incluidos casos hemorrágicos mortales

INDICACIONES

Manía

Reddiex es un valproato y está indicado para el tratamiento de episodios maníacos agudos o mixtos asociados con el trastorno bipolar, con o sin características psicóticas. Un episodio maníaco es un período distinto de estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable.

Los síntomas típicos de la manía incluyen presión del habla, hiperactividad motora, reducción de la necesidad de dormir, fuga de ideas, grandiosidad, falta de juicio, agresividad y posible hostilidad. Un episodio mixto se caracteriza por los criterios de un episodio maníaco junto con los de un episodio depresivo mayor (estado de ánimo deprimido, pérdida de interés o placer en casi todas las actividades).

Epilepsia

Reddiex está indicado como monoterapia y terapia adyuvante en el tratamiento de pacientes adultos y pacientes pediátricos hasta la edad de 10 años con convulsiones parciales complejas que se presentan de forma aislada o en asociación con otros tipos de convulsiones. Reddiex también está indicado para su uso como terapia única y complementaria en el tratamiento de crisis de ausencia simples y complejas en adultos y niños de 10 años o mayores, y de manera complementaria en adultos y niños de 10 años o más con múltiples tipos de crisis que incluyen convulsiones de ausencia.

La ausencia simple se define como un enturbiamiento muy breve del sensorio o pérdida de conciencia acompañada de ciertas descargas epilépticas generalizadas sin otros signos clínicos detectables. Ausencia compleja es el término que se utiliza cuando también están presentes otros signos.

Migraña

Reddiex esta indicado en la profilaxis de migraña. No hay evidencia que indique que Reddiex sea efectivo en el tratamiento de agudo de migraña.

Limitaciones importantes

Debido al riesgo para el feto en la disminución del coeficiente intelectual, trastornos del desarrollo neurológico, defectos del tubo neural y otras malformaciones congénitas importantes, que pueden ocurrir muy temprano en el embarazo, el valproato no debe usarse para tratar a mujeres con epilepsia o trastorno bipolar que están embarazadas o que planean quedar embarazadas, a menos que otros medicamentos no hayan logrado proporcionar un control adecuado de los síntomas o sean inaceptables. El valproato no debe administrarse a una mujer en edad fértil a menos que otros medicamentos no hayan logrado proporcionar un control adecuado de los síntomas o sean inaceptables por algún otro motivo.

Reddiex está contraindicado para la profilaxis de migrañas en mujeres embarazadas y en mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos eficaces.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Reddiex es un comprimido de liberación prolongada que debe administrarse una vez al día. Reddiex comprimido debe ser tragado entero y no debe ser masticado o triturado.

Manía

Los comprimidos de Reddiex se administran por vía oral. La dosis inicial recomendada es de 25 mg/kg/día administrados una vez al día. La dosis debe aumentarse lo más rápidamente posible para lograr la dosis terapéutica más baja que produzca el efecto clínico deseado o el rango deseado de concentraciones plasmáticas. La dosis máxima recomendada es de 60 mg/kg/día.

No hay evidencia disponible de ensayos controlados para guiar a un médico en el manejo a más largo plazo de un paciente que mejora durante el tratamiento con Reddiex de un episodio maníaco agudo. Si bien en general se acepta que el tratamiento farmacológico más allá de una respuesta aguda en la manía es deseable, tanto para el mantenimiento de la respuesta inicial como para la prevención de nuevos episodios maníacos, no hay datos que respalden los beneficios de Reddiex en dicho tratamiento a más largo plazo (en ejemplo, más allá de las 3 semanas).

Epilepsia

Los comprimidos de liberación prolongada de Divalproato sódico se administran por vía oral y deben tragarse enteras. A medida que la dosis de Reddiex se titula

hacia arriba, las concentraciones de clonazepam, diazepam, etosuximida, lamotrigina, tolbutamida, fenobarbital, carbamazepina y/o fenitoína pueden verse afectadas.

Convulsiones parciales complejas

Para adultos y niños de 10 o más años.

Monoterapia (terapia inicial)

Reddiex no se ha estudiado sistemáticamente como terapia inicial. Los pacientes deben iniciar la terapia con 10 a 15 mg/kg/día. La dosis debe aumentarse de 5 a 10 mg/kg/semana para lograr una respuesta clínica óptima. Por lo general, la respuesta clínica óptima se logra con dosis diarias inferiores a 60 mg/kg/día. Si no se ha logrado una respuesta clínica satisfactoria, se deben medir los niveles plasmáticos para determinar si están o no en el rango terapéutico generalmente aceptado (50 a 100 mcg/mL). No se puede hacer ninguna recomendación sobre la seguridad del valproato para su uso en dosis superiores a 60 mg/kg/día.

La probabilidad de trombocitopenia aumenta significativamente a concentraciones plasmáticas mínimas totales de valproato por encima de 110 mcg/mL en mujeres y 135 mcg/mL en hombres. El beneficio de un mejor control de las convulsiones con dosis más altas debe sopesarse frente a la posibilidad de una mayor incidencia de reacciones adversas.

Conversión a monoterapia

Los pacientes deben iniciar la terapia con 10 a 15 mg/kg/día. La dosis debe aumentarse de 5 a 10 mg/kg/semana para lograr una respuesta clínica óptima. Por lo general, la respuesta clínica óptima se logra con dosis diarias inferiores a 60 mg/kg/día. Si no se ha logrado una respuesta clínica satisfactoria, se deben medir los niveles plasmáticos para determinar si están o no en el rango terapéutico generalmente aceptado (50 - 100 mcg/mL). No se puede hacer ninguna recomendación sobre la seguridad del valproato para su uso en dosis superiores a 60 mg/kg/día.

La dosis concomitante de fármacos antiepilépticos (FAE) normalmente se puede reducir en aproximadamente un 25% cada 2 semanas. Esta reducción puede iniciarse al inicio de la terapia con Reddiex, o retrasarse de 1 a 2 semanas si existe la preocupación de que es probable que ocurran convulsiones con una reducción. La velocidad y duración de la retirada del FAE concomitante puede ser muy variable y los pacientes deben ser monitoreados de cerca durante este período para detectar una mayor frecuencia de convulsiones.

Terapia adyuvante

Reddiex se puede agregar al régimen del paciente en una dosis de 10 a 15 mg/kg/día. La dosis puede aumentarse de 5 a 10 mg/kg/semana para lograr una respuesta clínica óptima.

Por lo general, la respuesta clínica óptima se logra con dosis diarias inferiores a 60 mg/kg/día. Si no se ha logrado una respuesta clínica satisfactoria, se deben medir los niveles plasmáticos

para determinar si están o no en el rango terapéutico generalmente aceptado (50 a 100 mcg/mL). No se puede hacer ninguna recomendación sobre la seguridad del valproato para su uso en dosis superiores a 60 mg/kg/día.

En un estudio de terapia adyuvante para convulsiones parciales complejas en el que los pacientes estaban recibiendo carbamazepina o fenitoína además de valproato, no fue necesario ajustar la dosis de carbamazepina o fenitoína. Sin embargo, dado que el valproato puede interactuar con estos u otros FAE administrados simultáneamente, así como con otros fármacos, se recomiendan determinaciones periódicas de la concentración plasmática de FAE concomitantes durante el curso temprano de la terapia.

Convulsiones de ausencia simples y complejas

La dosis inicial recomendada es de 15 mg/kg/día, aumentando a intervalos de una semana de 5 a 10 mg/kg/día hasta que se controlen las convulsiones o los efectos secundarios impidan nuevos aumentos. La dosis máxima recomendada es de 60 mg/kg/día.

No se ha establecido una buena correlación entre la dosis diaria, las concentraciones séricas y el efecto terapéutico. Sin embargo, se considera que la concentración sérica de valproato terapéutico para la mayoría de los pacientes con crisis de ausencia varía de 50 a 100 mcg/mL. Algunos pacientes pueden controlarse con concentraciones séricas más bajas o altas.

A medida que aumenta la dosis de Reddiex, las concentraciones sanguíneas de fenobarbital y/o fenitoína pueden verse afectadas.

Los fármacos antiepilépticos no deben suspenderse de forma abrupta en pacientes a los que se les administra el fármaco para prevenir convulsiones importantes debido a la gran posibilidad de precipitar el estado epiléptico con hipoxia y amenaza de vida.

Migraña

Reddiex es indicado en el tratamiento de migraña en adultos.

La dosis inicial recomendada es de 500 mg una vez al día durante 1 semana, y luego aumenta a 1000 mg una vez al día. Aunque no se han evaluado dosis distintas de 1000 mg una vez al día de Reddiex en pacientes con migraña, el rango de dosis eficaz de comprimidos de liberación retardada de Divalproato sódico en estos pacientes es de 500-1000 mg/día. Al igual que con otros productos con valproato, las dosis de Reddiex deben individualizarse y puede ser necesario ajustar la dosis. Si un paciente requiere ajustes de dosis más pequeños que los disponibles con Divalproato de sodio de liberación prolongada, se debe usar Divalproato de sodio con recubrimiento entérico en su lugar.

