FRENTE

Depakene®
Jarabe

Ácido Valproico 250mg / 5mL

Depakene jarabe - Lista Nº 5682 - Cada 100 mL contienen: Ácido Valproico 5 g; metilparaben, 0,100 g; propilparaben, 0,020 g; azúcar, 60,000 g; vainillina, 0,010 g; Colorante rojo FD&C Nº 40 0,008 g; sabor artificial a cerezas, 0,030 g; glicerina, 15,000 g; sorbitol, 15,000 g; agua destilada c.s.p.

CLASIFICACIÓN TERAPEUTICA
Anticonvulsivante.

INDICACIONES
El Ácido Valproico está indicado como tratamiento único y combinado en pacientes con crisis parciales complejas que ocurran aisladas o asociadas con otro tipo de crisis. El Ácido Valproico está indicado como tratamiento único o combinado en el tratamiento de las crisis de ausencia simples y complejas, y como adyuvante en pacientes con crisis múltiples que incluyan crisis de ausencia. La ausencia simple se define como una muy breve obnubilación del sensorio o pérdida de consciencia, acompañada de signos generalizados sin otros signos clínicos detectables. Se emplea el término de ausencia compleja cuando también se encuentran presentes otros signos. Ver Advertencias para consideraciones referentes a casos fatales de disfunción hepática.

FARMACOLOGIA CLINICA
Mecanismo de Acción y Farmacodinamia: El Ácido Valproico se disocia en ión Ácido Valproico en el tracto intestinal. El mecanismo por el cual el Ácido Valproico ejerce sus efectos antiepilépticos no ha sido establecido. Se ha sugerido que los efectos inhibidores pueden resultar del aumento de niveles de ácido gamma aminobutírico (GABA).

Farmacocinética
Absorción/Biodisponibilidad: Dosis orales equivalentes de productos conteniendo Ácido Valproico (Valcote) y cápsulas conteniendo Ácido Valproico (Depakene) administran sistémicamente cantidades equivalentes de ión Ácido Valproico. Si bien el índice de absorción del ión Ácido Valproico puede variar según la formulación administrada (líquidos, píldoras, o Sprinkle), las condiciones de uso (por ejemplo, en ayunas o postprandial) y el método de administración (por ejemplo, sea que el contenido de la cápsula se espolvoree sobre la comida o se ingiera intacta), estas diferencias serán de escasa importancia clínica bajo las condiciones de estado de equilibrio, especialmente en el caso de uso crónico para el tratamiento de la epilepsia. Sin embargo, al iniciar el tratamiento, es posible que existan diferencias importantes en la T_{max} y C_{max} entre los diferentes fármacos que contienen Ácido Valproico. Por ejemplo, en estudios de dosis única, el efecto de la alimentación influye más sobre el índice de absorción del comprimido (aumento en la T_{max} de 4 a 8 horas) que sobre el de las cápsulas (aumento en la T_{max} de 0,5 a 4 horas). Mientras el índice de absorción puede variar de tracto gastrointestinal y la fluctuación en las concentraciones plasmáticas de Ácido Valproico varían según el régimen posológico y la formulación, es poco probable que se vea afectada la eficacia del Ácido Valproico como anticonvulsivante cuando se le emplea en forma crónica. La experiencia con las regímenes posológicos de 1 a 4 tomas diarias y los estudios en modelos de epilepsia en primates en los que se utilizó un ritmo de infusión constante, indican que la biodisponibilidad sistémica diaria total (grado de absorción) es el principal determinante del control de las convulsiones, y que la fluctuación de las concentraciones plasmáticas de Ácido Valproico a menos que sea extrema, es de importancia secundaria. Los estudios en humanos demuestran que el pico máximo de las concentraciones plasmáticas de Ácido Valproico se alcanza en forma consistente después de haber transcurrido 4 horas de ingerida la droga.
La coadministración de productos orales conteniendo Ácido Valproico con las comidas y el reemplazo entre las formulaciones de Ácido Valproico y Ácido Valproico no deberá producir cambios clínicos en el índice de absorción en pacientes bajo régimen de Posología - Forma de Administración). Sin embargo, cualquier variación en la posología o el agregado o interrupción de medicaciones concomitantes normalmente deberán ser acompañados por un estrecho monitoreo del estado clínico y de las concentraciones plasmáticas de Ácido Valproico.
Distribución: Unión a las proteínas: La unión del Ácido Valproico a las proteínas plasmáticas depende de la concentración, y la fracción libre aumenta desde alrededor del 10% a 20% cuando la droga alcanza niveles de 40 mg/mL. La unión del Ácido Valproico a las proteínas se ve reducida en los ancianos, en pacientes con hepatopatías crónicas, pacientes con insuficiencia renal en estado de uremia, en ancianos sanos, en niños recién nacidos, y en pacientes de edad avanzada. El Ácido Valproico puede desplazar a ciertas drogas que se unen a las proteínas (por ejemplo, Fenitoína, Carbamazepina, Warfarina y Tolbutamida) (Ver Interacciones Medicamentosas). Distribución en el SNC: Las concentraciones de Ácido Valproico en el líquido cefalorraquídeo se aproximan a las concentraciones libres en el plasma (alrededor del 10% de la concentración total).
Transferencia Placentaria
Ácido Valproico cruza la barrera placentaria en especies animales y en humanos.
- En especies animales, Ácido Valproico cruza la placenta en un grado similar a los humanos.
- En los humanos, varias publicaciones evaluaron la concentración del Ácido Valproico en el cordón umbilical de los neonatos al momento del parto. La concentración sérica de Ácido Valproico en el cordón umbilical, que representa la de los fetos, fue similar o levemente superior a la de las madres. *Metabolismo:* El Ácido Valproico es metabolizado casi en su totalidad por hígado. En los pacientes adultos que reciben monoterapia, el 30-50% de la dosis administrada aparece en la orina como conjugado glucurónico. La vía metabólica principal es la beta-oxidación en las mitocondrias, lo que generalmente representa más del 40% de la dosis. Normalmente, menos del 15-20% de la dosis es eliminada por otros mecanismos oxidativos. Menos del 3% de una dosis administrada es excretada inalterada en la orina. La relación entre la concentración hepática del Ácido Valproico y su linaje, la concentración no aumenta en forma proporcional a la dosis, sino que aumenta en menor grado debido a la saturación de los sitios de unión a las proteínas plasmáticas en dosis altas.
Eliminación: El clearance plasmático medio y volumen de distribución del Ácido Valproico total son de 0,56 l/h/1.73 m^2 y de 11 litros/1.73 m^2, respectivamente. El clearance plasmático medio y el volumen de distribución del Ácido Valproico libre son de 4,6 l/h/1.73 m^2 y de 92 l/1.73 m^2. La vida media terminal promedio del Ácido Valproico como monoterapia en adultos sanos varía entre 9-16 horas después de la ingesta de una dosis única. Los estimados citados se aplican principalmente a pacientes que no reciben drogas que afectan los sistemas enzimáticos del metabolismo hepático. Por ejemplo, los pacientes que reciben tratamiento con Fenitoína y Fenobarbital eliminan el Ácido Valproico a un ritmo más rápido. El clearance del Ácido Valproico más rápidamente. Debido a estos cambios en el clearance del Ácido Valproico, se deberá intensificar el monitoreo de las concentraciones antiepilépticas cuando se agregan o retiran fármacos antiepilépticos concomitantes.
Población Especial:
Neonatos: Dentro de los primeros dos meses de vida, los niños presentan una capacidad marcadamente disminuida para eliminar el Ácido Valproico en comparación con los niños mayores y los adultos. Esto se debe al menor clearance quizás por el transporte deteriorado del sistema de glucuronilintraferasas y otros sistemas enzimáticos comprometidos en la eliminación del Ácido Valproico y al mayor volumen de distribución (en parte por la unión diminuida a las proteínas plasmáticas). Por ejemplo, en un estudio, la vida media en los niños de menos de 10 días de vida oscila entre 10 y 67 horas en comparación con un rango de 7 a 13 horas en niños mayores de 2 meses.
Niños: Los pacientes pediátricos (por ejemplo, entre 3 meses y 10 años) poseen un 50% más de clearance, expresado por peso (es decir, $mL/min/kg$), que los adultos. Los niños mayores de 10 años presentan parámetros farmacocinéticos similares a los de los adultos.
Ancianos: La capacidad de los pacientes ancianos rango etario: 68 a 89 años) para eliminar el Ácido Valproico ha demostrado ser reducida en comparación con la de los adultos (edades entre 22 y 26 años). El clearance estimado está reducido en un 39%, la fracción libre de Ácido Valproico está aumentada en un 44%. Por consiguiente, se deberá reducir la dosificación inicial en los ancianos (Ver Posología - Forma de Administración).
Sexo: No existen diferencias en el clearance de la fracción libre, ajustado según el área de superficie corporal, entre hombres y mujeres (4,8 ± 0,7 y 4,7 ± 0,07 l/h por 1.73 m^2, respectivamente).

