



VALPROLAM®

Divalproato

Vía oral

FÓRMULA	VALPROLAM® 500 Comprimido recubierto gastroresistente
Divalproato de Sodio equivalente a Ácido Valproico	500 mg
Excipientes c.s.p.	1 comp.

DESCRIPCIÓN

El **ácido valproico** (o sus sales sódica y magnésica) es un anticonvulsivo con una estructura química única, no relacionada con otros anticonvulsivos. Inicialmente utilizado para el tratamiento de las ausencias, actualmente se le considera como el anticonvulsivo de elección siendo más eficaz que la carbamazepina. En 1998 el ácido valproico ha sido aprobado para el tratamiento de desórdenes bipolares, la prevención de las migrañas y el tratamiento como monofármaco o como adyuvante de las demencias.

INDICACIONES

Epilepsia: está indicado como tratamiento único o combinado en pacientes con crisis parciales complejas que ocurren aisladas o en asociación con otros tipos de crisis.

Se indica también solo o combinado para la crisis de ausencia simple y compleja y como terapia adjunta en pacientes con tipos de crisis múltiples que incluyen crisis de ausencia.

La ausencia simple se define como una breve obnubilación del sensorio o pérdida del conocimiento acompañado por ciertas descargas epilépticas generalizadas sin otros signos clínicos detectables. Se emplea el término de ausencia compleja cuando también se encuentran presente otros signos.

Manía: está indicado para el tratamiento de episodios agudos o mixtos de manía, asociados con el trastorno bipolar. Un episodio maníaco se caracteriza por un claro periodo de humor anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable. Los síntomas típicos de manía incluyen logorrea, hiperactividad motora, reducción del sueño, fuga de ideas, delirios de grandeza, pobreza de juicio, agresividad y posible hostilidad.

Migraña: está indicado para la profilaxis de las cefaleas migrañosas. No existe evidencia que avale la utilidad del divalproato de sodio en el tratamiento de episodio agudo de migraña.

POSOLOGÍA

Tratamiento de ausencias, convulsiones mioclónicas o tónico clónico o epilepsia mixtas:

Adultos y niños de > 10 años: se recomienda iniciar el tratamiento con 10-15 mg/kg/día divididas en 2 o 3 administraciones. Para los pacientes con ausencia simples o complejas se recomiendan una dosis iniciales de 15 mg/kg/día, aumentando la dosis en 5-10 mg/kg cada semana hasta obtener la respuesta clínica adecuada o hasta que aparezcan reacciones adversas. Para la mayoría de los pacientes se consigue el control con dosis por debajo de los 60 mg/kg/día. Existe muy poca información sobre la seguridad y eficacia del ácido valproico cuando se sobrepasan estas dosis de 60 mg/kg/día. Cuando se desea pasar de un tratamiento anticonvulsivante a una monoterapia con ácido valproico, con la primera dosis de este se debe reducir la dosis del anticonvulsivo concomitante en un 25% cada 2 semanas.

Ancianos: aunque se utilizan la dosis de adultos se recomienda comenzar el tratamiento con dosis más bajas e incrementarlas con dosis más pequeñas. Se debe considerar una reducción de la dosis si se produce una pérdida del apetito o una somnolencia excesiva.

Niños de 2 a 9 años: el ácido valproico ha sido administrado en niños de hasta 2 años, pero la información sobre su eficacia y seguridad es escasa. Los niños pequeños, especialmente los que reciben otra medicación

capaz de inducir las enzimas hepáticas, pueden requerir dosis más altas para conseguir un control de las convulsiones. Se recomienda una estrecha vigilancia de estos pacientes.

Niños de < 2 años: estos tienen un riesgo mucho mayor para desarrollar una hepatotoxicidad fatal. No se recomienda el uso del ácido valproico en estos niños.

Tratamiento de la manía asociada a un desorden bipolar:

Adultos: inicialmente 750 mg/día divididos en 2 administraciones aumentando progresivamente la dosis hasta alcanzar la respuesta terapéutica óptima. Algunos estudios clínicos sugieren una dosis de 300 mg/día o 60 mg/kg/día equivalentes a unas concentraciones séricas de 150 µg/mL.

Ancianos: en general, las mismas dosis que los adultos aunque se deben reducir las dosis iniciales y proceder más lentamente al escalado de las dosis. El tratamiento se debe discontinuar o reducirse aparece una excesiva somnolencia o si se reducen las ingestas de alimentos y fluidos.

Adolescentes de < 18 años y niños: no se han establecido la seguridad y eficacia del ácido valproico para esta indicación.

