**DIPLONAT®**

**ACIDO VALPROICO**

DIPLONAT

Formula

Cada comprimido recubierto contiene:

Ácido Valproico………………………………………… 500mg

(Equiv. a 554,3mg de Divalproato Sódico)

Excipientes…………………………………………….... c.s.p

DIPLONAT 250

Formula

Cada 5 mL de jarabe contiene:

Ácido Valproico………………………………………… 250 mg

(Equiv. a 288,15mg de Valproato Sódico)

Excipientes…………………………………………….... c.s.p

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antiepiléptico, Antimaníaco.

MECANISMO DE ACCIÓN Y DATOS FARMACOCINÉTICOS:

Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiepilépticos. Código ATC: N03AG01. El valproato sódico es un anticonvulsivante dotado de un amplio espectro de actividad antiepiléptica.

El valproato produce principalmente sus efectos en el sistema nervioso central.

Según la bibliografía consultada, en estudios farmacológicos en animales de experimentación se ha demostrado que el valproato sódico posee propiedades anticonvulsivantes en diversos modelos de epilepsia experimental (crisis generalizadas y parciales).

También en humanos se ha demostrado la actividad antiepiléptica del valproato sódico en diversos tipos de epilepsia.

Su mecanismo de acción principal parece relacionado con un aumento de la acción inhibitoria del neurotransmisor GABA.

En algunos estudios in vitro se ha demostrado que el valproato sódico estimula la reproducción del virus VIH-1; no obstante, este efecto es modesto, inconstante, no está relacionado con la dosis ni se ha descrito en pacientes.

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

Propiedades Farmacocinéticas

Metabolismo

La principal vía de biotransformación del valproato es la glucuronización (~40%) principalmente por UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7.

-La biodisponibilidad del valproato sódico es casi del 100% tras la administración oral.

-El volumen de distribución se limita principalmente a la sangre y al intercambio rápido de líquido extracelular. La concentración de ácido valproico en el líquido cefalorraquídeo es similar a la concentración libre en el plasma. El valproato sódico difunde a través de la placenta. Cuando se administra a madres lactantes, el valproato sódico se excreta en la leche materna a concentraciones muy bajas (entre el 1 y el 10% de la concentración sérica total).

-La concentración plasmática en estado de equilibrio se alcanza rápidamente (3 a 4 días) tras la administración oral.

-El valproato se une fuertemente a las proteínas plasmáticas; la unión a las proteínas es dosis-dependiente y saturable.

-Aunque la molécula de valproato puede ser dializada, sólo se excreta la forma libre (aproximadamente el 10%).

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

-La semivida es de 8 a 20 horas aproximadamente. Habitualmente es más corta en los niños.

-El valproato sódico se excreta principalmente en la orina tras su metabolización a través de glucuronoconjugación y ß-oxidación.

INDICACIONES TERAPEUTICAS:

Epilepsias generalizadas o parciales:

-Generalizadas primarias: convulsivas, no convulsivas o ausencias y mioclónicas.

-Parciales: con sintomatología elemental (comprendidas las formas Bravais-Jacksonianas) o sintomatología compleja (formas psicosensoriales, psicomotrices).

-Parciales secundariamente generalizadas.

-Formas mixtas y epilepsias generalizadas secundarias (West y Lennox-Gastaut).

POSOLOGIA Y MODO DE USO:

Se debe ajustar la dosis diaria según la edad y el peso corporal; si bien también se debe tener en cuenta la amplia variabilidad individual de la sensibilidad a valproato.

La administración es por vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros sin masticar ni triturar con ayuda de un poco de agua en 1 ó 2 tomas, preferentemente en el curso de las comidas. El jarabe se puede tomar en medio vaso de agua azucarada o no, pero nunca con bebidas carbonatadas, y preferentemente durante el curso de las comidas (ver Precauciones y Advertencias).

Debido a que no se ha establecido una correlación satisfactoria entre la dosis diaria, la concentración sérica y el efecto terapéutico, por lo que la dosis óptima debe determinarse básicamente con arreglo a la respuesta clínica. Cuando no se consigue un control suficiente de las crisis o se sospecha la presencia de efectos adversos, además de la monitorización clínica puede considerarse la determinación de las concentraciones plasmáticas de ácido valproico. El rango de eficacia comunicado fluctúa habitualmente entre 50 – 125 μg/mL (300 – 752 μmol/L).

La posología media/día a administrar de valproato recomendada es:

-Lactantes y niños (28 días a 11 años): 30 mg/kg.

-Adolescentes (≥12 años) y adultos (≥18 años): 20-30 mg/kg.