Conversión de Divalproato de sodio a Divalproato de sodio LP

Tabla 1: conversión de dosis

<u>Divalproato Sodio</u>	<u>de</u>	<u>Divalproato de Sodio LP</u>
Dosis diaria total (mg)		(mg)
500* - 625		750
750* - 875		1000
1000* - 1125		1250
1250 - 1375		1500
1500 - 1625		1750
1750		2000
1875 - 2000		2250
2125 - 2250		2500
2375		2750
2500 - 2750		3000
2875		3250
3000 - 3125		3500
<p>* Estas dosis diarias totales de Divalproato de sodio no se pueden convertir directamente en una dosis diaria total de 8 a 20% más alta de Reddix porque las concentraciones de dosificación requeridas de Divalproato de Sodio LP no están disponibles.</p> <p>Se puede considerar, a criterio del médico, aumentar la dosis diaria total de <u>Divalproato de Sodio</u> del paciente a la siguiente dosis más alta antes de convertir a la dosis diaria total apropiada de <u>Divalproato de Sodio LP</u>.</p>		

No hay datos suficientes para permitir una recomendación del factor de conversión para pacientes con dosis de superiores a 3125 mg/día. Las concentraciones plasmáticas de C_{min} de valproato para Reddix en promedio son equivalentes a las de Divalproato de Sodio, pero pueden variar entre pacientes después de la conversión. Si no se ha logrado una respuesta clínica satisfactoria, se deben medir los niveles plasmáticos para determinar si están o no en el rango terapéutico generalmente aceptado (50 a 100 mcg/mL).

Consejo de dosis general

Dosificación en pacientes mayores

Debido a una disminución del aclaramiento libre de valproato y posiblemente a una mayor sensibilidad a la somnolencia en los ancianos, la dosis inicial debe reducirse en estos pacientes. Las dosis iniciales inferiores a 250 mg en pacientes de edad avanzada solo pueden conseguirse mediante el uso de Divalproato de Sodio. La dosis debe aumentarse

más lentamente y con un control regular de la ingesta de líquidos y nutrientes, deshidratación, somnolencia y otras reacciones adversas. Se debe considerar la reducción de la dosis o la suspensión del valproato en pacientes con disminución de la ingesta de alimentos o líquidos y en pacientes con somnolencia excesiva. La dosis terapéutica final debe alcanzarse basándose tanto en la tolerabilidad como en la respuesta clínica.

Dosis relacionada a reacciones adversas

La frecuencia de los efectos adversos (especialmente enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. La probabilidad de trombocitopenia parece aumentar significativamente a concentraciones totales de valproato de ≥ 110 mcg/mL (mujeres) o ≥ 135 mcg/mL (hombres). El beneficio de un efecto terapéutico mejorado con dosis más altas debe sopesarse frente a la posibilidad de una mayor incidencia de reacciones adversas.

Irritación gastrointestinal

Pacientes que experimentan irritación gastrointestinal pueden beneficiarse tomando el medicamento en conjunto con alimentos o aumentando lentamente la dosis desde un nivel inicial.

Conformidad

Se debe informar a los pacientes que tomen Reddiex todos los días según lo prescrito. Si se olvida una dosis, debe tomarla lo antes posible, a menos que sea casi la hora de la siguiente. Si se salta una dosis, el paciente no debe duplicar la siguiente dosis.

Posología en pacientes que toman rufinamida

Los pacientes estabilizados con rufinamida antes de que se les prescriba valproato deben comenzar la terapia con valproato a una dosis baja y ajustarla a una dosis clínicamente eficaz.

CONTRAINDICACIONES

Enfermedad o disfunción hepática.

Hipersensibilidad a valproato o alguno de los componentes de la preparación

Pacientes que se conoce tienen desordenes de urea.

Para uso en la profilaxis de las migrañas en mujeres embarazadas y en mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos eficaces En pacientes que se sabe que tienen trastornos mitocondriales causados por mutaciones en la ADN polimerasa γ mitocondrial (POLG; p. Ej., Síndrome de Alpers-Huttenlocher) y niños menores dos años que se sospecha que tienen un trastorno relacionado con POLG.

PELIGROS ESPECIALES Y PRECAUCIONES DE USO

ADVERTENCIA: REACCIONES ADVERSAS POTENCIALES PARA LA VIDA

Hepatotoxicidad, incluidas muertes, generalmente durante los primeros 6 meses de tratamiento.

Los niños menores de dos años y los pacientes con trastornos mitocondriales tienen un mayor riesgo. Vigile de cerca a los pacientes y realice pruebas hepáticas en suero antes de la terapia y a intervalos frecuentes a partir de entonces.

Riesgo fetal, particularmente defectos del tubo neural, otras malformaciones importantes y disminución del coeficiente intelectual Pancreatitis, incluidos casos hemorrágicos mortales

Hepatotoxicidad

Información en hepatotoxicidad

Se ha producido insuficiencia hepática con resultado de muerte en pacientes que recibieron valproato. Estos incidentes generalmente han ocurrido durante los primeros seis meses de tratamiento. La hepatotoxicidad grave o mortal puede ir precedida de síntomas inespecíficos como malestar, debilidad, letargo, edema facial, anorexia y vómitos. En pacientes con epilepsia, también puede ocurrir una pérdida del control de las convulsiones. Los pacientes deben ser monitoreados de cerca por la aparición de estos síntomas. Se deben realizar pruebas de suero hepático antes de la terapia y a intervalos frecuentes a partir de entonces, especialmente durante los primeros seis meses. Sin embargo, los proveedores de atención médica no deben confiar totalmente en la bioquímica del suero, ya que estas pruebas pueden no ser anormales en todos los casos, pero también deben considerar los resultados de la historia clínica y el examen físico provisionales cuidadosos.

Se debe tener precaución al administrar productos con valproato a pacientes con antecedentes de enfermedad hepática. Los pacientes que toman anticonvulsivos múltiples, los niños, los que padecen trastornos metabólicos congénitos, los que padecen trastornos convulsivos graves acompañados de retraso mental y los que padecen una enfermedad cerebral orgánica pueden tener un riesgo particular.

La experiencia ha indicado que los niños menores de dos años tienen un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad mortal, especialmente aquellos con las afecciones antes mencionadas. Cuando se usa Reddiex en este grupo de pacientes, debe usarse con extrema precaución y como único agente. Los beneficios de la terapia deben sopesarse con los riesgos. En grupos de pacientes progresivamente mayores, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente.

Pacientes con enfermedad mitocondrial conocida o sospechada

Reddiex está contraindicado en pacientes que se sabe que tienen trastornos mitocondriales causados por mutaciones de POLG y en niños menores de dos años con sospecha clínica de trastorno mitocondrial. Se han notificado casos de insuficiencia hepática aguda inducida por valproato y muertes relacionadas con el hígado en pacientes con síndromes neuro metabólicos hereditarios causados por mutaciones en el gen de la ADN polimerasa y mitocondrial (POLG) (ej., Síndrome de Alpers-Huttenlocher) a una tasa mayor que aquellos sin estos síndromes. La mayoría de los casos notificados de insuficiencia hepática en pacientes con estos síndromes se han identificado en niños y adolescentes.

Se deben sospechar trastornos relacionados con POLG en pacientes con antecedentes familiares o síntomas sugestivos de un trastorno relacionado con POLG, que incluyen, entre otros, encefalopatía inexplicable, epilepsia refractaria (focal, mioclónica), estado epiléptico en el momento de la presentación, retrasos en el desarrollo, regresión psicomotora, neuropatía sensitivomotora axonal, miopatía, ataxia cerebelosa, oftalmoplejía o migraña complicada con aura occipital. La prueba de la mutación POLG debe realizarse de acuerdo con la práctica clínica actual para el evaluación diagnóstica de tales trastornos. Las mutaciones A467T y W748S están presentes en aproximadamente 2/3 de los pacientes con trastornos relacionados con POLG autosómicos recesivos.

En pacientes mayores de dos años que se sospecha clínicamente de tener una enfermedad mitocondrial hereditaria, Reddiex solo debe usarse después de que hayan fallado otros anticonvulsivos. Este grupo de pacientes de edad avanzada debe ser monitoreado de cerca durante el tratamiento con Reddiex para el desarrollo de daño hepático agudo con evaluaciones clínicas regulares y monitoreo de pruebas hepáticas séricas.

El medicamento debe suspenderse inmediatamente en presencia de una disfunción hepática significativa, sospechada o aparente. En algunos casos, la disfunción hepática ha progresado a pesar de la interrupción del fármaco.

Defectos estructurales del nacimiento

El valproato puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Los datos del registro de embarazos muestran que el uso materno de valproato puede causar defectos del tubo neural y otras anomalías estructurales (Ej., Defectos craneofaciales, malformaciones cardiovasculares, hipospadias,

malformaciones). La tasa de malformaciones congénitas entre los bebés nacidos de madres que usan valproato es aproximadamente cuatro veces más alta que la tasa entre los bebés nacidos de madres epilépticas que usan otras monoterapias anticonvulsivas. La evidencia sugiere que la suplementación con ácido fólico antes de la concepción y durante el primer

trimestre del embarazo disminuye el riesgo de defectos congénitos del tubo neural en la población general.