Raza: Los efectos de la raza sobre la cinética del Ácido Valproico no han sido estudiados.
Hepatopatía (Ver Contraindicaciones y Advertencias): La enfermedad hepática altera la capacidad para eliminar al Ácido Valproico. También está asociada con menores concentraciones de albúmina y mayores fracciones libres (aumento de 2 a 2,6 veces) de Ácido Valproico. Por consiguiente, el monitoreo de las concentraciones totales puede ser engañoso ya que las concentraciones libres pueden ser mayor que lo esperado en pacientes con hepatopatía, mientras que las concentraciones totales pueden parecer normales.
Nefropatías: Se ha informado de una ligera reducción (27%) en el clearance de Ácido Valproico libre en pacientes con insuficiencia renal (clearance de creatinina < 10 ml/min); sin embargo, la hemodiálisis generalmente reduce las concentraciones de Ácido Valproico en alrededor del 20%. Por lo tanto, no será necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. En estos pacientes, la unión a las proteínas se ve considerablemente reducida, por lo que el monitoreo de las concentraciones totales puede llevar a conclusiones erróneas.
Niveles Plasmáticos y Efecto Clínico: La relación entre concentración plasmática y respuesta clínica no está bien documentada. Un factor contribuyente es la unión dependiente del Ácido Valproico a las proteínas, lo que afecta el clearance de la droga. Por lo tanto, el monitoreo de la concentración sérica total de Ácido Valproico no constituye un índice confiable de los tipos bioactivos de Ácido Valproico. Por ejemplo, debido a que la unión del Ácido Valproico a las proteínas plasmáticas depende de la dosis, la fracción libre aumenta de aproximadamente 10% a 40 mg/mL hasta 18,5% a 130 mg/mL. En los ancianos, en los pacientes hiperbilirrúbicos y en aquellos con enfermedad hepática y renal, las fracciones libres son más elevadas de lo previsto.
Epilepsia: Comúnmente, se considera que el rango terapéutico en la epilepsia es de 50 a 100 mg/mL de Ácido Valproico total, a pesar de que algunos pacientes pueden ser controlados con concentraciones plasmáticas menores o mayores.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION
Ácido Valproico debe iniciarse y supervisarse preferiblemente por un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia y no debe usarse en niños, mujeres y mujeres en edad fértil a menos que otros tratamientos sean ineficaces o no toleados.
Ácido Valproico debe prescribirse en forma de monoterapia o como adyuvante del tratamiento de primera elección en la sección de contraindicaciones y advertencias.
General: El Ácido Valproico no está indicado como monoterapia y como terapia adyuvante en las convulsiones parciales complejas (CPC) en adultos y niños mayores de 10 años, y en crisis de ausencia simples y complejas en adultos y adolescentes. Como la dosificación del Ácido Valproico es titulada en forma creciente, las concentraciones de Clonazepam, Diazepam, Etosuximida, Lamotrigina, Tolbutamida, Fenobarbital, Carbamazepina y Fenitoína pueden verse alteradas (Ver Interacciones Medicamentosas).
Crisis parciales complejas (CPC): para adultos y niños de 10 o más años.
Monoterapia (terapia inicial): El Ácido Valproico no ha sido estudiado sistemáticamente como terapia inicial. Los pacientes iniciarán el tratamiento con dosis de 15 mg/kg/día. La dosis puede aumentar a 30 mg/kg/día en una semana hasta alcanzar la respuesta clínica óptima. Comúnmente esta respuesta es alcanzada a dosis diarias por debajo de 60 mg/kg/día. Si una respuesta clínica satisfactoria no fuese alcanzada, después de haber alcanzado la dosis máxima recomendada se debe determinar si éstos están dentro del rango terapéutico usualmente aceptado (50 a 100 mcg/mL). No se pueden realizar recomendaciones referentes a la seguridad del uso de Ácido Valproico a dosis por encima de 60 mg/kg/día. La probabilidad de trombocitopenia aumenta significativamente a concentraciones totales mínimas de Ácido Valproico por encima de 110 mcg/mL en mujeres, 135 mcg/mL en hombres y 175 mcg/mL en niños. Los pacientes que reciben dosis altas de Ácido Valproico deben ser monitoreados cuidadosamente por si una mayor incidencia de reacciones adversas.
Terapia adyuvante: Los pacientes deben iniciar el tratamiento con dosis de 10-15 mg/kg/día. La dosis deberá ser aumentada de 5 a 10 mg/kg/semana para alcanzar la respuesta clínica óptima. Habitualmente esta respuesta se alcanza con dosis diarias por debajo de 60 mg/kg/día. Si la respuesta no fuese alcanzada deberá medirse los niveles plasmáticos para determinar si están dentro del rango terapéutico usualmente aceptado (50- 100 mcg/mL). No se pueden realizar recomendaciones con respecto a la seguridad de Ácido Valproico con dosis por encima de 60 mg/kg/día. La dosificación de las drogas antiepilépticas concomitantes pueden ser reducidas habitualmente en aproximadamente el 25% cada 2 semanas. Esta reducción puede iniciarse en el momento del tratamiento con Ácido Valproico o puede ser diferida por 1 o 2 semanas si existiera algún temor a la aparición de convulsiones con esta reducción. La velocidad y duración de la suspensión de las drogas antiepilépticas concomitantes puede ser muy variable y no presenta problemas en el mantenimiento de la protección anticonvulsivante durante este período.
Tratamiento adyuvante: El Ácido Valproico puede ser agregado al régimen del paciente a una dosis de 10 a 15 mg/kg/día. La dosificación puede ser aumentada de 5 a 10 mg/kg/semana hasta alcanzar una respuesta clínica óptima. Habitualmente esta respuesta es alcanzada a dosis diarias por debajo de 60 mg/kg/día; si la respuesta no fuese alcanzada deberá medirse los niveles plasmáticos para determinar si están dentro del rango terapéutico aceptado (50- 100 mcg/mL). No se pueden realizar recomendaciones con respecto a la seguridad de Ácido Valproico con dosis por encima de 60 mg/kg/día. Si la respuesta no fuese alcanzada después de haber alcanzado la dosis máxima recomendada se debe determinar si éstos están dentro del rango terapéutico usualmente aceptado (50 a 100 mcg/mL). No se pueden realizar recomendaciones referentes a la seguridad del uso de Ácido Valproico a dosis por encima de 60 mg/kg/día. La dosificación de las drogas antiepilépticas concomitantes pueden ser reducidas habitualmente en aproximadamente el 25% cada 2 semanas. Esta reducción puede iniciarse en el momento del tratamiento con Ácido Valproico o puede ser diferida por 1 o 2 semanas si existiera algún temor a la aparición de convulsiones con esta reducción. La velocidad y duración de la suspensión de las drogas antiepilépticas concomitantes puede ser muy variable y no presenta problemas en el mantenimiento de la protección anticonvulsivante durante este período.
Crisis de ausencia: 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 las crisis sean controladas o los efectos colaterales desarrollen pronto. La dosificación máxima recomendada es de 60 mg/kg/día. La dosis diaria total excedente de 60 mg/kg/día no deberá administrarse en dosis divididas. No se ha establecido una buena correlación entre dosis diaria, concentración y efecto terapéutico. Sin embargo, las concentraciones séricas terapéuticas de Ácido Valproico para la mayoría de los pacientes epilépticos oscilará entre 50 y 100 mcg/mL. Algunos pacientes pueden ser controlados con concentraciones séricas menores o mayores a las mencionadas (Ver Farmacología Clínica). Debido a que la dosificación de Ácido Valproico tiende a ser titulada en forma creciente, las concentraciones sangíneas de Fenobarbital y/o Fenitoína pueden verse afectadas (Ver Precauciones). Las medicaciones antiepilépticas no deberán suspenderse en forma abrupta en pacientes que reciben la droga para prevenir crisis mayores debido a la fuerte posibilidad de precipitar un estado de mal epiléptico con la consiguiente hipoxia y riesgo de muerte (Ver Advertencias).

Guía para la dosis inicial de Ácido Valproico (15 mg/kg/día)		Número de medidas de 5mL de Jarabe		
Peso (kg)	Dosis diaria total (mg)	Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3
10-24.9	250	0	0	1
25-37.9	500	0	1	1
38-49.9	750	1	1	1
40-59.9	750	1	1	1
60-74.9	1000	1	1	2
75-89.9	1250	2	1	2

En niños, mujeres adolescentes, mujeres embarazadas y con potencial de preñez, el Ácido Valproico deberá ser iniciado y supervisado por un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia. El tratamiento sólo debe iniciarse si otros tratamientos no son efectivos o no son toleados y el beneficio es mayor que el riesgo debe ser reconsiderado cuidadosamente en las revisiones regulares de tratamiento.