-Pacientes de edad avanzada (≥65 años): 15-20 mg/kg.

Dosis superiores a las indicadas son necesarias muy rara vez. En ese caso, se deben repartir en 3 tomas diarias y reforzar la vigilancia clínica del paciente.

Las dosis de mantenimiento proporcionalmente más altas en niños y adolescentes se deben a que en estos pacientes, los valores de aclaramiento del valproato son más altos.

En pacientes con insuficiencia renal debe tenerse en cuenta la elevación del ácido valproico libre en plasma y reducir la dosis adecuadamente.

Para la instauración del tratamiento con Diplonat en un paciente no sometido a ningún otro tratamiento antiepiléptico, la obtención de la dosis total diaria deberá efectuarse en etapas sucesivas, incrementando la dosis inicial cada 4 a 7 días hasta alcanzar la posología óptima.

Si se trata de un paciente en tratamiento con otros antiepilépticos, introducir progresivamente Diplonat durante 2 a 8 semanas, disminuyendo al mismo tiempo en 1/3 ó 1/4 parte la dosis del antiepiléptico en uso, sobre todo cuando se trata de fenobarbital o fenitoína (ver Interacciones con Medicamentos y Alimentos).

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

Niñas y mujeres en edad fértil

Valproato se debe iniciar y supervisar por un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia. Valproato no se debe utilizar en niñas, ni en mujeres en edad fértil, a menos que otros tratamientos no sean efectivos o tolerados.

Valproato se prescribe y dispensa de acuerdo a las precauciones y advertencias con valproato (ver Contraindicaciones).

Valproato se debe prescribir preferiblemente como monoterapia y a la menor dosis efectiva, si fuera posible como formulaciones de liberación prolongada. La dosis diaria debe ser dividida en al menos dos dosis individuales.

En niños

En niños menores de 11 años se considera más apropiada la administración del medicamento Diplonat 250 Jarabe.

CONTRAINDICACIONES:

Diplonat está contraindicado en las siguientes situaciones:

-Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

-En el embarazo, a menos que no exista otro tratamiento alternativo adecuado (ver Precauciones y Advertencias y Restricciones de uso).

-En mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazos (ver Precauciones y Advertencias y Restricciones de uso).

-Hepatitis aguda.

-Hepatitis crónica.

-Antecedentes personales o familiares de hepatitis grave, especialmente la relacionada con fármacos.

-Porfiria hepática.

-Hepatopatía previa o actual y/o disfunción actual grave de hígado o páncreas.

-Trastornos del metabolismo de aminoácidos ramificados.

-Pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea (ver Precauciones y Advertencias).

-El valproato está contraindicado en pacientes con trastornos mitocondriales conocidos provocados por mutaciones en el gen nuclear que codifica la enzima mitocondrial polimerasa gamma (POLG), p. ej., el síndrome de Alpers-Huttenlocher, y en niños menores de 2 años de edad en los que se sospecha que padecen un trastorno relacionado con la POLG (ver Precauciones y Advertencias)

REACCIONES ADVERSAS Y EFECTOS COLATERALES:

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

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia (muy frecuentes: ≥1/10; frecuentes: ≥1/100 a <1/10; poco frecuentes: ≥1/1.000 a <1/100; raras: ≥1/10.000 a <1/1.000; muy raras: <1/10.000; frecuencia no conocida.

Trastornos congénitos, familiares y genéticos

Frecuencia no conocida: Trastornos del espectro autista, malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo (ver Precauciones y Advertencias).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Anemia, trombocitopenia (ver Precauciones y Advertencias).

Poco frecuentes: pancitopenia, leucopenia.

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

Exploraciones complementarias

Raras: Disminución de los factores de coagulación (al menos uno), pruebas de coagulación anómalas (como tiempo de protrombina prolongado, tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado, tiempo de trombina prolongado, INR prolongado) (ver Precauciones y Advertencias), déficit de biotina/déficit de biotinidasa.

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

Trastornos del sistema nervioso

Muy Frecuentes: Temblor.

Frecuentes: Trastornos extrapiramidales, estupor\*, somnolencia, convulsiones\*, fallo de memoria, dolor de cabeza, nistagmo, mareo (tras la inyección intravenosa, puede aparecer mareo al cabo de unos minutos y por lo general se resuelve espontáneamente en pocos minutos).

Poco frecuentes: Coma\*, encefalopatía\*, letargo\*, parkinsonismo reversible, ataxia, parestesia, agravamiento de las convulsiones (ver Precauciones y Advertencias).