Para la profilaxis de la migraña:

Adultos y adolescentes: inicialmente se recomiendan 250 mg dos veces al día. Aumentar progresivamente hasta un máximo de 500 mg dos veces al día. Dosis superiores a los 1000 mg/día no parecen aumentar la eficacia.

Ancianos: en general las mismas dosis aunque puede ser necesaria una reducción de las dosis iniciales y un escalado más gradual de las mismas. El fármaco se debe discontinuar o las dosis se deben reducir si se observa una excesiva somnolencia o si se observa una reducción en la ingesta de alimentos y fluidos.

Tratamiento de hipo persistente (singultus):

Adultos: se ha utilizado una dosis de 15 mg/kg/día. En los ancianos reducir las dosis iniciales y aumentarlas progresiva y lentamente. Si se observa una reducción de la ingesta de fluidos o de alimentos o se produce una excesiva somnolencia, se deberá discontinuar el fármaco. La dosis final se establecerá en función de la respuesta clínica y de la tolerancia.

Tratamiento de alteraciones graves del comportamiento debidas a demencia:

Ancianos: se recomiendan dosis iniciales de 125 mg/día. Aumentar esta dosis progresivamente en 125 mg/día cada 3-6 días hasta el control de los síntomas o hasta que los niveles plasmáticos del valproato alcancen los valores terapéuticos normales. Las dosis se deben reducir en los pacientes con una ingesta de líquidos y alimentos reducida o en aquellos que muestren una excesiva somnolencia. La dosis final se deberá individualizar de acuerdo con la respuesta clínica y las reacciones adversas.

Tratamiento del trastorno límite de personalidad:

Adultos: se han administrado dosis de 1325 mg/día durante 10 semanas. El valproato surtió un efecto específico sobre la agresión impulsiva y ayudo a controlar la agresión. En pacientes con trastorno límite de personalidad y trastorno bipolar tipo II, el valproato (nivel sérico de 50 a 100 n/ml) mejoro la depresión, la hostilidad y la sensibilidad interpersonal.

CONTRAINDICACIONES

El divalproato de sodio no deberá ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o disfunción hepática significativa. Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga y en pacientes con trastorno conocido del ciclo de la urea.

EFFECTOS ADVERSOS

Las reacciones adversas del ácido valproico son comunes al valproato sódico y al magnésico. Los efectos secundarios más frecuentes sobre el tracto digestivo son las náuseas, los vómitos y la indigestión. En este sentido, las sales sódicas y magnésicas del ácido valproico parecen ser mejor toleradas. Por vía intravenosa, el valproato sódico puede provocar dolor abdominal. No se deben utilizar antiácidos para tratar estos síntomas ya que estas sustancias interfieren con la absorción del fármaco. Estos efectos gastrointestinales del ácido valproico pueden ser minimizados si se administra con la comida. Otros efectos adversos digestivos incluyen dolor abdominal, constipación o diarrea. También se ha comunicado casos de anorexia y de estimulación del apetito. Ocasionalmente puede desarrollarse una sintomatología más grave que puede indicar una hepatotoxicidad o una pancreatitis. En ambos casos, si se confirma el diagnóstico el fármaco debe ser discontinuado. Algunos casos de pancreatitis han sido descritos como hemorrágicos con una rápida progresión hacia la muerte.

La hepatotoxicidad tiene más riesgo de desarrollarse en niños menores de 2 años, en los pacientes tratados con múltiples anticonvulsivantes o en pacientes con historia de insuficiencia hepática u otras complicaciones (p. ej. Enfermedad metabólica, retraso mental, etc.). La hepatotoxicidad se puede manifestar por ictericia, malestar general, debilidad, edema facial, letargia, anorexia y vómitos. Hasta en un 50% de los pacientes tratados con ácido valproico puede desarrollarse una hiperamonemia. En la mayor parte de los casos, suele ser benigna, pero ocasionalmente se han producido letargia y coma.

El ácido valproico puede producir una trombocitopenia o inhibir la fase secundaria de la agregación plaquetaria. Como consecuencia se observa un aumento del tiempo de sangrado, petequias y cardenales. La aparición de moretones o de hemorragias puede obligar a la retirada del fármaco. Se ha comunicado una leucopenia moderada en algunos pocos casos, así como una supresión de la función medular y aparición de una porfiria aguda intermitente.

El ácido valproico es un depresor del sistema nervioso central, produciendo mareos y somnolencia que pueden ser muy acentuados si se administran al mismo tiempo otros anticonvulsivantes. En los ancianos, la somnolencia puede ser tan acentuada que puede obligar a una reducción de la dosis. En los niños pueden ocurrir agitación o depresión. Otros efectos sobre el sistema nervioso central incluyendo alucinaciones, ataxia, cefaleas, nistagmo, diplopía, manchas delante de los ojos, disartria, incoordinación y seudoparkinsonismo.