Recomendaciones Posológicas Generales
Posología en pacientes geriátricos – Debido a una disminución en el clearance de la fracción libre de Ácido Valproico y a una posible mayor susceptibilidad a la sonmolencia en los ancianos, deberá reducirse la dosis inicial en estos pacientes. La dosificación deberá ir aumentándose más paulatinamente, con monitoreo cercano del nivel de sonmolencia y/o de la ingesta nutricional e hídrica, dificultad para alimentarse, deshidratación, sonmolencia y de otros episodios adversos. Se deberá considerar la reducción de la dosis o la suspensión de Ácido Valproico en pacientes con deterioro deficiente ingesta hídrica o alimentaria y en pacientes con excesiva somnolencia (Ver Posología - Forma de Administración).
Farmacodinamia: La frecuencia de episodios adversos (particularmente crismas hepáticas elevadas y trombocitopenia [Ver Precauciones] puede ser dosis-dependiente. Por lo tanto, se deberá evaluar el beneficio de un mayor efecto terapéutico con dosis más elevadas frente a la posibilidad de una mayor incidencia de efectos adversos.
Hiperamonemia: La hiperamonemia se ha reportado en asociación con la terapia con Ácido Valproico y puede presentarse aún con tests de función hepática normales. En pacientes que desarrollen letargia y vómitos inexplicados o cambios en el estado mental, deberá considerarse la encefalopatía hiperamonémica por lo que deberán medirse los niveles de amonio. Asimismo, deberá considerarse la hiperamonemia en pacientes con hipotermia (ver Precauciones
– Hipotermia). Si el amonio estuviera aumentado se deberá discontinuar el tratamiento con Ácido Valproico. Deberán iniciarse intervenciones apropiadas para el tratamiento de la hiperamonemia y estas pacientes deberán someterse a una investigación para trastornos subyacentes del ciclo de la urea (Ver Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones
-Trastornos del ciclo de la urea)
Episodios adversos dosis-dependiente – La incidencia de episodios adversos (particularmente elevación de las enzimas hepáticas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. La probabilidad de trombocitopenia aumenta significativamente con concentraciones totales de Ácido Valproico >110 mcg/mL en mujeres o >135 mcg/mL en hombres (Ver Precauciones). Se deberá evaluar el beneficio del mayor efecto terapéutico con dosis más altas frente a la posibilidad de una mayor incidencia de reacciones adversas.
Intoxicación gastrointestinal – Los pacientes que sufren de irritación GI podrán beneficiarse con la administración de la medicación con las comidas o aumentando la dosis lentamente a partir de un nivel inicial bajo.

Posología en pacientes con administración concomitante de Rufinamida - Pacientes estabilizados con Rufinamida previamente a la administración de Ácido Valproico, deben iniciar el tratamiento a dosis bajas y titular hasta una dosis clínica efectiva (Ver Interacciones Medicamentosas).
Depakene no será administrado a pacientes con enfermedad o disfunción hepática significativa. Depakene está contraindicado en pacientes con conocidos trastornos del ciclo de la urea (Ver Advertencias). Depakene está contraindicado en pacientes que tienen enfermedades mitocondriales causadas por mutaciones en el ADN de la polimerasa gamma (POLG) (por ejemplo, Síndrome de Alpers – Huttenlocher) en niños menores de dos años de edad en los que se sospecha que tienen un trastorno relacionado con la POLG. (Ver ADVERTENCIAS - Hepatotoxicidad).
Depakene está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad a la droga. Depakene está contraindicado en pacientes con porfiria.
Tratamiento de la epilepsia
• durante el embarazo a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado (ver secciones advertencias y precauciones y embarazo, fertilidad y lactancia).
• en mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las medidas para la prevención del embarazo mencionadas en las secciones de advertencias y precauciones, fertilidad y lactancia.
Tratamiento de la manía y profilaxis de los ataques de migraña
• durante el embarazo (ver secciones de advertencias y precauciones y embarazo, fertilidad y lactancia).
• en mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las medidas para la prevención del embarazo mencionadas a continuación y en las secciones de contraindicaciones y embarazo, fertilidad y lactancia.
Tratamiento de la demencia
• Las circunstancias individuales deben evaluarse en cada caso, involucrando al paciente en la discusión, a garantizar su compromiso, discutir opciones terapéuticas y garantizar su comprensión de los riesgos y las medidas necesarias para minimizar los riesgos.
• el potencial de embarazo se evalúa para todas las pacientes femeninas.
• la paciente ha entendido y reconocido los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos a Ácido Valproico/Ácido Valproico de sodio/ácido valproico en el útero.
• la paciente comprende la necesidad de someterse a pruebas de embarazo antes del inicio del tratamiento y durante el tratamiento, según sea necesario.
• la paciente recibe asesoramiento sobre anticoncepción y que el paciente es capaz de cumplir con la anticoncepción requerida.

Deberá considerarse la reducción de la dosis o la suspensión de Ácido Valproico en pacientes con ingesta deficiente de líquidos o alimentos y en pacientes con excesiva somnolencia. La dosis terapéutica definitiva deberá alcanzarse en base a la respuesta clínica y tolerancia del paciente (Ver Advertencias).
Episodios adversos dosis-dependiente – La incidencia de episodios adversos (particularmente elevación de las enzimas hepáticas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. La probabilidad de trombocitopenia aumenta significativamente con concentraciones totales de Ácido Valproico >110 mcg/mL en mujeres o >135 mcg/mL en hombres (Ver Precauciones). Se deberá evaluar el beneficio del mayor efecto terapéutico con dosis más altas frente a la posibilidad de una mayor incidencia de reacciones adversas.
Intoxicación gastrointestinal – Los pacientes que sufren de irritación GI podrán beneficiarse con la administración de la medicación con las comidas o aumentando la dosis lentamente a partir de un nivel inicial bajo.