Disminución del coeficiente intelectual después de la exposición en el útero

El valproato puede causar una disminución en los puntajes de CI después de la exposición en el útero. Los estudios epidemiológicos publicados han indicado que los niños expuestos al valproato en el útero tienen puntuaciones más bajas en las pruebas cognitivas que los niños expuestos en el útero a otro fármaco antiepiléptico o a ningún fármaco antiepiléptico. El más grande de estos estudios es un estudio de cohorte prospectivo realizado en los Estados Unidos y el Reino Unido que encontró que los niños con exposición prenatal al valproato (n = 62) tenían puntajes de CI más bajos a los 6 años (97 [IC 95% 94-101]) que los niños con

Exposición prenatal a otros tratamientos de monoterapia con fármacos antiepilépticos evaluados: lamotrigina (108 [IC 95% 105-110]), carbamazepina (105 [IC 95% 102-108]) y fenitoína (108 [IC 95% 104-112]). No se sabe cuándo se producen efectos cognitivos durante el embarazo en niños expuestos a valproato. Debido a que las mujeres de este estudio estuvieron expuestas a fármacos antiepilépticos durante el embarazo, no se pudo evaluar si el riesgo de disminución del coeficiente intelectual estaba relacionado con un período de tiempo particular durante el embarazo.

Aunque todos los estudios disponibles tienen limitaciones metodológicas, el peso de la evidencia apoya la conclusión de que la exposición al valproato en el útero puede causar una disminución del coeficiente intelectual en los niños.

En estudios con animales, las crías con exposición prenatal al valproato tenían malformaciones similares a las observadas en humanos y demostraron déficits neuroconductuales.

Uso en mujeres en edad fértil

Debido al riesgo para el feto de disminución del coeficiente intelectual, trastornos del desarrollo neurológico y malformaciones congénitas importantes (incluidos defectos del tubo neural), que pueden ocurrir muy temprano en el embarazo, no se debe administrar valproato a una mujer en edad fértil a menos que otros medicamentos no hayan logrado proporcionar un control adecuado de los síntomas o son inaceptables de otro modo. Esto es especialmente importante cuando se considera el uso de valproato para una afección que generalmente no se asocia con lesiones permanentes o la muerte, como la profilaxis de las migrañas.

Las mujeres deben usar un método anticonceptivo eficaz mientras usan valproato.

Las mujeres en edad fértil deben recibir asesoramiento regularmente sobre los riesgos y beneficios relativos del uso de valproato durante el embarazo. Esto es especialmente importante para las mujeres que planean un embarazo y para las niñas al inicio de la pubertad; Se deben considerar opciones terapéuticas alternativas para estos pacientes.

Para prevenir convulsiones importantes, el valproato no debe suspenderse abruptamente, ya que esto puede precipitar el estado epiléptico con la consiguiente hipoxia materna y fetal y amenaza para la vida.

La evidencia sugiere que la suplementación con ácido fólico antes de la concepción y durante el primer trimestre del embarazo disminuye el riesgo de defectos congénitos del tubo neural en la población general. No se sabe si el riesgo de defectos del tubo neural o disminución del coeficiente intelectual en el

la descendencia de mujeres que reciben valproato se reduce con la suplementación con ácido fólico. La suplementación dietética de ácido fólico antes de la concepción y durante el embarazo debe recomendarse de forma rutinaria para las pacientes que usan valproato.

Pancreatitis

Se han notificado casos de pancreatitis potencialmente mortal en niños y adultos que reciben valproato. Algunos de los casos se han descrito como hemorrágicos con una rápida progresión desde los síntomas iniciales hasta la muerte. Algunos casos han ocurrido poco después del uso inicial, así como después de varios años de uso. La tasa basada en los casos notificados supera la esperada en la población general y ha habido casos en los que la pancreatitis reapareció después de una nueva administración de valproato. En los ensayos clínicos, hubo 2 casos de pancreatitis sin etiología alternativa en 2416 pacientes, lo que representa una experiencia de 1044 pacientes-año. Se debe advertir a los pacientes y tutores que el dolor abdominal, las náuseas, los vómitos y/o la anorexia pueden ser síntomas de pancreatitis que requieren una evaluación médica inmediata. Si se diagnostica pancreatitis, normalmente se debe suspender la administración de Reddiex. Se debe iniciar un tratamiento alternativo para la afección médica subyacente según esté clínicamente indicado.

Desordenes en el ciclo de la urea

Reddiex está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea (UCD).

Se ha notificado encefalopatía hiperamonémica, en ocasiones mortal, tras el inicio del tratamiento con valproato en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, un grupo de anomalías genéticas poco frecuentes, en particular deficiencia de ornitina transcarbamilasa. Antes del inicio de la terapia con Reddiex, se debe considerar la evaluación de UCD en las siguientes pacientes: 1) aquellas con antecedentes de encefalopatía o coma inexplicables, encefalopatía asociada con una carga de proteínas, encefalopatía relacionada con el embarazo o posparto, retraso mental inexplicable, o antecedentes de niveles elevados de amoniaco o glutamina en plasma; 2) aquellos con vómitos cíclicos y letargo, irritabilidad extrema episódica, ataxia, bajo nivel de BUN o evitación de proteínas; 3) aquellos con antecedentes familiares de UCD o antecedentes familiares de muertes infantiles inexplicables (particularmente varones); 4) aquellos con otros signos o síntomas de UCD. Los pacientes que desarrollen síntomas de encefalopatía hiperamonémica inexplicable mientras reciben tratamiento con valproato deben recibir tratamiento inmediato (incluida la interrupción del tratamiento con valproato) y ser evaluados para detectar trastornos subyacentes del ciclo de la urea.

Comportamiento e ideación suicida

Los fármacos antiepilépticos (FAE), incluido Reddiex, aumentan el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en pacientes que toman estos fármacos para cualquier indicación. Los pacientes tratados con cualquier FAE para cualquier indicación deben ser monitoreados para detectar la aparición o el empeoramiento de depresión, suicidio, pensamientos o comportamiento, y/o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o comportamiento.

Cualquiera que esté considerando recetar Reddiex o cualquier otro AED debe sopesar el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con el riesgo de enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se recetan FAE se asocian en sí mismas con morbilidad y mortalidad y un mayor riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. En caso de que surjan pensamientos y comportamientos suicidas durante el tratamiento, el médico debe considerar si la aparición de estos síntomas en un paciente determinado puede estar relacionada con la enfermedad que se está tratando.

Hemorragia y otros desordenes hematopoyéticos

El valproato se asocia con trombocitopenia relacionada con la dosis. El uso de valproato también se ha asociado con disminuciones en otras líneas celulares y mielodisplasia.

Debido a informes de citopenias, inhibición de la fase secundaria de agregación plaquetaria y parámetros de coagulación anormales (p. Ej., Bajo nivel de fibrinógeno, deficiencias del factor de coagulación, enfermedad de von Willebrand adquirida), mediciones de recuentos sanguíneos completos y coagulación.

Se recomiendan pruebas antes de iniciar la terapia y a intervalos periódicos. Se recomienda que las pacientes que reciben Reddiex sean monitoreadas para los recuentos sanguíneos y los parámetros de coagulación antes de la cirugía planificada y durante el embarazo. La evidencia de hemorragia, hematomas o un trastorno de la hemostasia/coagulación es una indicación para reducir la dosis o suspender la terapia.

Hiperamonemia

Se ha informado hiperamonemia en asociación con la terapia con valproato y puede estar presente a pesar de que las pruebas de función hepática sean normales. En pacientes que desarrollen letargo y vómitos inexplicables o cambios en el estado mental, se debe considerar la encefalopatía hiperamonémica y se debe medir el nivel de amoníaco. También se debe considerar la hiperamonemia en pacientes que presentan hipotermia. Si aumenta el amoníaco, se debe suspender la terapia con valproato. Deben iniciarse intervenciones apropiadas para el tratamiento de la hiperamonemia, y estos pacientes deben someterse a una investigación para detectar trastornos subyacentes del ciclo de la urea.

Las elevaciones asintomáticas de amoníaco son más comunes y, cuando están presentes, requieren una estrecha vigilancia de los niveles plasmáticos de amoníaco. Si la elevación persiste, se debe considerar la interrupción del tratamiento con valproato.

Hiperamonemia y encefalopatía asociada con el uso concomitante de topiramato

La administración concomitante de topiramato y valproato se ha asociado con hiperamonemia con o sin encefalopatía en pacientes que han tolerado cualquiera de los fármacos solos. Los síntomas clínicos de la encefalopatía hiperamonémica a menudo incluyen alteraciones agudas en el nivel de conciencia y/o función cognitiva con letargo o vómitos. La hipotermia también puede ser una manifestación de hiperamonemia. En la mayoría de los casos, los síntomas y signos disminuyeron con la interrupción de cualquiera de los medicamentos. Este evento adverso no se debe a una interacción farmacocinética. Los pacientes con errores congénitos del metabolismo o actividad mitocondrial hepática reducida pueden tener un mayor riesgo de hiperamonemia con o sin encefalopatía. Aunque no se ha estudiado, una interacción de topiramato y valproato puede exacerbar los defectos existentes o desenmascarar deficiencias en personas susceptibles. En pacientes que desarrollen letargo, vómitos o cambios en el estado mental inexplicables, se debe considerar la encefalopatía hiperamonémica y se debe medir el nivel de amoníaco.