Raras: Demencia reversible asociada a atrofia cerebral reversible, trastorno cognitivo y diplopia.

\*se puede presentar casos de estupor y letargia, que puede conducir en ocasiones a coma transitorio (encefalopatía); se trataba de casos aislados o asociados a un aumento de la aparición de crisis convulsivas durante el tratamiento, atenuándose tras la suspensión del tratamiento o la reducción de la dosis. Estos casos se pueden presentar con mayor frecuencia durante un tratamiento combinado (en particular con fenobarbital o topiramato) o tras un incremento súbito de las dosis de valproato.

Trastornos del oído y laberinto:

Frecuentes: sordera.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Poco frecuentes: derrame pleural.

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: náuseas.

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

Poco frecuentes: pancreatitis que puede llegar a ser mortal. (Ver Precauciones y Advertencias).

Trastornos renales y urinarios:

Frecuentes: incontinencia urinaria.

Poco frecuentes: insuficiencia renal.

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

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

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

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Poco frecuente: se han notificado casos de disminución de la densidad ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes en tratamiento prolongado con Diplonat.

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

Raros: lupus eritematoso sistémico, rabdomiólisis (ver Precauciones y Advertencias).

Trastornos endocrinos:

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

Raras: hipotiroidismo.

Trastornos del metabolismo y la nutrición:

Frecuentes: hiponatremia, aumento de peso\*.

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

Raras: obesidad, hiperamonemia\* (ver Precauciones y Advertencias).

\* Casos de hiperamonemia aislada y moderada, que no se acompaña de alteraciones en las pruebas de función hepática, y que no debe ser motivo para suspender el tratamiento. Asimismo, se puede presentar hiperamonemia asociada a síntomas neurológicos. En estos casos, debe considerarse la realización de exploraciones adicionales (ver Precauciones y Advertencias).

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

Raras: síndrome mielodisplásico.

Trastornos vasculares:

Frecuentes: hemorragia (ver Precauciones y Advertencias).

Poco frecuentes: vasculitis.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Poco frecuentes: hipotermia, edema periférico no grave.

Trastornos hepatobiliares:

Frecuentes: lesión hepática (ver Precauciones y Advertencias).

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Frecuentes: dismenorrea.

Poco frecuente: amenorrea.

Raras: infertilidad masculina, ovario poliquístico.

Trastornos psiquiátricos:

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

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

\*Estas reacciones adversas se puede presentar principalmente en la población pediátrica.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema de Farmacovigilancia: farmacovigilancia@quimfa.com.py

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Plan de Prevención de Embarazos

Valproato tiene un alto potencial teratógeno y los niños expuestos en el útero a valproato tienen un riesgo alto de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo (ver Restricciones de uso).

Diplonat está contraindicado en las siguientes situaciones:

-En el embarazo, a menos que no exista otro tratamiento alternativo adecuado (ver Contraindicaciones y Restricciones de uso).

-En mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las condiciones de Prevención de Embarazos (ver Contraindicaciones).

El médico se debe asegurar que:

-Se deben evaluar las circunstancias individuales en cada caso, involucrar al paciente en la discusión, garantizar su compromiso, discutir las alternativas terapéuticas y asegurar el entendimiento de los riesgos y las medidas necesarias para minimizar estos.

-La posibilidad de embarazo se debe valorar en todas las pacientes.

-La paciente ha entendido y conoce los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluyendo la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos a valproato en el útero.

-La paciente entiende que necesita realizarse un test de embarazo antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento, si fuera necesario.

-La paciente recibe consejo sobre anticoncepción y que la paciente es capaz de cumplir con la necesidad de utilizar un método anticonceptivo eficaz, sin interrupción durante todo el tratamiento con valproato.

-La paciente entiende la necesidad de una revisión regular (al menos anualmente) del tratamiento por un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia.

-La paciente entiende la necesidad de consultar con su médico, tan pronto como esté planeando un embarazo, para asegurar una discusión a tiempo y discutir el cambio a otras posibles alternativas de tratamiento, antes de la concepción y antes de que se interrumpa el tratamiento anticonceptivo.

-La paciente entiende la necesidad urgente de consultar con su médico en caso de embarazo.

-La paciente ha reconocido que entiende los riesgos y precauciones necesarias asociadas al uso de valproato.

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

Niñas

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

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

-Las pacientes que tuvieron la menarquia, el médico debe reevaluar la terapia con valproato anualmente y considerar las posibles alternativas de tratamiento. Si valproato es el único tratamiento apropiado, se debe tratar la necesidad de utilizar un método anticonceptivo eficaz y las demás condiciones del Plan de Prevención de Embarazos. El especialista debe hacer todos los esfuerzos posibles para cambiar a las niñas a un tratamiento alternativo antes de llegar a la edad adulta.