Después de la administración intravenosa del valproato sódico, las reacciones adversas más frecuentes son mareos, euforia, cefaleas, hiperestesias, somnolencias y tremor. También se han descrito dolor en el lugar de la inyección, disgeusia, dolor torácico y vasodilatación.

Las reacciones dermatológicas pueden ocurrir en pacientes tratados con ácido valproico en monoterapia o asociados a otros anticonvulsivantes. Se han descrito, rash, prurito, fotosensibilidad, eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson. Raras veces se han reportado reacciones anafilácticas.

El ácido valproico parece afectar las funciones reproductoras endocrinas de las mujeres. Se han descrito alteraciones menstruales incluyendo ovarios poliquísticos o elevaciones de la testosterona en el suero, acompañados de obesidad e hirsutismo. Otras alteraciones endocrinas incluyen aumento del tamaño de las mamas, galactorrea e hinchazón de la glándula parótida.

El ácido valproico puede producir hiperglucemia y afectar la función tiroidea.

INTERACCIONES

El uso concomitante de alcohol o de otros fármacos que deprimen el sistema nervioso central puede ocasionar efectos aditivos. Algunos de estos fármacos son el haloperidol, loxapina, maprotilina, fenotiazinas, tioxantenos y los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs). Los antidepresivos tricíclicos, cuando se utilizan conjuntamente con el ácido valproico pueden producir una depresión del sistema nervioso central y rebajar el umbral convulsivo. Pero, adicionalmente se produce una interacción de tipo farmacocinético al reducir el ácido valproico el aclaramiento de la amitriptilina. Aunque son varias las comunicaciones que han señalado un aumento de los valores plasmáticos de la amitriptilina cuando esta se administró a pacientes estabilizados con ácido valproico, raras veces se han apreciado síntomas de una mayor toxicidad. En cualquier caso, si se administran antidepresivos tricíclicos a pacientes tratados con ácido valproico, se recomiendan dosis menores y la monitorización de los niveles plasmáticos de los mismos.

El ácido valproico reduce el metabolismo del fenobarbital y, por lo tanto su aclaramiento plasmático. En un estudio se observó que las concentraciones plasmáticas del fenobarbital aumentaban un 51% en los adultos y un 112% en los niños, por lo que se deberá tener en cuenta la edad del paciente a la hora de administrar ambos fármacos. Por otra parte, el uso de ambos fármacos produce efectos depresores aditivos sobre el sistema nervioso central. Lo mismo ocurre con la primidona, ya que este fármaco es metabolizado a fenobarbital.

La colestiramina puede reducir la absorción oral del ácido valproico en un 15% aunque la variabilidad interindividual es muy grande. Se recomienda que el ácido valproico se administre al menos 2 horas antes o 6 horas después de la colestiramina. El ácido valproico puede inhibir la agregación plaquetaria y, en consecuencia se debe administrar con precaución en los pacientes anticoagulados o trata tos con fármacos trombolíticos. También se debe administrar con precaución la aspirina y los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINES).

El ácido valproico y la lamotrigina experimentan interacciones farmacocinéticas. La lamotrigina reduce las concentraciones plasmáticas del ácido valproico en un 25% y, por el contrario el ácido valproico aumenta las

concentraciones séricas de lamotrigina al reducir su aclaramiento. La carbamazepina induce las enzimas microsomales hepáticas y puede aumentar el aclaramiento del ácido valproico, disminuyendo sus concentraciones séricas. A su vez, el ácido valproico puede inhibir el metabolismo del metabolito activo de la carbamazepina. Se recomienda vigilar los niveles plasmáticos de ambos fármacos si se administra concomitantemente. También se ha confirmado una interacción entre el ácido valproico y el metabolito activo de la oxcarbazina. El ácido valproico ocasiona una reducción del 18% sobre los niveles plasmáticos de este metabolito. De igual forma, la administración concomitante de ácido valproico y fenitoína se deberá llevar a cabo con cuidado. El ácido valproico puede desplazar la fenitoína de las proteínas plasmáticas a las que va unida y, adicionalmente, inhibir su metabolismo. Como consecuencia pueden aumentar los efectos tóxicos de la fenitoína. Por su parte, la fenitoína acelera el metabolismo de ácido valproico, reduciendo su eficacia terapéutica. Debido a la complejidad de esta interacción, al sumarse efectos farmacodinámicos y farmacocinéticos se recomienda una estrecha vigilancia de los pacientes por si ocurriera una pérdida del control sobre las convulsiones.