Posología en pacientes con administración concomitante de Rufinamida - Pacientes estabilizados con Rufinamida previamente a la administración de Ácido Valproico, deben iniciar el tratamiento a dosis bajas y titular hasta una dosis clínica efectiva (Ver Interacciones Medicamentosas).
Depakene no será administrado a pacientes con enfermedad o disfunción hepática significativa. Depakene está contraindicado en pacientes con conocidos trastornos del ciclo de la urea (Ver Advertencias). Depakene está contraindicado en pacientes que tienen enfermedades mitocondriales causadas por mutaciones en el ADN de la polimerasa gamma (POLG) (por ejemplo, Síndrome de Alpers – Huttenlocher) en niños menores de dos años de edad en los que se sospecha que tienen un trastorno relacionado con la POLG. (Ver ADVERTENCIAS - Hepatotoxicidad).
Depakene está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad a la droga. Depakene está contraindicado en pacientes con porfiria.
Tratamiento de la epilepsia
• durante el embarazo a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado (ver secciones advertencias y precauciones y embarazo, fertilidad y lactancia).
• en mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las medidas para la prevención del embarazo mencionadas en las secciones de advertencias y precauciones, fertilidad y lactancia.
Tratamiento de la manía y profilaxis de los ataques de migraña
• durante el embarazo (ver secciones de advertencias y precauciones y embarazo, fertilidad y lactancia).
• en mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las medidas para la prevención del embarazo mencionadas a continuación y en las secciones de contraindicaciones y embarazo, fertilidad y lactancia.
Tratamiento de la demencia
• Las circunstancias individuales deben evaluarse en cada caso, involucrando al paciente en la discusión, a garantizar su compromiso, discutir opciones terapéuticas y garantizar su comprensión de los riesgos y las medidas necesarias para minimizar los riesgos.
• el potencial de embarazo se evalúa para todas las pacientes femeninas.
• la paciente ha entendido y reconocido los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos a Ácido Valproico/Ácido Valproico de sodio/ácido valproico en el útero.
• la paciente comprende la necesidad de someterse a pruebas de embarazo antes del inicio del tratamiento y durante el tratamiento, según sea necesario.
• la paciente recibe asesoramiento sobre anticoncepción y que el paciente es capaz de cumplir con la anticoncepción requerida.
Para niñas, adolescentes, mujeres en edad fértil y mujeres embarazadas, el Ácido Valproico/Ácido Valproico de sodio/ácido valproico debe ser iniciado y supervisado por un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia. El tratamiento con Ácido Valproico/Ácido Valproico de sodio/ácido valproico debe iniciarse si otros tratamientos no son efectivos o no son toleados y el beneficio es mayor que el riesgo. Los riesgos en niñas, adolescentes, mujeres en edad fértil y mujeres embarazadas deben ser reconsiderados cuidadosamente en las revisiones regulares de tratamiento.
Niños prematuros
El médico tratante debe asegurarse de que los padres/cuidadores de niños prematuros comprendan la necesidad de contactar al especialista una vez que la niña use Ácido Valproico/Ácido Valproico de sodio/ácido valproico en cualquier cantidad y que reciban información sobre los síntomas de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos al Ácido Valproico/Ácido Valproico de sodio/ácido valproico en el útero.
En pacientes que experimentan la menarca, el especialista en la prescripción debe volver a evaluar la necesidad del tratamiento con Ácido Valproico/Ácido Valproico de sodio/ácido valproico cuando la niña experimente la menarca. Si el Ácido Valproico/Ácido Valproico de sodio/ácido valproico es el único tratamiento adecuado, es necesario usar un método de anticoncepción eficaz y discutir todas las medidas necesarias para minimizar los riesgos de malformaciones congénitas, precauciones y advertencias y embarazo, fertilidad y lactancia. El especialista debe hacer todos los esfuerzos posibles para cambiar a las niñas a una alternativa tratamiento antes de que alcancen el potencial de tener hijos.
El embarazo debe excluirse antes del inicio del tratamiento con Ácido Valproico
Anticoncepción
Las mujeres en edad fértil a las que se les receta Ácido Valproico/Ácido Valproico de sodio/Ácido valproico deben usar un método anticonceptivo eficaz. Los anticonceptivos hormonales pueden ser afectados por el tratamiento con Ácido Valproico/Ácido valproico. Estos pacientes deben recibir información completa sobre la prevención del embarazo y deben ser referidos para recibir consejos anticonceptivos si no están usando anticonceptivos efectivos. Al menos un método anticonceptivo efectivo (preferiblemente un método independiente del usuario, como un dispositivo intrauterino o implante) o se deben usar dos formas complementarias de anticoncepción que incluyan un método de barrera. Las circunstancias individuales deben ser evaluadas en cada caso, al elegir el método anticonceptivo que involucra al paciente en la discusión, para garantizar su compromiso y cumplimiento de las medidas elegidas. Incluso si tiene amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre anticoncepción efectiva.
Revisiones anuales de tratamiento preferiblemente por un especialista
El médico tratante debe asegurarse de que el paciente haya entendido y reconocido los riesgos de la enfermedad congénita, malformaciones y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos al Ácido Valproico/Ácido Valproico de sodio/Ácido valproico en el útero.
Contraindicaciones
Conducta o ideas suicidas – Se ha reportado un incremento del riesgo de conducta o pensamientos de suicidio en pacientes tratados con antiepilépticos para cualquier indicación. Los pacientes que reciben cualquier droga antiepiléptica deben ser monitoreados por si aparecen signos de conducta suicida y en la primera semana después de iniciado el tratamiento y continuar durante el período de tratamiento evaluado. El riesgo relativo de conducta suicida aumenta 2,5 veces en los pacientes que reciben drogas antiepilépticas en comparación con los pacientes que reciben placebo. Los síntomas y trastornos, pero las diferencias en el riesgo absoluto fueron similares en las indicaciones para epilepsia y psiquiátricas. Los pacientes tratados con antiepilépticos para algunas de las indicaciones deben ser monitoreados por posible aparición o agravamiento de la depresión, conducta o pensamientos suicidas y/o cambios inusuales en el estado de ánimo o comportamiento. El médico que está considerando prescribir Ácido Valproico/Ácido Valproico de sodio/Ácido valproico para otro antiepiléptico deberá evaluar el riesgo de conducta o pensamientos suicidas frente al riesgo de la enfermedad sin tratar. La epilepsia y otras enfermedades graves están asociadas con un riesgo morbido significativo de muerte por suicidio y deben considerarse en el contexto de conducta o pensamientos suicidas. En caso de aparición de conductas o pensamientos suicidas durante el tratamiento, el médico deberá considerar si la aparición de estos síntomas en un determinado paciente para cada enfermedad tratada está siendo tratada. Se deberá informar a los pacientes, cuidadores y familiares que los antiepilépticos aumentan el riesgo de conducta y pensamientos suicidas y advertirles de la necesidad de estar alertas ante la aparición o agravamiento de los signos y síntomas de depresión, cambios inusuales en el estado de ánimo o comportamiento, o aparición de conductas o pensamientos suicidas, y de informar inmediatamente a los médicos por conductas o pensamientos suicidas o daño inminente a los mismos. Los comportamientos que generan preocupación deben ser informados inmediatamente.
Antibacterianos, Los antibacterianos carbapenémicos (Ertapenem, Imipenem, Meropenem) pueden reducir las concentraciones séricas del Ácido Valproico a niveles subterapéuticos, y en consecuencia producir pérdida del control de las convulsiones. Se recomienda controlar frecuentemente las concentraciones séricas de Ácido Valproico después del inicio del tratamiento con Carbapenem. Deben considerarse otros antibacterianos o otras clases de antibacterianos en pacientes que reciben Ácido Valproico que decienden significativamente o se deteriora el control de las convulsiones (ver Interacciones Medicamentosas).
Anticoncepción que contiene hormonas gestágenas: Los pacientes que contienen hormonas estrógenas pueden incrementar la depuración de Ácido Valproico, lo que puede resultar en una disminución de la concentración de Ácido Valproico y potencialmente aumentar la frecuencia de convulsiones. Los prescriptores deben monitorear las concentraciones de Ácido Valproico en suero y la respuesta clínica cuando agregan o retiran terapia hormonal a un paciente que recibe Ácido Valproico. Los pacientes deben ser informados de que un anticoncepción hormonal.
Niñas/Mujeres adolescentes/Mujeres en edad fértil/Embarazo:
Ácido Valproico: Se ha informado de malformaciones congénitas y los niños expuestos en el útero a Ácido Valproico/Ácido Valproico de sodio/Ácido valproico en el útero, incluyendo malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo (véase sección embarazo, fertilidad y lactancia).
Los riesgos de Ácido Valproico/Ácido Valproico de sodio/Ácido valproico en niñas/mujeres adolescentes/mujeres en edad fértil/Embarazo:
Para niñas/mujeres adolescentes/mujeres en edad fértil/Embarazo:
Tratamiento de la epilepsia
- durante el embarazo, a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado (véase secciones de advertencias y precauciones y embarazo, fertilidad y lactancia).
- en mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las medidas para la prevención del embarazo mencionadas a continuación y en las secciones de contraindicaciones y embarazo, fertilidad y lactancia.
Tratamiento de la manía y profilaxis de los ataques de migraña
- durante el embarazo (véase secciones de advertencias y precauciones y embarazo, fertilidad y lactancia).
- en mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las medidas para la prevención del embarazo mencionadas a continuación y en las secciones de contraindicaciones y embarazo, fertilidad y lactancia.
Tratamiento de la demencia
El médico tratante debe asegurarse que:
- Las circunstancias individuales deben evaluarse en cada caso, involucrando al paciente en la discusión, a garantizar su compromiso, discutir opciones terapéuticas y garantizar su comprensión de los riesgos y las medidas necesarias para minimizar los riesgos.
- el potencial de embarazo se evalúa para todas las pacientes femeninas.
- la paciente ha entendido y reconocido los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos a Ácido Valproico/Ácido Valproico de sodio/ácido valproico en el útero.
- la paciente comprende la necesidad de someterse a pruebas de embarazo antes del inicio del tratamiento y durante el tratamiento, según sea necesario.
- la paciente recibe asesoramiento sobre anticoncepción y que el paciente es capaz de cumplir con la anticoncepción requerida.
Para niñas/mujeres adolescentes/mujeres en edad fértil/Embarazo:
Tratamiento de la epilepsia
- durante el embarazo, a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado (véase secciones de advertencias y precauciones y embarazo, fertilidad y lactancia).
- en mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las medidas para la prevención del embarazo mencionadas a continuación y en las secciones de contraindicaciones y embarazo, fertilidad y lactancia.
Tratamiento de la manía y profilaxis de los ataques de migraña
- durante el embarazo (véase secciones de advertencias y precauciones y embarazo, fertilidad y lactancia).
- en mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las medidas para la prevención del embarazo mencionadas a continuación y en las secciones de contraindicaciones y embarazo, fertilidad y lactancia.
Tratamiento de la demencia
El médico tratante debe asegurarse que:
- Las circunstancias individuales deben evaluarse en cada caso, involucrando al paciente en la discusión, a garantizar su compromiso, discutir opciones terapéuticas y garantizar su comprensión de los riesgos y las medidas necesarias para minimizar los riesgos.
- el potencial de embarazo se evalúa para todas las pacientes femeninas.
- la paciente ha entendido y reconocido los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos a Ácido Valproico/Ácido Valproico de sodio/ácido valproico en el útero.
- la paciente comprende la necesidad de someterse a pruebas de embarazo antes del inicio del tratamiento y durante el tratamiento, según sea necesario.
- la paciente recibe asesoramiento sobre anticoncepción y que el paciente es capaz de cumplir con la anticoncepción requerida.
Para niñas/mujeres adolescentes/mujeres en edad fértil/Embarazo:
Tratamiento de la epilepsia
- la paciente comprende la necesidad de una revisión periódica (al menos anual) del tratamiento por parte del médico, preferiblemente por un especialista en el tratamiento de la epilepsia, o manejo o profilaxis de migraña.
- la paciente comprende la necesidad de consultar a su médico tan pronto como planifique el embarazo para garantizar la discusión oportuna y cambio a opciones de tratamiento alternativas antes de la concepción, y antes de discontinuar la anticoncepción.
- el paciente comprende los peligros y las precauciones necesarias asociadas con el uso de Ácido Valproico/Ácido Valproico de sodio/ácido valproico y la necesidad de consultar urgentemente a su médico en caso de el embarazo.
- el paciente ha recibido la guía del paciente.
Estas advertencias también afectan a mujeres que no son sexualmente activas a menos que el médico tratante considere que existen razones de peso para indicar que no hay riesgo de embarazo.
Niñas femeninas
- El médico tratante debe asegurarse de que los padres/cuidadores de niñas comprendan la necesidad de contactar al especialista una vez que la niña use Ácido Valproico/Ácido Valproico de sodio/ácido valproico en cualquier cantidad y que reciban información sobre los síntomas de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos al Ácido Valproico/Ácido Valproico de sodio/ácido valproico en el útero.
En pacientes que experimentan la menarca, el especialista en la prescripción debe volver a evaluar la necesidad del tratamiento con Ácido Valproico/Ácido Valproico de sodio/ácido valproico cuando la niña experimente la

VERSO

3ra. generación, aunque con menos pronunciación en la 3ra. generación, después de exposición aguda en el útero de la primera generación. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los humanos.