Hipotermia

Se ha informado hipotermia, definida como una caída involuntaria de la temperatura corporal central a $<35^{\circ}\text{C}$ (95°F), en asociación con la terapia con valproato, tanto en conjunto con como en ausencia de hiperamonemia. Esta reacción adversa también puede ocurrir en pacientes que usan topiramato concomitante con valproato después de comenzar el tratamiento con topiramato o después de aumentar la dosis diaria de topiramato. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con valproato en pacientes que desarrollan hipotermia, que puede manifestarse por una variedad de anomalías clínicas que incluyen

letargo, confusión, coma y alteraciones significativas en otros sistemas orgánicos importantes, como los sistemas cardiovascular y respiratorio. El manejo y la evaluación clínicos deben incluir el examen de los niveles de amoníaco en sangre.

Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS/reacciones de hipersensibilidad multiorgánica)

Se ha informado reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), también conocida como hipersensibilidad multiorgánica, en pacientes que toman valproato. DRESS puede ser fatal o poner en peligro la vida. DRESS típicamente, aunque no exclusivamente, se presenta con fiebre, exantema y / o linfadenopatía, en asociación con compromiso de otros sistemas orgánicos, como hepatitis, nefritis, anomalías hematológicas, miocarditis o miositis que a veces se asemeja a una infección viral aguda. A menudo se presenta eosinofilia. Porque este desorden es variable en su expresión, otros sistemas de órganos no mencionados aquí pueden estar involucrados. Es importante señalar que las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, como fiebre o linfadenopatía, pueden estar presentes, aunque la erupción no sea evidente. Si tales signos o síntomas están presentes, el paciente debe ser evaluado de inmediato. El valproato debe suspenderse y no reanudarse si no se puede establecer una etiología alternativa para los signos o síntomas.

Interacción con antibióticos carbapenémicos

Los antibióticos carbapenem (por ejemplo, ertapenem, imipenem, meropenem; esta no es una lista completa) pueden reducir las concentraciones séricas de valproato a niveles subterapéuticos, dando como resultado la pérdida del control de las convulsiones. Las concentraciones séricas de valproato deben controlarse con frecuencia después de iniciar el tratamiento con carbapenémicos. Se debe considerar una terapia antibacteriana o anticonvulsivante alternativa si las concentraciones séricas de valproato disminuyen significativamente o el control de las convulsiones se deteriora.

Somnolencia en ancianos

En pacientes de edad avanzada, la dosis debe aumentarse más lentamente y con un control regular de la ingesta de líquidos y nutrientes, deshidratación, somnolencia y otras reacciones adversas. Se debe considerar la reducción de la dosis o la suspensión del valproato en pacientes con disminución de la ingesta de alimentos o líquidos y en pacientes con somnolencia excesiva.

Monitorización: concentración plasmática del fármaco

Dado que el valproato puede interactuar con fármacos administrados concomitantemente que son capaces de inducir enzimas, se recomiendan determinaciones periódicas de la concentración plasmática de valproato y fármacos concomitantes durante el curso temprano del tratamiento.

Efecto sobre las pruebas de función tiroidea y cetona

El valproato se elimina parcialmente en la orina como ceto-metabolito, lo que puede dar lugar a una interpretación falsa de la prueba de cetonas en orina.

Ha habido informes de pruebas de función tiroidea alteradas asociadas con valproato. Se desconoce la importancia clínica de estos.

Efecto sobre la replicación de virus VIH y CMV

Existen estudios in vitro que sugieren que el valproato estimula la replicación de los virus VIH y CMV bajo ciertas condiciones experimentales. Se desconoce la consecuencia clínica, si la hubiera.

Además, la relevancia de estos hallazgos in vitro es incierta para los pacientes que reciben terapia antirretroviral de supresión máxima. No obstante, estos datos deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados de la monitorización regular de la carga viral en pacientes infectados por el VIH que reciben valproato o al realizar un seguimiento clínico de pacientes infectados por CMV.

Residuos de medicación en las heces

Ha habido informes raros de residuos de medicamentos en las heces. Algunos pacientes han tenido trastornos gastrointestinales anatómicos (incluidas ileostomía o colostomía) o funcionales con tiempos de tránsito GI más cortos. En algunos informes, se han producido residuos de medicamentos en el contexto de la diarrea. Se recomienda que se controlen los niveles plasmáticos de valproato en pacientes que experimenten residuos de medicación en las heces, y se debe controlar el estado clínico de los pacientes. Si está clínicamente indicado, se puede considerar un tratamiento alternativo.

Uso pediátrico

La experiencia ha indicado que los pacientes pediátricos menores de dos años tienen un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad mortal, especialmente aquellos con las afecciones antes mencionadas. Cuando se usa valproato en este grupo de pacientes, debe usarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse con los riesgos. Por encima de los 2 años, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

Los niños más pequeños, especialmente los que reciben fármacos inductores de enzimas, necesitarán dosis de mantenimiento mayores para alcanzar las concentraciones de valproato total y libre objetivo. Los pacientes pediátricos (es decir, entre 3 meses y 10 años) tienen un 50% más de aclaramiento expresado en peso (es decir, mL/min/kg) que los adultos. A partir de los 10 años, los niños tienen parámetros farmacocinéticos que se aproximan a los de los adultos.

La variabilidad en la fracción libre limita la utilidad clínica de monitorizar la concentración sérica total de ácido valproico. La interpretación de las concentraciones de ácido valproico en niños debe incluir la consideración de factores que afectan el metabolismo hepático y la unión a proteínas.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Efectos de los fármacos coadministrados sobre el aclaramiento de valproato

Los medicamentos que afectan el nivel de expresión de las enzimas hepáticas, en particular los que elevan los niveles de glucuronosiltransferasas (como ritonavir), pueden aumentar el aclaramiento de valproato.

Por ejemplo, la fenitoína, la carbamazepina y el fenobarbital (o primidona) pueden duplicar la depuración de valproato. Por tanto, los pacientes en monoterapia generalmente tendrán vidas medias más largas y concentraciones más altas que los pacientes que reciben politerapia con fármacos antiepilépticos.

Por el contrario, se puede esperar que los fármacos que son inhibidores de las isoenzimas del citocromo P450, por ejemplo, los antidepresivos, tengan poco efecto sobre el aclaramiento de valproato porque la oxidación mediada por microsomas del citocromo P450 es una vía metabólica secundaria relativamente menor en comparación con la glucuronidación y la beta-oxidación.

Debido a estos cambios en el aclaramiento de valproato, la monitorización de las concentraciones de valproato y del fármaco concomitante debe aumentarse siempre que se introduzcan o retiren fármacos inductores de enzimas.

La siguiente lista proporciona información sobre la posible influencia de varios medicamentos comúnmente recetados sobre la farmacocinética del valproato. La lista no es exhaustiva ni podría serlo, ya que continuamente se informan nuevas interacciones.

Medicamentos para los que se ha observado una interacción potencialmente importante

Aspirina

Un estudio que incluyó la coadministración de aspirina en dosis antipiréticas (11 a 16 mg/kg) con valproato a pacientes pediátricos (n=6) reveló una disminución en la unión a proteínas y una inhibición del metabolismo del valproato. La fracción libre de valproato se multiplicó por 4 en presencia de aspirina en comparación con el valproato solo. La vía de β -oxidación que consta de ácido 2-E-valproico, ácido 3-OH-valproico y ácido 3-cetovalproico disminuyó del 25% del total de metabolitos excretados con valproato solo al 8,3% en presencia de aspirina. Se desconoce si la interacción observada en este estudio se aplica o no a adultos, pero se debe tener precaución si se van a administrar de forma conjunta valproato y aspirina.

Antibióticos carbapenémicos

Se ha informado una reducción clínicamente significativa de la concentración sérica de ácido valproico en pacientes que reciben antibióticos carbapenem (por ejemplo, ertapenem, imipenem, meropenem; esta no es una lista completa) y puede resultar en la pérdida del control de las convulsiones. El mecanismo de esta interacción no se comprende bien. Las concentraciones séricas de ácido valproico deben controlarse con frecuencia después de iniciar el tratamiento con carbapenémicos. Se debe considerar una terapia alternativa antibacteriana o anticonvulsiva si las concentraciones séricas de ácido valproico caen significativamente o el control de las convulsiones se deteriora.

Anticonceptivos hormonales que contienen estrógenos

Los anticonceptivos hormonales que contienen estrógenos pueden aumentar el aclaramiento de valproato, lo que puede resultar en una disminución de la concentración de valproato y un posible aumento de la frecuencia de las convulsiones.

Los prescriptores deben controlar las concentraciones séricas de valproato y la respuesta clínica al agregar o suspender productos que contienen estrógenos.

Felbamato

Un estudio que incluyó la coadministración de 1200 mg /día de Felbamato con valproato a pacientes con epilepsia (n=10) reveló un aumento en la concentración máxima media de valproato en un 35% (de 86 a 115 mcg/mL) en comparación con el valproato solo. El aumento de la dosis de felbamato a 2.400 mg/día aumentó la concentración máxima media de valproato a 133 mcg/mL (otro aumento del 16%). Puede ser necesario reducir la dosis de valproato cuando se inicia la terapia con felbamato.