Test de embarazo

Se debe excluir el embarazo antes de empezar el tratamiento con valproato. El tratamiento con valproato no se debe iniciar en mujeres en edad fértil sin un resultado negativo en el test de embarazo (test de embarazo en plasma), confirmado por un profesional sanitario, para descartar el uso involuntario durante el embarazo.

Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil a las que se les prescriba valproato deben usar métodos anticonceptivos efectivos, sin interrupción, durante toda la duración del tratamiento con valproato. A estas pacientes se les debe proporcionar información completa sobre la prevención del embarazo y se les debe aconsejar sobre anticoncepción, si no están usando métodos anticonceptivos efectivos. Se debe utilizar al menos un método anticonceptivo eficaz (preferiblemente una forma independiente, como un dispositivo intrauterino o un implante) o dos formas complementarias de anticoncepción, que incluya un método de barrera.

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

Productos que contienen estrógenos

El uso concomitante de productos que contienen estrógenos, incluidos los anticonceptivos hormonales que contienen estrógenos, potencialmente pueden dar lugar a una disminución de la eficacia de valproato (ver Interacciones con Medicamentos y Alimentos). Los médicos deben monitorizar la respuesta clínica (control de las convulsiones o control del estado de ánimo) cuando se inicia o se discontinúa el tratamiento con productos que contienen estrógenos.

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

Revisiones anuales del tratamiento por un especialista

El médico debe revisar al menos una vez al año si valproato es el tratamiento más apropiado para la paciente. El médico debe analizarlos riesgos y precauciones, al inicio y durante cada revisión anual, y asegurarse de que la paciente haya entendido su contenido.

Planificación del embarazo

Para la indicación de epilepsia, si una mujer planea quedarse embarazada, un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia debe volver a evaluar el tratamiento con valproato y considerar las posibles alternativas de tratamiento. Se deben hacer todos los esfuerzos posibles para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción y antes de que se interrumpa la anticoncepción (ver Restricciones de uso). Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir asesoramiento adicional sobre los riesgos del valproato sobre el feto para apoyar a su toma de decisiones informada con respecto a la planificación familiar.

En caso de embarazo

Si una mujer en tratamiento con valproato se queda embarazada, debe ser referida inmediatamente a un especialista para volver a evaluar el tratamiento con valproato y considerar las opciones alternativas. Las pacientes con un embarazo expuesto a valproato y sus parejas deben ser derivados a un especialista con experiencia en teratología para la evaluación y el asesoramiento del embarazo expuesto (ver Restricciones de uso).

Pacientes en los que se sospecha o que presentan enfermedad mitocondrial

El valproato puede desencadenar o empeorar los signos clínicos de enfermedades mitocondriales subyacentes causadas por mutaciones del ADN mitocondrial, así como del gen nuclear que codifica la POLG. En particular, se han notificado con mayor frecuencia insuficiencia hepática aguda y muerte por causas hepáticas inducidas por valproato en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados por mutaciones en el gen que codifica la enzima mitocondrial polimerasa gamma (POLG), p. ej., el síndrome de Alpers-Huttenlocher.

Se debe sospechar la existencia de trastornos relacionados con la POLG en pacientes con antecedentes familiares o síntomas que indiquen un trastorno relacionado con la POLG, incluidos pero no limitados a estos, encefalopatía idiopática, epilepsia refractaria (focal, mioclónica), estatus epiléptico como cuadro clínico inicial, retrasos en el desarrollo, regresión psicomotora, neuropatía sensitivomotora axonal, miopatía, ataxia cerebelosa, oftalmoplejia o migraña complicada con aura occipital. Deben realizarse pruebas de mutaciones de la POLG de acuerdo con la práctica clínica actual para la evaluación diagnóstica de dichos trastornos (ver Contraindicaciones).

Agravamiento de las convulsiones

Como con otros medicamentos antiepilépticos, algunos pacientes pueden experimentar en lugar de una mejora, un empeoramiento reversible de la frecuencia y gravedad de las convulsiones (incluyendo status epilepticus), o el inicio de nuevos tipos de convulsiones con valproato. En caso de agravamiento de las convulsiones, los pacientes deben ser advertidos de que consulten inmediatamente con su médico (ver Reacciones Adversas).