Embrazon Categoría D. Ver Precauciones y Advertencias – uso en el embrazo.

Lactancia: El Ácido Valproico se excreta en la leche materna. Se han informado concentraciones del 1 al 10% de las concentraciones séricas en la leche materna. Se desconoce su efecto sobre el lactante. Se deberá considerar la discontinuación de la lactancia cuando se administre Ácido Valproico a mujeres durante este período.

Pacientes Pediátricos: La experiencia ha indicado que los niños de menos de dos años están expuestos a un riesgo considerablemente mayor de hepatotoxicidad fatal, especialmente si reúnen las condiciones mencionadas precedentemente (Ver Advertencias). Cuando se utilice en estos pacientes, Depakene deberá emplearse con precaución y como agente único. Los beneficios terapéuticos deberán ser evaluados frente a los riesgos. La experiencia en epilepsia ha demostrado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal en pacientes de más de dos años decrece considerablemente a medida que aumenta la edad. Los niños pequeños, especialmente aquellos que reciben drogas que actúan como inductores enzimáticos, necesitarán dosis de mantenimiento más elevadas para alcanzar las concentraciones deseadas de Ácido Valproico libre y total. Los pacientes pediátricos (ejemplo: 3 meses a 10 años) tienen clearence 50% más elevados expresado en peso (ejemplo: en mL/min/kg) que los adultos. Niños de menos de 10 años tienen parámetros farmacocinéticos similares a los niños de 10 años. La variabilidad de la fracción libre limita la utilidad clínica del monitoreo de las concentraciones séricas de Ácido Valproico total. La interpretación de las concentraciones de Ácido Valproico en los niños deberá incluir la consideración de factores que afectan el metabolismo fisiológico y la unión proteica.

Pacientes geriátricos: Un estudio en pacientes geriátricos con demencia reveló somnolencia relacionada con la droga y suspensión del tratamiento debido a somnolencia (Ver Advertencias - Somnolencia en ancianos). En estos pacientes se deberá reducir la dosis inicial y considerar reducciones en la total/fracción o suspensión del tratamiento en pacientes con somnolencia.

Un alto porcentaje de pacientes por encima de los 65 años presenten lesiones acidentales, infección, dolor somnolencia y temblor. La discontinuación del Ácido Valproico se asoció con los dos últimos eventos en pacientes que recibían Ácido Valproico. Los últimos eventos mencionados indican riesgo adicional o resultan de una enfermedad medica preexistente y el uso de medicación concomitante. (Ver Posología - Forma de Administración).

Jarabe 50 mg/mL: Este producto contiene 3 gramos de sacarosa cada 5 mL. Esto debe ser tenido en cuenta en pacientes con diabetes mellitus. Pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este producto. Puede ser perjudicial para los dientes. Este producto medicinal contiene Propilhidroxibenzato y Metilhidroxibenzato. Estos pueden provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas). Este producto medicinal contiene solución de Sorbitol: Pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este producto. Puede ser perjudicial para los dientes. Este producto medicinal contiene Propilhidroxibenzato y Metilhidroxibenzato. Estos pueden provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Efectos de las drogas coadministradas sobre el clearance del Ácido Valproico

Las drogas que afectan nivel de expresión de las enzimas hepáticas, particularmente aquellas que eleven los niveles de las glucoronil-transferasas (por ejemplo Ritonavir), pueden aumentar el clearance del Ácido Valproico. Por ejemplo, la Fenitoina, la Carbamazepina y el Fenobarbital (o la Primidona) pueden duplicar el clearance del Ácido Valproico. Por lo tanto, los pacientes bajo monoterapia generalmente presentarán vidas medias más prolongadas y concentraciones séricas más bajas de Ácido Valproico que los pacientes bajo politerapia con drogas anticonvulsivantes. En cambio, los inhibidores de las isoenzimas del citocromo P450, por ejemplo, los antidepresivos, ejercen poco efecto sobre el clearance del Ácido Valproico debido a que la oxidación mediada por los microsomas del citocromo P450 es una vía metabólica secundaria de relativamente poca importancia en comparación con la glucuronización y la beta-oxidación. Debido a estas variaciones en el clearance del Ácido Valproico, siempre que se agreguen o se supriman agentes anticonvulsivantes, se deberá intensificar el monitoreo de las concentraciones de Ácido Valproico y drogas concomitantes. La siguiente lista proporciona información respecto del potencial de influencia de varias medicaciones comunes. Esta lista no está completa y no podrá estarlo nunca ya que continuamente se está informando de nuevas interacciones.

Drogas con las que se ha observado una interacción potencialmente significativa en presencia del Ácido Valproico

Aspirina – Un estudio que comprendió la coadministración de Aspirina en dosis antipiréticas (11 a 16 mg/kg) y Ácido Valproico en niños (n=6) reveló una menor unión a las proteínas y una inhibición del metabolismo del Ácido Valproico. La fracción libre de Ácido Valproico se cuadruplicó en presencia de la Aspirina en comparación con el Ácido Valproico solo. La vida de Eliminación Beneficiaria del 2-E-Ácido Valproico, un metabolito del Ácido Valproico y 3-oxo Ácido Valproico disminuyó del 25% de los metabolitos totales excretados con Ácido Valproico solo a 8,3% en presencia de Aspirina. Se deberá proceder precaución al coadministrar Ácido Valproico y Aspirina.

Antibióticos carbapenémicos – Se ha informado de una reducción clinicamente significativa de la concentración sérica del Ácido Valproico en pacientes tratados con antibióticos carbapenémicos (Ertapenem, Imipenem, Meropenem) que puede producir pérdida del control de las convulsiones. No se ha dilucidado el mecanismo de interacción. Se recomienda controlar frecuentemente las concentraciones del Ácido Valproico después del inicio del tratamiento con Carbapenem. Deberá considerarse un tratamiento antibacteriano o anticonvulsivante alternativo si las concentraciones séricas de Ácido Valproico descienden significativamente o si se desarrollan convulsiones en pacientes controlados (Ver Advertencias, Precauciones).

Anticoncepticos hormonales conteniendo Estrógeno – Los anticoncepticos hormonales que contienen estrógeno pueden aumentar el clearence del Ácido Valproico lo que resultaría en una disminución de la concentración de Ácido Valproico y aumentar la frecuencia de las crisis epilépticas. Se recomienda a los médicos que monitoreen las concentraciones séricas de Ácido Valproico y las respuestas clínicas cuando se introduce o se retira pacientes conteniendo estrógeno.

Felbamato – Un estudio que comprendió la coadministración de 1.2 g/día de Felbamato y Ácido Valproico a pacientes con epilepsia (n=10) reveló un aumento del 16% (de 683 a 115 mcg/mL) en la concentración media del Ácido Valproico y una disminución del 22% en el clearance del Ácido Valproico; sin el incremento de la dosis de Felbamato a 2.4 g/día aumentó la concentración máxima media del Ácido Valproico a 133 mcg/mL (aumento adicional del 16%). Podrá ser necesario disminuir la dosis del Ácido Valproico cuando se inicie la administración de Felbamato.

Rifampicina – Un estudio que comprendió la administración de 600 mg/día de Rifampicina y Ácido Valproico a 36 horas después de 5 noches de administración de Rifampicina (600 mg/día) reveló un aumento del 40% en el clearance oral del Ácido Valproico. Podrá ser necesario un ajuste en la dosis del Ácido Valproico cuando se coadministre con Rifampicina.

Inhibidores de la Proteasa: Inhibidores de la proteasa como lopinavir, ritonavir disminuyen el nivel en plasma de Ácido Valproico cuando son administrados conjuntamente.

Lamotrigina – La coletriamina puede conducir a una disminución en el nivel en plasma de Ácido Valproico cuando son administrados conjuntamente. Si se difiere la administración de Colestiramina por 3 horas de la dosis de Ácido Valproico puede disminuirse la interacción.

Drogas que se sabe que no han observado interacciones con potencial significativo en presencia del Ácido Valproico

Antibióticos – Un estudio que comprendió la coadministración de 500 mg de Ácido Valproico con antibióticos comúnmente administrados no reveló ningun efecto sobre el grado de absorción del Ácido Valproico.

Clorpromazina – Un estudio que comprendió la administración de 100 a 300 mg/día de Clorpromazina a pacientes esquizofrénicos que ya recibían Ácido Valproico (200 mg dos veces al día) reveló un aumento del 15% en los niveles plasmáticos mínimos del Ácido Valproico.

Haloperidol – En un estudio en el que se administraron 5 a 10 mg/día de Haloperidol a pacientes esquizofrénicos que ya recibían Ácido Valproico (200 mg dos veces al día) no se registraron variaciones significativas en los niveles plasmáticos mínimos de Ácido Valproico.

Cimetidina y Ranitidina – La Cimetidina y la Ranitidina no afectan el clearance del Ácido Valproico.

Efectos del Ácido Valproico sobre otras drogas

El Ácido Valproico demostró ser un inhibidor débil de algunas isozimas del citocromo P450, epoxihidrasas y glucuronil/transferasas. La siguiente lista proporciona información respecto del potencial de influencia de la coadministración de Ácido Valproico sobre la farmacocinética o la farmacodinamia de varias medicaciones de prescripción corriente. Esta lista no estará nunca completa ya que continuamente se está informando de nuevas interacciones.