Rifampicina

Un estudio que incluyó la administración de una dosis única de valproato (7 mg/kg) 36 horas después de 5 noches de dosificación diaria con rifampina (600 mg) reveló un aumento del 40% en el aclaramiento oral de valproato. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de valproato cuando se coadministra con rifampicina.

Fármacos para los que no se ha observado interacción o una probable interacción clínicamente sin importancia

Antiácidos

Un estudio que involucró la coadministración de 500 mg de valproato con antiácidos comúnmente administrados (Maalox, Trisogel y Titalac - dosis de 160 mEq) no reveló ningún efecto sobre el grado de absorción de valproato.

Clorpromazina

Un estudio que incluyó la administración de 100 a 300 mg/día de clorpromazina a pacientes esquizofrénicos que ya recibían valproato (200 mg dos veces al día) reveló un aumento del 15% en la concentración plasmática mínima.

niveles de valproato.

Haloperidol

Un estudio que incluyó la administración de 6 a 10 mg/día de haloperidol a pacientes esquizofrénicos que ya recibían valproato (200 mg BID) no reveló cambios significativos en los niveles plasmáticos mínimos de valproato.

Cimetidina y ranitidina

Cimetidina y ranitidina no afectan el aclaramiento del valproato.

Efectos del valproato sobre otros fármacos

Se ha descubierto que el valproato es un inhibidor débil de algunas isoenzimas P450, epóxido hidrasa y glucuronosiltransferasas.

La siguiente lista proporciona información sobre la posible influencia de la coadministración de valproato en la farmacocinética o farmacodinámica de varios medicamentos comúnmente recetados. La lista no es exhaustiva, ya que continuamente se informan nuevas interacciones.

Fármacos para los que se ha observado una interacción valproato potencialmente importante

Amitriptilina / Nortriptilina

La administración de una dosis oral única de 50 mg de amitriptilina a 15 voluntarios normales (10 hombres y 5 mujeres) que recibieron valproato (500 mg BID) resultó en una disminución del 21% en aclaramiento plasmático de amitriptilina y una disminución del 34% en el aclaramiento neto de nortriptilina. Se han recibido raros informes posteriores a la comercialización sobre el uso simultáneo de valproato y amitriptilina que provocan un aumento del nivel de amitriptilina. El uso simultáneo de valproato y amitriptilina rara vez se ha asociado con toxicidad. Se debe considerar la monitorización de los niveles de amitriptilina en pacientes que toman valproato de forma concomitante con amitriptilina. Se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis de amitriptilina/nortriptilina en presencia de valproato.

Carbamazepina / carbamazepina-10,11-epóxido

Los niveles séricos de carbamazepina (CBZ) disminuyeron un 17%, mientras que los de carbamazepina-10,11-epóxido (CBZ-E) aumentaron un 45% tras la coadministración de valproato y CBZ a pacientes epilépticos.

Clonazepam

El uso concomitante de valproato y clonazepam puede inducir un estado de ausencia en pacientes con antecedentes de crisis de tipo ausencia.

Diazepam

El valproato desplaza al diazepam de sus sitios de unión a la albúmina plasmática e inhibe su metabolismo. La coadministración de valproato (1500 mg al día) aumentó la fracción libre de diazepam (10 mg) en un 90% en voluntarios sanos (n = 6). El aclaramiento plasmático y el volumen de distribución del diazepam libre se redujeron en un 25% y 20%, respectivamente, en presencia de valproato. La vida media de eliminación del diazepam se mantuvo sin cambios tras la adición de valproato.

Etosuximida

El valproato inhibe el metabolismo de la etosuximida. La administración de una dosis única de etosuximida de 500 mg con valproato (800 a 1.600 mg / día) a voluntarios sanos (n = 6) se acompañó de un aumento del 25% en la vida media de eliminación de la etosuximida y una disminución del 15%.

en su aclaramiento total en comparación con la etosuximida sola. Los pacientes que reciben valproato y etosuximida, especialmente junto con otros anticonvulsivos, deben ser monitoreados para detectar alteraciones en las concentraciones séricas de ambos fármacos.

Lamotrigina

En un estudio de estado estable en el que participaron 10 voluntarios sanos, la vida media de eliminación de lamotrigina aumentó de 26 a 70 horas con la coadministración de valproato (un aumento del 165%). La dosis de lamotrigina debe reducirse cuando se coadministra con valproato. Se han notificado reacciones cutáneas graves (como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica) con la administración concomitante de lamotrigina y valproato.

Fenobarbital

Se encontró que el valproato inhibe el metabolismo del fenobarbital. La coadministración de valproato (250 mg dos veces al día durante 14 días) con fenobarbital a sujetos normales (n = 6) dio como resultado un aumento del 50% en la vida media y una disminución del 30% en el aclaramiento plasmático de fenobarbital (dosis única de 60 mg) . La fracción de la dosis de fenobarbital excretada sin cambios aumentó en un 50% en presencia de valproato.

Existe evidencia de depresión severa del SNC, con o sin elevaciones significativas de las concentraciones séricas de barbitúricos o valproato. Todos los pacientes que reciben terapia concomitante con barbitúricos deben ser monitoreados de cerca para detectar toxicidad

neuroológica. Se deben obtener las concentraciones séricas de barbitúricos, si es posible, y reducir la dosis de barbitúricos, si es apropiado.

La primidona, que se metaboliza a barbitúricos, puede participar en una interacción similar con el valproato.

Fenitoína

El valproato desplaza la fenitoína de sus sitios de unión a la albúmina plasmática e inhibe su metabolismo hepático. La coadministración de valproato (400 mg TID) con fenitoína (250 mg) en voluntarios normales (n = 7) se asoció con un aumento del 60% en la fracción libre de fenitoína. El aclaramiento plasmático total y el volumen aparente de distribución de fenitoína aumentaron un 30% en presencia de valproato. Tanto el aclaramiento como el volumen aparente de distribución de la fenitoína libre se redujeron en un 25%.

En pacientes con epilepsia, se han notificado casos de crisis epilépticas con la combinación de valproato y fenitoína. La dosis de fenitoína debe ajustarse según lo requiera la situación clínica.

Propofol

El uso concomitante de valproato y propofol puede provocar un aumento de los niveles sanguíneos de Propofol. Reducir la dosis de Propofol cuando se coadministra con valproato. Vigile de cerca a los pacientes para detectar signos de aumento de la sedación o depresión cardiorrespiratoria.

Rufinamida

Según un análisis farmacocinético poblacional, el valproato redujo el aclaramiento de rufinamida. Las concentraciones de rufinamida aumentaron en <16% a 70%, dependiendo de la concentración de valproato (observándose los mayores aumentos en pacientes pediátricos con dosis o concentraciones altas de valproato). Los pacientes estabilizados con rufinamida antes de que se les prescriba valproato deben comenzar la terapia con valproato a una dosis baja y ajustarla a una dosis clínicamente eficaz.

De manera similar, los pacientes que toman valproato deben comenzar con una dosis de rufinamida menor de 10 mg/kg por día (pacientes pediátricos) o 400 mg por día (adultos).

Tolbutamida

A partir de experimentos in vitro, la fracción libre de tolbutamida aumentó del 20% al 50% cuando se agregó a muestras de plasma tomadas de pacientes tratados con valproato. Se desconoce la relevancia clínica de este desplazamiento.

Warfarina

En un estudio in vitro, el valproato aumentó la fracción libre de warfarina hasta en un 32,6%. Se desconoce la relevancia terapéutica de esto; sin embargo, se deben controlar las pruebas de coagulación si se instituye la terapia con valproato en pacientes que toman anticoagulantes.

Zidovudina

En seis pacientes que fueron seropositivos para el VIH, el aclaramiento de zidovudina (100 mg cada 8 h) disminuyó en un 38% después de la administración de valproato (250 o 500 mg cada 8 h); la vida media de la zidovudina no se vio afectada.

Fármacos para los que no se ha observado interacción o una probable interacción clínicamente sin importancia

Acetaminofeno (paracetamol)

El valproato no tuvo ningún efecto sobre ninguno de los parámetros farmacocinéticos del acetaminofeno cuando se administró simultáneamente a tres pacientes epilépticos.

Clozapina

En pacientes psicóticos (n = 11), no se observó interacción cuando se coadministró valproato con clozapina.

Litio

La coadministración de valproato (500 mg dos veces al día) y carbonato de litio (300 mg tres veces al día) a voluntarios varones normales (n = 16) no tuvo ningún efecto sobre la cinética del litio en el estado estacionario.

Lorazepam

La administración concomitante de valproato (500 mg dos veces al día) y lorazepam (1 mg dos veces al día) en voluntarios varones normales (n = 9) se acompañó de una disminución del 17% en el aclaramiento plasmático de lorazepam.

Olanzapina

No es necesario ajustar la dosis de olanzapina cuando se administra concomitantemente con valproato. La coadministración de valproato (500 mg dos veces al día) y olanzapina (5 mg) a adultos sanos (n=10) provocó una reducción del 15% en la $C_{máx}$ y una reducción del 35% en el AUC de olanzapina.

Esteroides anticonceptivos orales

La administración de una dosis única de etinilestradiol (50 mcg)/levonorgestrel (250 mcg) a 6 mujeres en tratamiento con valproato (200 mg BID) durante 2 meses no reveló ninguna interacción farmacocinética.