Aunque se ha informado de que el uso concomitante del ácido valproico y del clonazepam produce un estado de ausencias, la asociación de estos fármacos ha sido utilizada con éxito en el tratamiento de convulsiones refractarias a otros tratamientos. Sin embargo, esta asociación solo se debe utilizar en casos extremos. El ácido valproico ejerce unos efectos impredecibles sobre la etosuximida, debiéndose monitorizar las concentraciones de esta última si se asocian ambas medicaciones. El felbamato interfiere con el metabolismo de ácido valproico, aumentando sus concentraciones plasmáticas pero de un modo variable. Se recomienda tomar precauciones si se administran ambos fármacos al mismo tiempo.

Los antiácidos a base hidróxidos de magnesio y aluminio aumentan el área bajo la curva (AUC) del ácido valproico en un 12%. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

La mefloquina reduce las concentraciones plasmáticas del ácido valproico y puede disminuir su eficacia clínica, con pérdida del control anticonvulsivante.

La isoniazida puede inhibir el metabolismo del ácido valproico. Se han descrito varios casos de hepatotoxicidad por el aumento de los niveles plasmáticos de valproato al añadir isoniazida a pacientes previamente estabilizados. La rifampina es un inductor enzimático que acelera el metabolismo del ácido valproico. Pueden ser necesarios reajustes de la dosis de este si se administran ambos fármacos. El ácido valproico desplaza al diazepam de la albúmina y, al mismo tiempo, inhibe su metabolismo. En un estudio en voluntarios, se comprobó que la administración de 1500 mg de ácido valproico con 10 mg de diazepam aumentó en un 90% la fracción libre de diazepam en plasma, así como el volumen de distribución y el aclaramiento de la benzodiacepina. El aclaramiento del antiretroviral zidovudina (100 mg cada 8 horas) se redujo en el 38% después de la administración de ácido valproico. La farmacocinética de este último no fue afectada.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

El ácido valproico se clasifica dentro de la categoría D de riesgo en el embarazo. No se ha establecido la seguridad de este fármaco durante el embarazo y su uso ha sido asociado a malformaciones fetales. Sin embargo, si una paciente epiléptica se encuentra bajo tratamiento con ácido valproico al quedarse embarazada, este fármaco no debe discontinuarse ya que las convulsiones que pueden ocurrir representan un riesgo mayor para la madre y el feto que mantener el tratamiento. El ácido valproico se elimina en la leche materna, estando desaconsejado durante la lactancia. Los pacientes mayores son más susceptibles a mostrar una concentración plasmática de ácido valproico, por lo que se deben considerar reducciones en la dosis. Algunos estudios "in vitro" sugieren que el ácido valproico estimula la replicación de algunos virus (p.ej. el HIV o el citomegalovirus). Aunque se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos, si el ácido valproico se administra a pacientes infectados de SIDA, se recomienda practicar frecuentes determinaciones de la carga viral.

MEDIDAS ADOPTADAS EN CASO DE INTOXICACIÓN

En caso de sobredosificación acudir al centro médico más cercano.

La sobredosis de valproato puede producir somnolencia, bloqueo cardíaco y coma profundo. Se han comunicado casos fatales; sin embargo, hubo pacientes que se recuperaron de niveles de valproato de hasta 2120 mcg/mL. En los casos de sobredosificación, la fracción de droga no unida a la proteína es alta y la

hemodiálisis o la hemodiálisis en tándem junto con hemoperfusión pueden eliminar gran parte de la droga. El beneficio del lavado gástrico o la emesis varían según el tiempo transcurrido desde la ingestión del fármaco. Se deberá aplicar medidas generales de apoyo prestando particular atención al mantenimiento de una adecuada diuresis. La naloxona puede revertir los efectos depresores de la sobredosis de valproato sobre el SNC. Debido a que la naloxona teóricamente también podría revertir los efectos antiepilépticos del valproato, deberá emplearse con precaución en pacientes con epilepsia.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al centro médico más cercano.

PRESENTACIÓN

VALPROLAM® 500: se presenta en caja conteniendo 30 comprimidos.

CONSERVACIÓN

Protéjase de la luz. Conservar a temperatura ambiente entre 15°C- 30°C. Protegido de la humedad.

LEYENDA DE PROTECCIÓN

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños. Venta bajo receta médica.

FABRICANTE

Laboratorios de Aplicaciones Médicas, S.A. Santo Domingo, República Dominicana.