Drogas con las que se ha observado una interacción potencialmente significativa en presencia del Ácido Valproico

Amitriptiline/Nortriptiline – La administración de una dosis oral única de 50 mg de Amitriptiline a 15 voluntarios normales (10 hombres y 5 mujeres) que recibieron Ácido Valproico (500 mg dos veces al día) provocó un 21% de disminución en el clearance plasmático de Amitriptiline y un 34% de disminución en el clearance neto de Nortriptiline. En raras ocasiones los informes postmarketing revelaron una mayor concentración de Amitriptiline con la coadministración de Ácido Valproico. La administración concomitante de Ácido Valproico y Amitriptiline raramente ha sido asociada con toxicidad. Se recomienda controlar las concentraciones plasmáticas de Amitriptiline/Nortriptiline con Ácido Valproico. En presencia de Ácido Valproico deberá considerarse una reducción de la dosis de Amitriptiline/Nortriptiline.

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 en un 45% con la coadministración de Ácido Valproico y CBZ a pacientes epilépticos.

Clonazepam – El empleo concomitante de Ácido Valproico y Clonazepam puede inducir estados de ausencia en pacientes con antecedentes de este tipo de crisis.

Diazepam – El Ácido Valproico desplazó al Diazepam de sus sitios de unión a la albúmina plasmática e inhibe su metabolismo. La coadministración de Ácido Valproico (1500 mg/día) aumentó la fracción libre de Diazepam (10 mg) en un 90% en sujetos sanos (n=6). El clearance plasmático y el volumen de distribución del Diazepam libre se redujeron en un 25% y 20% respectivamente en presencia de Ácido Valproico. La vida media de eliminación del Diazepam no se vio afectada por la presencia de Ácido Valproico.

Etosuximida – El Ácido Valproico inhibe el metabolismo de la Etosuximida. La administración de una dosis única de 500 mg de Etosuximida con Ácido Valproico (800 a 1600 mg/día) a voluntarios sanos (n=6) se asoció con un incremento del 25% en la vida media de eliminación de la Etosuximida y una disminución del 15% en su clearance total en comparación con la Etosuximida como monoterapia. Los pacientes tratados con Ácido Valproico y Etosuximida, especialmente junto con otros anticonvulsivantes, deberán ser controlados para detectar alteraciones en las concentraciones de ambas drogas.

Lamotrigina – En un estudio de estado de equilibrio dinámico en el que participaron 10 voluntarios sanos, la vida media de eliminación de Lamotrigina aumentó en 10 horas (a 70 horas cuando se coadministró Ácido Valproico (165% de aumento). Disminuyó la vida media de eliminación de Lamotrigina cuando se coadministró con Ácido Valproico. Se han reportado reacciones cutáneas serias (tales como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica) en niños que recibían Lamotrigina concomitantemente con Ácido Valproico. Ver el prospecto de Lamotrigina para detalles de dosificación con la administración concomitante con Ácido Valproico.

Fenobarbital - El Ácido Valproico demostró inhibir el metabolismo del Fenobarbital. La coadministración de Ácido Valproico (250 mg dos veces por día durante 14 días) Fenobarbital (60 mg/día) a voluntarios sanos (n=6) produjo un aumento del 50% en el clearance plasmático del Fenobarbital (dosis única de 60 mg). La fracción de la dosis de Fenobarbital excretada inalterada aumentó un 50% en presencia del Ácido Valproico. Existe evidencia de que ocurre sedación clínica significativa en niños tratados con Fenobarbital y Ácido Valproico. Este efecto puede ser una depresión del SNC, con o sin enlentecimiento psicométrico significativo del barbiturato o del Ácido Valproico. Se recomienda estrecho monitoreo en pacientes que reciben tratamiento concomitante con barbitúricos por posibles efectos sobre la actividad neurológica. Se deberán obtener las concentraciones barbitúricas séricas, a fuera posible, y luego reducir la dosis del barbitúrico, si fuera necesario.

Fenitoina - La Primidona se metaboliza en un barbitúrico y por lo tanto también puede estar involucrado en una interacción similar con Ácido Valproico como el fenobarbital.

Fenitoina – El Ácido Valproico desplaza a la Fenitoina de sus sitios de unión a la albúmina plasmática e inhibe su metabolismo hepático. La coadministración de Ácido Valproico (400 mg tres veces por día) y Fenitoina (250 mg) en voluntarios sanos (n=7) fue asociada con un incremento del 60% en la fracción libre de la Fenitoina. El clearance plasmático total y el volumen de distribución aparente de la Fenitoina aumentaron un 30% en presencia del Ácido Valproico. El clearance de la Fenitoina libre disminuyeron un 25%. Se han reportado casos convulsivos en pacientes epilépticos con la combinación de Ácido Valproico y Fenitoina. La dosis de Fenitoina deberá ajustarse según requerimientos clínicos.

Los niveles de los metabolitos del ácido valproico pueden aumentar en caso del uso concomitante con fenitoina o fenobarbital. Por lo tanto, los pacientes tratados con estos dos medicamentos deben ser vigilados cuidadosamente por signos y los síntomas de hiperamonemia.

Propofol: Puede ocurrir una interacción clinicamente significativa entre Ácido Valproico y Propofol que conduzca a un incremento en los niveles sanguíneos de Propofol. Por lo tanto, la dosis de Propofol deberá ser reducida cuando se le coadministra con Ácido Valproico. Los pacientes deben ser vigilados cuidadosamente por signos de aumento de depresión cardiorrespiratoria.

Rimodipina: El Tratamiento concomitante de ácido valproico con rimodipina puede incrementar la concentración plasmática de rimodipina hasta en un 50%. Por lo que se recomienda rever la concentración de Ácido Valproico cuando se administre rimodipina.

Tolbutamida: Cuando en experimentos in vitro se agregó Tolbutamida a muestras de plasma tomadas de pacientes tratados con Ácido Valproico, la fracción libre de la Tolbutamida aumentó de 20 a 50%. Se desconoce la relevancia clínica de este desplazamiento.

Rufinamida: El ácido valproico puede llevar a un aumento de la concentración sérica de Rufinamida. Este efecto aumento (<16-70%) depende de la concentración de Ácido Valproico. Se debe tener precaución, especialmente en los niños dado que este efecto es mayor en esta población. Pacientes estabilizados con Rufinamida deben ser monitoreados inicialmente a la administración de Ácido Valproico, deben iniciar el tratamiento a dosis bajas y titular hasta una dosis clínica efectiva (Ver Posología y Administración).

De la misma forma, pacientes a los que se le administra Ácido Valproico deben comenzar con una dosis de Rufinamida menor a 10 mg/kg/día o pacientes pediátricos de 1 a 23 meses de edad.

Topiramato y Acetazolamida - La administración concomitante de Ácido Valproico y topiramato o acetazolamida se ha asociado con encefalopatía y hiperamonemia.

Los pacientes tratados con estos dos medicamentos deben ser vigilados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de encefalopatía hiperamonémica.

La administración concomitante de Topiramato con Ácido Valproico también ha sido asociada con hipotermia en pacientes que han tolerado estos dos agentes por separado. Se recomiendan determinaciones de los niveles de amoniaco en sangre en pacientes que informaron aparición de hipotermia (ver Advertencias y Precauciones – Hipotermia y Hiperamonemia).

Warfarina – En un estudio in vitro, el Ácido Valproico aumentó la fracción libre de la Warfarina hasta un 32.6%. Si bien se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo, se recomienda controlar los parámetros de coagulación cuando se administre Depakene a pacientes que reciben anticoagulante.

Zidovudina – En pacientes HIV-positivos, el clearance de la Zidovudina (100 mg cada 8 horas) disminuyó en un 38% después de la administración de Ácido Valproico (250 ó 500 mg cada 8 hrs); la vida media de la Zidovudina no se vio alterada.

Quetiapina – La coadministración de Ácido Valproico y Quetiapina puede aumentar el riesgo de neutropenia/leucopenia.

Drogas con las que se ha informado que no producen interacción clínicamente no significativa

Acetaminofeno – El Ácido Valproico no afectó ninguno de los parámetros farmacocinéticos del Acetaminofeno cuando se administraron concomitantemente a tres pacientes epilépticos.

Clonazepa – En pacientes pisicóticos (n=11) no se observaron interacciones cuando se administró Ácido Valproico con Clonazepa.

Litio – La coadministración de Ácido Valproico (500 mg dos veces por día) y Carbonato de Litio (300 mg tres veces por día) a hombres sanos (n=16) no afectó la cinética de estado de equilibrio del Litio.

Lorazepam – La administración concomitante de Ácido Valproico (500 mg 2 veces al día) y Lorazepam (1 mg dos veces al día) a voluntarios sanos (n=8) disminuyó el clearance del Lorazepam en 17%.

Olanzapina: El ácido valproico puede disminuir las concentraciones plasmáticas de Olanzapina

Anticoncepticos esteroides orales – La administración de una dosis única de Etinilestradiol (50 mcg),Levonorgestrel (250 mcg) a 6 mujeres tratadas con Ácido Valproico (200 mg dos veces por día) durante 2 meses no reveló interacciones farmacocinéticas.