Topiramato

La administración concomitante de valproato y topiramato se ha asociado con hiperamonemia con y sin encefalopatía. La administración concomitante de topiramato con valproato también se ha asociado con hipotermia en pacientes que han tolerado cualquiera de

los fármacos solos. Puede ser prudente examinar los niveles de amoníaco en sangre en pacientes en los que se ha informado la aparición de hipotermia.

Embarazo

Registro de exposición durante el embarazo

Existe un registro de exposición al embarazo que monitorea los resultados del embarazo en mujeres expuestas a fármacos antiepilépticos (FAE), incluido el **Divalproato** sódico LP, durante el embarazo.

Resumen de riesgo

Para su uso en la profilaxis de las migrañas, el valproato está contraindicado en mujeres embarazadas y en mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos eficaces.

Para su uso en la epilepsia o el trastorno bipolar, el valproato no debe usarse para tratar a mujeres que están embarazadas o que planean quedar embarazadas, a menos que otros medicamentos no hayan logrado proporcionar un control adecuado de los síntomas o sean inaceptables. Las mujeres con epilepsia que quedan embarazadas mientras toman valproato no deben interrumpir el tratamiento con valproato de forma abrupta, ya que esto puede precipitar el estado epiléptico con hipoxia materna y fetal resultante y amenaza para la vida.

El uso de valproato materno durante el embarazo para cualquier indicación aumenta el riesgo de malformaciones congénitas, particularmente defectos del tubo neural, incluida la espina bífida, pero también malformaciones que afectan a otros sistemas corporales (por ejemplo, defectos craneofaciales que incluyen hendiduras orales, malformaciones cardiovasculares, hipospadias, malformaciones de las extremidades). Este riesgo depende de la dosis; sin embargo, no se puede establecer una dosis umbral por debajo de la cual no existe riesgo.

Exposición intrauterina al valproato

también puede resultar en problemas de audición o pérdida de audición. La politerapia con valproato con otros FAE se ha asociado con una mayor frecuencia de malformaciones congénitas en comparación con la monoterapia con FAE. El riesgo de anomalías estructurales importantes es mayor durante el primer trimestre; sin embargo, pueden ocurrir otros efectos graves en el desarrollo con el uso de valproato durante el embarazo. Se ha demostrado que la tasa de malformaciones congénitas entre los bebés nacidos de madres epilépticas que usaron valproato durante el embarazo es aproximadamente cuatro veces mayor que la tasa entre los bebés nacidos de madres epilépticas que usaron otras monoterapias anticonvulsivas.

Los estudios epidemiológicos han indicado que los niños expuestos a valproato en el útero tienen puntajes de CI más bajos y un mayor riesgo de trastornos del desarrollo neurológico en comparación con los niños expuestos ya sea con otro AED en el útero o sin AED en el útero.

Un estudio observacional ha sugerido que la exposición a productos con valproato durante el embarazo aumenta el riesgo de trastornos del espectro autista [ver Datos (humanos)].

En estudios con animales, la administración de valproato durante el embarazo resultó en malformaciones estructurales fetales similares a las observadas en humanos y déficits neuroconductuales en la descendencia a dosis clínicamente relevantes [ver Datos (Animal)].

Se han notificado casos de hipoglucemia en recién nacidos y casos mortales de insuficiencia hepática en lactantes tras el uso materno de valproato durante el embarazo.

Las mujeres embarazadas que toman valproato pueden desarrollar insuficiencia hepática o anomalías en la coagulación, como trombocitopenia, hipofibrinogenemia y / o disminución de otras coagulaciones.

factores que pueden provocar complicaciones hemorrágicas en el recién nacido, incluida la muerte.

Las pruebas de diagnóstico prenatal disponibles para detectar el tubo neural y otros defectos deben ofrecerse a las mujeres embarazadas que usan valproato.

La evidencia sugiere que la suplementación con ácido fólico antes de la concepción y durante el primer trimestre del embarazo disminuye el riesgo de defectos congénitos del tubo neural en la población general. No se sabe si el riesgo de defectos del tubo neural o disminución del coeficiente intelectual en el

la descendencia de mujeres que reciben valproato se reduce con la suplementación con ácido fólico. La suplementación dietética de ácido fólico antes de la concepción y durante el embarazo debe recomendarse de forma rutinaria para las pacientes que usan valproato.

Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defectos de nacimiento, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., El riesgo de fondo estimado de defectos de nacimiento importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es de 2 a 4% y de 15 a 20%, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embrionario/fetal asociado a la enfermedad

Para prevenir convulsiones importantes, las mujeres con epilepsia no deben suspender el valproato de manera abrupta, ya que esto puede precipitar el estado epiléptico con la consiguiente hipoxia materna y fetal y amenaza de muerte. Incluso las convulsiones menores pueden representar algún peligro para el embrión o el feto en desarrollo [consulte Advertencias y precauciones (5.4)]. Sin embargo, se puede considerar la suspensión del medicamento antes y durante el embarazo en casos individuales si la gravedad y frecuencia del trastorno convulsivo no representan una amenaza grave para la paciente.

Las mujeres embarazadas que toman valproato pueden desarrollar anomalías en la coagulación que incluyen trombocitopenia, hipofibrinogenemia y/o disminución de otros factores de coagulación, que pueden resultar en complicaciones hemorrágicas en el recién

nacido, incluida la muerte. Si se usa valproato en embarazo, los parámetros de coagulación deben controlarse cuidadosamente en la madre. Si es anormal en la madre, estos parámetros también deben controlarse en el recién nacido.

Los pacientes que toman valproato pueden desarrollar insuficiencia hepática. También se han notificado casos mortales de insuficiencia hepática en lactantes expuestos a valproato en el útero después del uso materno de valproato durante el embarazo.

Se ha informado de hipoglucemia en recién nacidos cuyas madres han tomado valproato durante el embarazo.

Defectos del tubo neural y otras anomalías estructurales

Existe una gran cantidad de evidencia que demuestra que la exposición al valproato en el útero aumenta el riesgo de defectos del tubo neural y otras anomalías estructurales. Según los datos publicados de la Red Nacional de Prevención de Defectos de Nacimiento de los CDC, el riesgo de espina bífida en la población general es de aproximadamente 0.06 a 0.07% (6 a 7 de cada 10,000 nacimientos) en comparación con el riesgo después de la exposición intrauterina al valproato que se estima en aproximadamente 1 al 2% (100 a 200 en 10000 nacimientos).

El Registro de Embarazo de la NAAED ha informado una tasa de malformaciones importantes del 9-11% en la descendencia de mujeres expuestas a un promedio de 1,000 mg/día de monoterapia con valproato durante el embarazo. Estos datos muestran un riesgo hasta cinco veces mayor de cualquier malformación importante después de la exposición al valproato en el útero en comparación con el riesgo después de la exposición en el útero a otros FAE tomados como monoterapia. Las principales malformaciones congénitas incluyeron casos de defectos del tubo neural, malformaciones cardiovasculares, defectos craneofaciales (por ejemplo, hendiduras orales, craneosinostosis), hipospadias, malformaciones de las extremidades (por ejemplo, pie zambo, polidactilia) y otras malformaciones de diversa gravedad que afectan a otros sistemas corporales.

Efecto sobre el coeficiente intelectual y los efectos del neurodesarrollo

Los estudios epidemiológicos publicados han indicado que los niños expuestos a valproato en el útero tienen puntajes de CI más bajos que los niños expuestos a otro AED en el útero o a ningún AED en el útero. El más grande de estos estudios¹ es un estudio de cohorte prospectivo realizado en los Estados Unidos y el Reino Unido que encontró que los niños con exposición prenatal al valproato (n = 62) tenían puntajes de CI más bajos a los 6 años (97 [IC 95% 94-101]) que los niños con exposición prenatal a otros tratamientos de monoterapia con fármacos antiepilépticos evaluados: lamotrigina (108 [IC 95% 105-110]), carbamazepina (105 [IC 95% 102-108]) y fenitoína (108 [IC 95% 104 -112]). No se sabe cuándo se producen efectos cognitivos durante el embarazo en niños expuestos a valproato.

Debido a que las mujeres en este estudio estuvieron expuestas a los FAE durante el embarazo, no se pudo evaluar si el riesgo de disminución del coeficiente intelectual estaba relacionado con un período de tiempo particular durante el embarazo.

Aunque los estudios disponibles tienen limitaciones metodológicas, el peso de la evidencia apoya una asociación causal entre la exposición al valproato en el útero y los efectos adversos posteriores sobre el desarrollo neurológico, incluidos los aumentos en los trastornos del espectro autista. Un estudio observacional ha sugerido que la exposición a productos con valproato durante el embarazo aumenta el riesgo de trastornos del espectro autista. En este estudio, los niños nacidos de madres que habían usado productos con valproato durante el embarazo tenían 2.9 veces más riesgo (intervalo de confianza [IC] del 95%: 1.7-4.9) de desarrollar trastornos del espectro autista en comparación con los niños nacidos de madres no expuestas a productos con valproato durante el embarazo. Los riesgos absolutos de trastornos del espectro autista fueron del 4,4% (95% IC: 2,6% -7,5%) en niños expuestos a valproato y del 1,5% (95% IC: 1,5% -1,6%) en niños no

expuestos a productos de valproato. Debido a que el estudio fue de naturaleza observacional, las conclusiones sobre una asociación causal entre la exposición al valproato en el útero y un mayor riesgo de trastorno del espectro autista no pueden considerarse definitivas.