Embrazo y Lactancia

El Ácido Valproico está contraindicado como tratamiento para la mania y profilaxis de la migraña durante el embarazo. El Ácido Valproico está contraindicado como tratamiento para la epilepsia durante el embarazo a menos que no haya una alternativa adecuada para tratar la epilepsia. El Ácido Valproico está contraindicado para su uso en mujeres con potencial para la procreación a menos que se cumplan las medidas para la prevención del embarazo mencionadas en las secciones de contraindicaciones y precauciones y advertencias.

Ácido Valproico demostró que cruza la barrera placentaria tanto en especies animales como en humanos

Riesgo de Exposición durante el embarazo relacionado con Ácido Valproico

Tanto la monoterapia y la politerapia con Ácido Valproico se asocian frecuentemente con resultados anormales de embarazo. Los datos disponibles sugieren que la politerapia antiepiléptica incluyendo Ácido Valproico se asocia con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que la monoterapia con Ácido Valproico.

Malformaciones Congénitas

Los datos derivados de un meta-análisis (incluyendo registros y estudios de cohortes) ha demostrado que 10.73% de los niños de las mujeres epilépticas expuestas a la monoterapia con Ácido Valproico durante el embarazo sufren de malformaciones congénitas (IC del 95%: 8,16 - 13,29). Se trata de un mayor riesgo de malformaciones mayores que para la población en general, para quienes el riesgo es alrededor del 2-3%. El riesgo es dosis dependiente, pero el umbral de dosis por debajo de la cual no existe un riesgo no puede establecerse basándose en los datos disponibles. Los datos disponibles muestran una mayor incidencia de malformaciones menores y mayores. Los tipos más comunes de malformaciones incluyen defectos del tubo neural, dismorfia facial, labio leporino y paladar hendido, craneoestenosis, cardiacas, defectos renales y urogenitales, defectos de las extremidades (incluyendo aplasia bilateral del radio), y múltiples anomalías que involucran varios sistemas del cuerpo.

La posición del cierre del tubo neural (NTD) en niños nacidos de madres tratadas con Ácido Valproico parecía ser específica del sitio y/o raíz (efecto secundario) y/o trastocó dicha estructura sobre la función auditiva.

Los casos donde hubo cierre o deterioro/pérdida auditiva tanto unilateral como bilateral. Se recomienda vigilar los signos y síntomas de otoxicidad.

Trastornos del desarrollo

Los datos han demostrado que la exposición al Ácido Valproico en el útero puede tener efectos adversos en el desarrollo mental y físico de los niños expuestos. El riesgo es dosis dependiente, pero el umbral de dosis por debajo de la cual no existe un riesgo no puede establecerse sobre la base de los datos disponibles. El período gestacional exacto de riesgo para estos efectos es incierto y la posibilidad de un riesgo durante todo el embarazo no se puede excluir.

Los estudios realizados en niños en edad preescolar expuestos al Ácido Valproico en el útero muestran que hasta un 30- 40% experimentan retrasos en su desarrollo temprano como hablar y caminar después, habilidades intelectuales más bajas, pobres habilidades lingüísticas (hablar y entender) y deficiencias de memoria indicando posiblemente trastornos del neurodesarrollo.

El Cociente Intelectual (IQ) medido en niños en edad escolar (de 6 años) con antecedentes exposición al Ácido Valproico en el útero fue en promedio de 7-10 puntos menos que los niños expuestos a otras antiepilépticas.

Aunque el papel de los factores de confusión no puede excluirse, hay evidencia en niños expuestos al Ácido Valproico que el riesgo de deterioro intelectual puede ser independiente del IQ materno.

Existen datos limitados sobre los resultados a largo plazo. Los datos disponibles muestran que los niños expuestos al Ácido Valproico en el útero tienen un mayor riesgo de trastorno del espectro autista (aproximadamente tres veces) y el autismo infantil (aproximadamente dos veces) en comparación con la población general del estudio.

Los datos disponibles sugieren que los niños expuestos al Ácido Valproico en el útero pueden presentar mayor riesgo de desarrollar trastorno de déficit de atención/hiperactividad (TDAH) (aproximadamente 1,5 veces más) en comparación con la población general.

Niñas: adolescentes y mujeres en edad fértil

• Si una mujer quiere planificar un embarazo

• Durante el embarazo, las convulsiones tónico-clónicas maternas y estado epiléptico con hipoxia puede llevar a un particular riesgo de muerte para la madre y el niño.

• En las mujeres que planean quedar embarazadas o que están embarazadas, la terapia con Ácido Valproico debe revaluarse.

• Si una mujer plana un embarazo o queda embarazada, la terapia con Ácido Valproico debe ser detenida.

• En las mujeres que planean quedar embarazadas deben hacerse todos los esfuerzos para cambiar, al tratamiento adecuado alternativo antes de la concepción, si es posible.

Si una mujer planea un embarazo

Para la indicación de epilepsia, si una mujer planea quedar embarazada, un especialista (preferiblemente) con experiencia en el tratamiento de la epilepsia, debe revisar el tratamiento con Ácido Valproico/ácido Valproico de sodio/Ácido valproico y considerar opciones de tratamiento alternativas. Se debe hacer todo lo posible para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción, y antes de que se suspenda la anticoncepción. Los pacientes que reciben tratamiento con ácido valproico, deben recibir más asesoramiento sobre los riesgos del Ácido Valproico para los niños no nacidos para apoyar su toma de decisiones informada con respecto a la planificación familiar.

Para la indicación de mania y profilaxis de la migraña, si una mujer planea quedar embarazada, preferiblemente un especialista con experiencia en el manejo de la mania o la profilaxis de la migraña debe ser consultado y debe discontinuarse el tratamiento con Ácido Valproico/ácido Valproico de sodio/Ácido valproico y si es necesario cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción, y antes de la suspensión de la anticoncepción.

Mujeres embarazadas

Ácido Valproico como tratamiento para la mania y el profilaxis de la crisis de migraña están contraindicados para su uso durante el embarazo.

Ácido Valproico como tratamiento para la epilepsia están contraindicados en el embarazo a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado (véase secciones de contraindicaciones y advertencias y precauciones), según lo evaluado y decidido por el médico tratante.

Si una mujer que usa Ácido Valproico queda embarazada, debe ser derivada inmediatamente a un especialista (preferentemente) para considerar opciones de tratamiento alternativas. Durante el embarazo, las convulsiones clónicas tónicas maternas y el estado epiléptico con hipoxia pueden conllevar un riesgo particular de la muerte para la madre y el niño por nacer.

Si, a pesar de los riesgos conocidos de Ácido Valproico en el embarazo y después de una cuidadosa consideración del caso-por-caso individual preferiblemente por el especialista, en circunstancias excepcionales una mujer embarazada debe recibir Ácido Valproico para la epilepsia, se recomienda:

• Use la dosis efectiva más baja y divida la dosis diaria de Ácido Valproico en varias dosis pequeñas para tornar durante todo el día (véase sección de posología y forma de administración).

• Todos los pacientes con Ácido Valproico expuestos al embarazo y sus parejas deben considerar una monitorización prenatal especializada para detectar la posible aparición de defectos en el tubo neural y otras malformaciones congénitas.

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 en general.

Se desconoce si la suplementación de ácido fólico reduce el riesgo de defectos del tubo neural o Cl disminuido en hijos de mujeres que reciben Ácido Valproico.

A las pacientes que consumen Ácido Valproico se les deben recomendar con dosis de ácido fólico antes de la concepción y durante el embarazo.

Riesgo en el recién nacido

- Se han comunicado muy raramente casos de síndrome hemorrágico en los recién nacidos cuyas madres han tomado Ácido Valproico durante el embarazo. Este síndrome hemorrágico se relaciona con trombocitopenia, hipofibrinogenemia y/o a una disminución de otros factores de la coagulación. La afibrinogenemia también se ha informado y puede ser fatal. Sin embargo, este síndrome se debe distinguir de la disminución de factores vitamina K- inducidas por fenobarbital e inductores enzimáticos. Por lo tanto, el recuento de plaquetas, los niveles plasmáticos de fibrinógeno, las pruebas de la coagulación y factores de la coagulación deben ser investigados en los recién nacidos.
- Se han informado casos de hipoglucemia en los recién nacidos cuyas madres han tomado Ácido Valproico durante el tercer trimestre de su embarazo.

Lactancia Materna

El Ácido Valproico se excreta en la leche humana con una concentración que varía de 1% a 10% de los niveles séricos maternos. Se han mostrado trastornos hematológicos en los recién nacidos amamantados/bebés de las mujeres tratadas.

Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con Ácido Valproico teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad/Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante la administración de Ácido Valproico. Esto es especialmente importante cuando el uso de Ácido Valproico es considerado para una condición que no esté asociada a daño permanente o muerte, tal como profilaxis de las migrañas.

Infertilidad

Se ha reportado infertilidad en hombres coincidente con la administración de Ácido Valproico.