Otro

Hay informes de casos publicados de insuficiencia hepática mortal en la descendencia de mujeres que usaron valproato durante el embarazo.

Animal

En estudios de toxicidad para el desarrollo realizados en ratones, ratas, conejos y monos, se produjo un aumento de las tasas de anomalías estructurales fetales, retraso del crecimiento intrauterino y muerte embriofetal después de la administración de valproato a animales gestantes durante la organogénesis en dosis clínicamente relevantes (calculadas en un cuerpo superficie [mg/m^2] base). Malformaciones inducidas por valproato de múltiples sistemas orgánicos, incluidos defectos esqueléticos, cardíacos y urogenitales.

En ratones, además de otras malformaciones, se han informado defectos del tubo neural fetal después de la administración de valproato durante períodos críticos de organogénesis, y la respuesta teratogénica se correlacionó con los niveles máximos del fármaco materno. También se han informado anomalías del comportamiento (incluidos déficits cognitivos, locomotoras y de interacción social) y cambios histopatológicos cerebrales en ratones y crías de ratas expuestas prenatalmente a dosis clínicamente relevantes de valproato.

Lactancia

Resumen de riesgos

El valproato se excreta en la leche materna. Los datos en la literatura publicada describen la presencia de valproato en la leche materna (rango: 0.4 mcg/mL a 3.9 mcg/mL),

correspondiente al 1% al 10% de los niveles séricos maternos. Las concentraciones séricas de valproato recogidas de lactantes amamantados de 3 días después del parto a 12 semanas después del parto oscilaron entre 0,7 mcg/mL y 4 mcg/mL, que fueron del 1% al 6% de los niveles de valproato sérico materno. Un estudio publicado en niños de hasta seis años no informó efectos adversos del desarrollo o cognitivos después de la exposición al valproato a través de la leche materna [ver Datos (humanos)].

No hay datos para evaluar los efectos del **Divalproato** sódico sobre la producción o excreción de leche.

Consideraciones clínicas

Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de **Divalproato** sódico y cualquier efecto adverso potencial en el lactante amamantado por el **Divalproato** sódico o por la afección materna subyacente.

Vigile al lactante para detectar signos de daño hepático, como ictericia y hematomas o sangrado inusuales. Ha habido informes de insuficiencia hepática y anomalías de la coagulación en la descendencia de mujeres que usaron valproato durante el embarazo.

Información

Humano

Un estudio publicado de 6 parejas de madres e hijos que amamantan midió los niveles de valproato sérico durante el tratamiento materno para el trastorno bipolar (750 mg/día o 1000 mg/día). Ninguna de las madres recibió valproato durante el embarazo y los bebés tenían entre 4 y 19 semanas en el momento de la evaluación. Los niveles séricos infantiles oscilaron entre 0,7 mcg/mL y 1,5 mcg/mL. Con niveles de valproato en suero materno cerca o dentro del rango terapéutico, la exposición infantil fue del 0,9%.

al 2,3% de los niveles maternos. De manera similar, en 2 informes de casos publicados con dosis maternas de 500 mg / día o 750 mg / día durante la lactancia de lactantes de 3 meses y 1 mes, la exposición del lactante fue del 1,5% y el 6% de la de la madre, respectivamente.

Un estudio multicéntrico observacional prospectivo evaluó los efectos en el desarrollo neurológico a largo plazo del uso de DEA en niños. Las mujeres embarazadas que recibieron monoterapia para la epilepsia se inscribieron con evaluaciones de sus hijos a las edades de 3 y 6 años. Las madres continuaron la terapia con AED durante el período de lactancia. Los CI ajustados medidos a los 3 años para los niños amamantados y no amamantados fueron 93 (n=11) y 90 (n=24), respectivamente. A los 6 años, las puntuaciones de los niños amamantados y no amamantados fueron 106 (n=11) y 94 (n=25), respectivamente (p = 0,04). Para otros dominios cognitivos evaluados a los 6 años, no se observaron efectos cognitivos adversos de la exposición continua a un DEA (incluido el valproato) a través de la leche materna.

Potencial reproductivo femenino y masculino

Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz mientras toman valproato. Esto es especialmente importante cuando se considera el uso de valproato para una afección que generalmente no se asocia con lesiones permanentes o la muerte, como la profilaxis de las migrañas.

Infertilidad

Se han notificado casos de infertilidad masculina coincidiendo con el tratamiento con valproato. En estudios con animales, la administración oral de valproato en dosis clínicamente relevantes produjo efectos adversos sobre la reproducción en los machos.

REACCIONES ADVERSAS:

Las siguientes reacciones adversas graves se describen a continuación y en otras partes del etiquetado:

- Falla hepática
- Defectos de nacimiento
- Disminución del coeficiente intelectual
- Pancreatitis
- Encefalopatía hiperamonémica
- Comportamiento e ideación suicida
- Hemorragia y otros desordenes hematopoyéticos
- Hipotermia
- Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) / reacciones de hipersensibilidad multiorgánica
- Somnolencia en adultos

Experiencia post - comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de **Divalproato sódico**.

Dermatológico: Cambios en la textura del cabello, cambios en el color del cabello, fotosensibilidad, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, trastornos ungueales y del lecho ungueal y síndrome de Stevens-Johnson.

Psiquiátrico: trastorno emocional, psicosis, agresión, hiperactividad psicomotora, hostilidad, alteración de la atención, trastorno del aprendizaje y deterioro del comportamiento.

Neurológico: Ha habido varios informes de deterioro cognitivo agudo o subagudo y cambios de comportamiento (apatía o irritabilidad) con pseudoatrofia cerebral en las imágenes asociadas con la terapia con valproato; tanto los cambios cognitivos / conductuales como la pseudoatrofia cerebral se revirtieron parcial o totalmente después de la interrupción del valproato.

Se han notificado casos de encefalopatía aguda o subaguda en ausencia de niveles elevados de amoníaco, niveles elevados de valproato o cambios en la neuroimagen. La encefalopatía se revirtió parcial o totalmente después de la interrupción del valproato.

Musculoesquelético: fracturas, disminución de la densidad mineral ósea, osteopenia, osteoporosis y debilidad.

Hematológico: linfocitosis relativa, macrocitosis, leucopenia, anemia incluyendo macrocítica con o sin deficiencia de folato, supresión de la médula ósea, pancitopenia, anemia aplásica, agranulocitosis y porfiria aguda intermitente.

Endocrino: menstruaciones irregulares, amenorrea secundaria, hiperandrogenismo, hirsutismo, niveles elevados de testosterona, agrandamiento de las mamas, galactorrea, inflamación de la glándula parótida, enfermedad de ovario poliquístico, disminuyen las concentraciones de carnitina, hiponatremia, hiperglicemia y secreción inapropiada de ADH.

Ha habido informes raros de que el síndrome de Fanconi se presenta principalmente en niños.

Metabolismo y nutrición: ganancia de peso.

Reproductivo: aspermia, azoospermia, disminución en el conteo de espermios, disminución en la movilidad de los espermios, infertilidad masculina, y morfología anormal de espermios.

Genitourinario: enuresis e infecciones al tracto urinario.

Sentidos especiales: pérdida de cabello

Otros: reacciones alérgicas, anafilaxis, desarrollo tardío, dolor óseo, bradicardia y vasculitis cutánea.

Sobredosis:

La sobredosis de valproato puede provocar somnolencia, bloqueo cardíaco, coma profundo e hipernatremia. Se han informado muertes; sin embargo, los pacientes se han recuperado de niveles de valproato tan altos como 2120 µg / mL. En situaciones de sobredosis, la fracción de fármaco que no se une a las proteínas es alta y la hemodiálisis o hemodiálisis en tándem más hemoperfusión puede resultar en una eliminación significativa del fármaco. El beneficio del lavado gástrico o la emesis variará con el tiempo transcurrido desde la ingestión. Se deben aplicar medidas de soporte generales con especial atención al mantenimiento de una producción de orina adecuada.

Se ha informado que la naloxona revierte los efectos depresores del SNC de la sobredosis de valproato.

Dado que, en teoría, la naloxona también podría revertir los efectos antiepilépticos del valproato, debe usarse con precaución en pacientes con epilepsia.

Propiedades farmacológicas

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

El **Divalproato** sódico se disocia en el ión valproato en el tracto gastrointestinal. No se han establecido los mecanismos por los que el valproato ejerce sus efectos terapéuticos. Se ha sugerido que su actividad en la epilepsia está relacionada con el aumento de las concentraciones cerebrales de ácido gamma-aminobutírico (GABA).

Farmacodinámicos

La relación entre la concentración plasmática y la respuesta clínica no está bien documentada.

Un factor contribuyente es la unión de valproato a proteínas no lineal, dependiente de la concentración, que afecta el aclaramiento del fármaco. Por tanto, la monitorización del valproato sérico total puede no proporcionar un índice fiable de las especies de valproato bioactivo.