REACCIONES ADVERSAS

Epilepsia - Crisis parciales complejas (CPC): Los datos siguientes fueron obtenidos usando comprimidos de Divalproato de Sodio. Basado en un estudio controlado con placebo de terapéutica coadyuvante para el tratamiento de crisis parciales complejas, fue generalmente bien tolerado y la mayoría de los efectos adversos fueron de leves a moderados. El 90% en la vida abierta extensión de este estudio, fueron reportados por pacientes tratados con Ácido Valproico (6%) comparado con el 1% de los pacientes tratados con placebo. La Tabla 1 enumera los efectos adversos reportados. El riesgo de estos fue dependiente, pero el umbral de dosis por debajo de la cual no existe un riesgo no puede establecerse sobre la base de los datos disponibles. El período gestacional exacto de riesgo para estos efectos es incierto y la posibilidad de un riesgo durante todo el embarazo no se puede excluir.

Tabla 1 - Episodios adversos comunicados por ≥ 5% de los pacientes tratados con Ácido Valproico versus placebo en un estudio controlado con placebo de terapéutica coadyuvante para crisis parciales complejas

Episodio/Sistema corporal	Ácido Valproico sódico (%) (n = 77)	Placebo (%) (n = 70)
General		
Cefalea	31	21
Astenia	21	9
Fiebre	6	4
Sistema gastrointestinal		
Náuseas	48	14
Vómitos	27	7
Dolor abdominal	23	6
Diarrea	13	6
Anorexia	9	1
Dispepsia	8	4
Constipación	5	1
Sistema nervioso		
Somnolencia	27	11
Temblor	25	6
Diplopía	16	9
Amblíopía/visión borrosa	11	4
Ataxia	8	1
Nistagmus	8	1
Labilidad emocional	6	0
Pensamientos anormales	6	0
Amnesia	5	1
Sistema Respiratorio		
Síndrome gripal	12	9
Infección	12	6
Bronquitis	5	1
Rinitis	5	4
Otros		
Alopecia	6	0
Aumento de peso	5	0

La Tabla 2 muestra los efectos adversos emergentes del tratamiento informados por ≥ 5% de los pacientes en el grupo de Ácido Valproico a altas dosis y con una incidencia mayor que en el grupo de dosis bajas, en un estudio controlado de monoterapia con Ácido Valproico para el tratamiento de crisis parciales complejas. Dado que a los pacientes se les estaba disminuyendo otra droga antiepiléptica durante la primera fase del estudio, no es posible determinar si los siguientes efectos son debidos sólo a Ácido Valproico o a la combinación con otras drogas antiepilépticas.

Tabla 2 - Episodios adversos informados por ≥ 5% de los pacientes tratados con dosis altas en un estudio controlado de monoterapia con ÁcidoValproico para CPC[1]

Episodio/Sistema corporal	Dosis Alta (%) (n = 131)	Dosis Baja (%) (n = 134)
Generales		
Astenia	21	10
Sistema digestivo		
Náuseas	34	26
Diarrea	23	19
Vomitos	23	15
Dolor abdominal	12	9
Anorexia	11	4
Dispepsia	11	10
Sistema hemolinfático		
Trombocitopenia	24	1
Equimosis	5	4
Metabólico/nutricional		
Aumento de peso	9	4
Edema periférico	8	3
Sistema nervioso		
Temblor	57	19
Somnolencia	30	18
Mareos	18	13
Insomnio	15	9
Nerviosismo	11	6
Amnesia	7	4
Nistagmus	7	1
Diplopía	5	2
Sistema respiratorio		
Infección	20	13
Faringitis	8	2
Disnea	5	1
Piel y faneras		
Alopecia	24	13
Sentidos especiales		
Amblíopía/visión borrosa	8	4
Tinnitus	7	1

[1] La cefalea fue el único efecto adverso manifestado en > 5% de los pacientes tratados con dosis altas y con una incidencia mayor o igual que en el grupo de dosis bajas.

Los siguientes efectos adversos adicionales fueron informados por más del 1% pero menos del 5% de los 358 pacientes tratados con Ácido Valproico en estudios controlados en CPC:

Generales: Donadgia, dolor de pecho, malestar.

Sistema cardiovascular: Taquicardia, hipertensión, palpitaciones.

Sistema digestivo: Aumento del apetito, flatulencia, hemorroides, eructos, pancreatitis, absceso periodontal.

Trastornos metabólicos: Petequias.

Sistema nervioso: Trastornos cerebrales: Aumento de TGO y TGP.

Sistema musculoesquelético: Malgia, espasmos, artralgia, calambres en las piernas, miastenia.

Sistema nervioso: Ansiedad, confusión, marcha anormal, parestesia, hipertonía, incoordinación, sueños anormales, trastornos de la personalidad.

Sistema respiratorio: Sinusitis, los incrementada, neumonía, epistaxis.

Piel y faneras: Erupción, prurito, piel seca.

Sentidos especiales: Perversión del gusto, visión anormal, sordera, otitis media.

Sistema urogenital: Incontinencia urinaria, vaginitis, dismenorrea, amenorrea, poliaguiuria.

Sistema nervioso central: Sin haber reportado trastornos extrapiramidales

Otras polizas de pacientes: Crisis, efectos adversos informados con Ácido Valproico en ensayos en epilepsia, informes espontáneos y otras fuentes, se describen a continuación por sistema corporal. Encefalopatía en ausencia de niveles elevados de amonio ha sido reportado en dato de post-marketing.

Sistema gastrointestinal: Los efectos adversos informados más frecuentemente en la iniciación del tratamiento son náuseas, vómitos e indigestión. Dichos efectos son transitorios y raramente requieren discontinuación de la terapéutica. Se ha informado diarrea, calambres abdominales, constipación y trastornos gingivales. Se ha informado hiperplasia gingival. También sido informados anorexia con pérdida de peso y aumento del apetito con aumento de peso. La administración de Ácido Valproico con capa entérica puede provocar una reducción de los efectos colaterales gastrointestinales en algunos pacientes.

La obesidad ha sido también reportada en raras ocasiones en el marco de la experiencia post-comercialización.

Sistema nervioso central: Se observaron efectos sedantes en pacientes que recibían Ácido Valproico solo, aunque con mayor frecuencia en pacientes que recibían terapéutica combinada. La sedación habitualmente desaparece con la inducción de la otra medicación antiepiléptica. Se ha observado convulsiones paradójicas, temblor (posiblemente relacionado con la dosis), alucinaciones, ataxia, cefalea, nistagmo, diplopía, asterixis, "manchas delante de los ojos", disartria, mareos, confusión, hipoestesia, vértigo, incoordinación, deterioro de la memoria, trastornos cerebrales, trastornos de la personalidad, nerviosismo y enlentecimiento de la actividad mental, ataque de amonio con o sin encefalopatía de Ácido Valproico. Se han registrado raros casos de coma en pacientes que recibían Ácido Valproico solo o en combinación con Fenobarbital. En raras ocasiones se manifestó encefalopatía con o sin fiebre o hiperamonemia inmediatamente después de iniciar el tratamiento de la monoterapia con Ácido Valproico, sin evidencia de disfunción hepática o niveles plasmáticos inadecuadamente altos. Aunque se ha informado de recuperación luego de la discontinuación de la droga, se registraron casos fatales en pacientes con encefalopatía hiperamonémica, particularmente en pacientes con trastornos subyacentes del ciclo de la urea (Ver Advertencias – Trastornos del ciclo de la urea y Encefalopatía).

Además, ha habido reportes de encefalopatía en ausencia de niveles elevados de amonio. Ha habido reportes de postmarketing de atrofia cerebral y cerebelosa reversible e irreversible, asociada temporalmente con el uso de Ácido Valproico En algunos casos los pacientes se recuperaron con secuelas permanentes (Ver Advertencias, y Precauciones). Atrofia cerebral observadas en niños expuestos al Ácido Valproico en el útero han conducido a varias formas de secuelas de eventos neurológicos, incluyendo retraso en el desarrollo psicomotor. Han sido reportados malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo. (Ver Precauciones, y Advertencias – uso en el embarazo).

Dermatológicos: Se ha observado un aumento transitorio en la pérdida del cabello, desórdenes del cabello (tales como textura anormal del pelo, cambios en el color, crecimiento anormal, erupción cutánea, folosensibilidad, prurito generalizado, eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson. Se han reportado casos aislados de necrólisis epidérmica tóxica, incluyendo un caso fatal en un paciente de 6 meses al que se le administraba Ácido Valproico y otras medicaciones concomitantes. También se ha informado de otro caso fatal de necrólisis epidérmica tóxica, en un paciente de 35 años de edad con SIDA que recibía muchas medicaciones concomitantes y quién tenía antecedentes de múltiples reacciones dermatológicas provocadas por fármacos. Se han informado reacciones cutáneas serias con la coadministración de Lamotrigina y Ácido Valproico (Ver Precauciones – Interacciones Medicamentosas).

Han sido reportados alteraciones de las uñas y del lecho ungueal en el marco de la experiencia post-comercialización.

Psiquiátricos: Se han comunicado casos de trastornos emocionales, depresión, psicosis, agresividad, hiperactividad psicomotora, hostilidad, agitación, alteración en la atención, comportamiento anormal, trastornos en el aprendizaje y deterioro del comportamiento.

Musculoesquelético: Fracturas y Debilidad