Por ejemplo, debido a que la unión de valproato a proteínas plasmáticas depende de la concentración, la fracción libre aumenta de aproximadamente 10% a 40 mcg/mL a 18,5% a 130 mcg/mL.

Las fracciones libres más altas de las esperadas ocurren en ancianos, en pacientes hiperlipidémicos y en pacientes con enfermedades hepáticas y renales.

Epilepsia

El rango terapéutico en la epilepsia se considera comúnmente de 50 a 100 mcg/mL de valproato total, aunque algunos pacientes pueden controlarse con concentraciones plasmáticas más bajas o altas.

Manía

En ensayos clínicos controlados con placebo de manía aguda, los pacientes recibieron una dosis de respuesta clínica con concentraciones plasmáticas mínimas entre 85 y 125 mcg/mL.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción/biodisponibilidad

La biodisponibilidad absoluta de los comprimidos de Reddiex administrados como dosis única después de una comida fue aproximadamente del 90% en relación con la infusión intravenosa.

Cuando se administra en dosis diarias totales iguales, la biodisponibilidad de Reddiex es menor que la de las tabletas de liberación retardada de **Divalproato** sódico. En cinco estudios de dosis múltiples en sujetos sanos (N = 82) y en sujetos con epilepsia (N = 86), cuando se administró en ayunas y sin ayuno, Reddiex administrado una vez al día produjo una biodisponibilidad promedio del 89% en relación con una dosis diaria total igual de **Divalproato** administrada BID, TID o QID. El tiempo medio hasta las concentraciones plasmáticas máximas de valproato (C_{máx}) después de la administración de Reddiex osciló entre 4 y 17 horas. Después de múltiples dosis de Reddiex una vez al día, la fluctuación de pico a valle en las concentraciones plasmáticas de valproato fue un 10-20% menor que la del **Divalproato** regular administrado BID, TID o QID.

Conversión de Divalproato de sodio a Divalproex Divalproato LP

Cuando se administra **Divalproato de sodio LP** en dosis de 8 a 20% más altas que la dosis diaria total de **Divalproato de sodio**, las dos formulaciones son bioequivalentes. En dos estudios aleatorizados y cruzados, se compararon múltiples dosis diarias de **Divalproato de sodio** con dosis de 8 a 20% más altas una vez al día de Divalproex LP. En estos dos estudios, los regímenes **Divalproato de sodio** de LP y **Divalproato de sodio** fueron equivalentes con respecto al área bajo la curva (AUC; una medida del grado de biodisponibilidad). Además, la $C_{m\acute{a}x}$ de valproato fue menor y la $C_{m\acute{i}n}$ fue mayor o no diferente para los regímenes de **Divalproato de sodio LP** en comparación con los regímenes de **Divalproato de sodio** (ver Tabla 8).

Tabla 8: Biodisponibilidad de las tabletas de **Divalproato LP** en relación con **Divalproato de sodio** cuando la dosis de **Divalproato de sodio LP** es de 8 a 20% mayor.

Población estudiada	Régimen	Biodisponibilidad relativa		
		AUC ₂₄	$C_{m\acute{a}x}$	$C_{m\acute{i}n}$
	<u>Divalproato de sodio LP vs. Divalproato de sodio</u>			
Voluntarios sanos	1000 y 1000 mg <u>Divalproato de sodio</u> x LP vs 875 y 1250 mg de <u>Divalproato</u>	1.059	0.882	1.173
Pacientes con epilepsia en tratamiento concomitante con fármacos antiepilépticos inductores de enzimas (N = 64)	1000 y 5000 mg de <u>Divalproato de sodio LP</u> vs 875 a 4250 mg de <u>Divalproato de sodio</u>	1.008	0.899	1.022

Se evaluaron los fármacos antiepilépticos concomitantes (topiramato, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína y lamotrigina) que inducen el sistema de isoenzimas del citocromo P450 no alteraron significativamente la biodisponibilidad del valproato al realizar la conversión entre **y-Divalproato de sodio LP**.

Distribución

Unión a proteínas

La unión de valproato a proteínas plasmáticas depende de la concentración y la fracción libre

aumenta de aproximadamente 10% a 40 mcg/mL a 18,5% a 130 mcg/mL. La unión a proteínas del valproato se reduce en los ancianos, en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas, en pacientes con insuficiencia renal y en presencia de otros fármacos (p. Ej., Aspirina). Por el contrario, el valproato puede desplazar ciertos fármacos unidos a proteínas (p. Ej., Fenitoína, carbamazepina, warfarina y tolbutamida).

Distribución del SNC

Las concentraciones de valproato en el líquido cefalorraquídeo (LCR) se aproximan a las concentraciones plasmáticas libres (alrededor del 10% de la concentración total).

Metabolismo

El valproato es metabolizado casi en su totalidad por el hígado. En pacientes adultos en monoterapia, el 30-50% de la dosis administrada aparece en la orina como un conjugado de glucurónido. La β -oxidación mitocondrial es la otra vía metabólica principal, y por lo general representa más del 40% de la dosis.

Por lo general, menos del 15-20% de la dosis se elimina por otros mecanismos oxidativos. Menos del 3% de la dosis administrada se excreta inalterada en la orina.

La relación entre la dosis y la concentración total de valproato no es lineal; la concentración no aumenta proporcionalmente con la dosis, sino que aumenta en menor grado debido a la unión saturable de proteínas plasmáticas. La cinética del fármaco libre es lineal.

Eliminación

El aclaramiento plasmático medio y el volumen de distribución del valproato total son 0,56 L/h/1,73 m² y 11 L/1,73 m², respectivamente. El aclaramiento plasmático medio y el volumen de distribución del valproato libre son 4,6 L/h/1,73 m² y 92 L/1,73 m². Vida media terminal media del valproato

la monoterapia varió de 9 a 16 horas después de regímenes de dosificación orales de 250 a 1000 mg.

Las estimaciones citadas se aplican principalmente a pacientes que no toman medicamentos que afectan los sistemas de enzimas metabolizantes hepáticas. Por ejemplo, los pacientes que toman fármacos antiepilépticos inductores de enzimas (carbamazepina, fenitoína y fenobarbital) eliminarán el valproato más rápidamente.

Debido a estos cambios en el aclaramiento de valproato, se debe intensificar la monitorización de las concentraciones de antiepilépticos siempre que se introduzcan o retiren antiepilépticos concomitantes.

Poblaciones especiales

Efectos en la edad

Pediátrico

El perfil farmacocinético de valproato después de la administración de Reddix se caracterizó en un estudio multicéntrico, abierto, de dosis múltiples, sin ayuno en niños y adolescentes.

Las dosis de Reddix una vez al día variaron de 250 a 1,750 mg. La administración una vez al día de Reddix en pacientes pediátricos (10-17 años) produjo perfiles de concentración plasmática de VPA-tiempo similares a los que se han observado en adultos.

Adultos mayores

Se ha demostrado que la capacidad de los pacientes ancianos (rango de edad: 68 a 89 años) para eliminar el valproato está reducida en comparación con los adultos más jóvenes (rango de edad: 22 a 26 años). Aclaramiento intrínseco

se reduce en un 39%; la fracción libre se incrementa en un 44%. En consecuencia, la dosis inicial debe reducirse en los ancianos.

Efectos entre sexos

No hay diferencias en el aclaramiento libre ajustado de la superficie corporal entre machos y hembras ($4,8 \pm 0,17$ y $4,7 \pm 0,07$ L/h por $1,73 \text{ m}^2$, respectivamente).

Efectos de raza

Los efectos de la raza en el valproato no han sido estudiados

Efectos de enfermedad

Enfermedad hepática

La enfermedad hepática afecta la capacidad de eliminar el valproato. En un estudio, el aclaramiento de valproato libre se redujo en un 50% en 7 pacientes con cirrosis y en un 16% en 4 pacientes con hepatitis aguda, en comparación con 6 sujetos sanos. En ese estudio, la vida media del valproato se incrementó de 12 a 18 horas. La enfermedad hepática también se asocia con concentraciones reducidas de albúmina y fracciones no unidas más grandes (aumento de 2 a 2,6 veces) de valproato. Por consiguiente, la monitorización de las concentraciones totales puede inducir a error, ya que las concentraciones libres pueden estar sustancialmente elevadas en pacientes con enfermedad hepática, mientras que las concentraciones totales pueden parecer normales.

Enfermedad Renal

Se ha informado una ligera reducción (27%) en el aclaramiento libre de valproato en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <10 mL/minuto); sin embargo, la hemodiálisis normalmente reduce las concentraciones de valproato en aproximadamente un 20%. Por tanto, no parece ser necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. La unión a proteínas en estos pacientes se reduce sustancialmente; por lo tanto, monitorear las concentraciones totales puede ser engañoso.

Información farmacéutica

Período de eficacia

36 meses almacenado a no más de 30 °C.

Precauciones para el almacenamiento

Mantener fuera del alcance de los niños.

Naturaleza y contenido del envase.

Caja de cartón o cartulina impresa o etiquetada, debidamente sellada, que contiene frasco PEAD, impreso, con tapa de plástico, más folleto de información al paciente. Todo debidamente sellado y rotulado



Elaborado por: QF Alex Matus Mandiola
Director Técnico
Dr Reddy's Laboratories Chile SpA