Disfunción hepática

Condiciones de aparición

Se puede presentar casos poco frecuentes de insuficiencia hepática grave, en ocasiones puede ser con desenlace mortal. La experiencia con la epilepsia indica que los pacientes con riesgo máximo, especialmente en casos de politerapia anticonvulsivante, son lactantes y niños menores de 3 años de edad con trastornos convulsivos graves, sobre todo aquéllos con lesión cerebral, retraso mental y/o patología metabólica o degenerativa congénita. A partir de los 3 años de edad, la incidencia de aparición se reduce significativamente y declina progresivamente con la edad. En la mayoría de los casos, este tipo de insuficiencia hepática aparece en el curso de los 6 primeros meses de tratamiento, con una frecuencia máxima entre la segunda y duodécima semana.

Síntomas

Los síntomas clínicos son esenciales para establecer el diagnóstico precoz. En particular deben ser tomados en consideración los procesos siguientes, que pueden preceder a la ictericia, sobre todo en pacientes de riesgo:

-Síntomas inespecíficos, habitualmente de inicio súbito, como astenia, anorexia, letargia y somnolencia que, en ocasiones, se asocian a vómitos repetidos y dolor abdominal.

-En pacientes con epilepsia, recidiva de convulsiones.

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

Detección

La función hepática debe ser evaluada antes de empezar el tratamiento, monitorizándola luego periódicamente, durante los 6 primeros meses del mismo. Entre los exámenes habituales los más significativos son las pruebas que reflejan la síntesis de las proteínas, especialmente la tasa de protrombina. La confirmación de una tasa de protrombina anormalmente baja, sobre todo asociada a otras anomalías biológicas (reducción significativa del fibrinógeno y de los factores de coagulación; incremento del nivel de bilirrubina y elevación de las transaminasas) exige la suspensión del tratamiento con Diplonat. A título de precaución y en caso de que sean administrados concomitantemente, los salicilatos deben ser suspendidos, dado que utilizan la misma vía metabólica.

Pancreatitis

En muy raras ocasiones se pueden presentar pancreatitis graves cuyo desenlace puede ser mortal. Este es un riesgo que afecta especialmente a los niños pequeños, pero disminuye a medida que aumenta la edad. Serían también factores de riesgo las crisis graves, el deterioro neurológico y el tratamiento anticonvulsivo. Los pacientes que experimenten dolor abdominal agudo deben ser sometidos rápidamente a una exploración clínica. En caso de pancreatitis debe suspenderse la administración de valproato. La insuficiencia hepática con pancreatitis aumenta el riesgo de desenlace mortal.

Los pacientes que experimenten dolor abdominal agudo deben ser sometidos rápidamente a una exploración clínica y determinación de amilasemia. En caso de pancreatitis debe suspenderse la administración de valproato.

Las pruebas de función hepática deben realizarse antes del tratamiento (ver Contraindicación) y periódicamente durante los 6 primeros meses, especialmente en pacientes de riesgo (ver Precauciones y Advertencias).

Pruebas de la función hepática

Al igual que con la mayoría de fármacos antiepilépticos, puede detectarse un incremento leve de los enzimas hepáticos, sobre todo al comienzo del tratamiento; se trata de un fenómeno transitorio y aislado que no se acompaña de ningún signo clínico. En estos pacientes se recomienda la realización de determinaciones biológicas más extensas (incluido tasa de protrombina); cuando proceda puede considerarse un ajuste de la dosis y las pruebas deben repetirse siempre que sea necesario.

Población pediátrica

Cuando se prescriba Diplonat se recomienda administrarlo en monoterapia en niños menores de 3 años; sin embargo, debe sopesarse el beneficio potencial de Diplonat frente al riesgo de insuficiencia hepática o pancreatitis en estos pacientes antes de iniciar el tratamiento (ver Precauciones y Advertencias). Debe evitarse el uso concomitante de salicilatos en niños menores de 3 años a causa del riesgo de toxicidad hepática.

Pruebas hematológicas

Se recomienda la realización de pruebas hematológicas (hemograma completo, incluyendo

recuento de plaquetas, tiempo de sangría y pruebas de coagulación) antes del inicio del tratamiento o antes de una intervención quirúrgica y en casos de hematomas o hemorragias espontáneos (ver Reacciones Adversas).

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal puede ser necesario reducir la dosificación. Dado que la monitorización de las concentraciones plasmáticas puede ser equívoca, la dosis debe ajustarse con arreglo a la supervisión clínica (ver Propiedades Farmacocinéticas)

Pacientes con lupus eritematoso sistémico

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

Trastornos del ciclo de la urea

Cuando se sospeche una deficiencia enzimática del ciclo de la urea deben realizarse exámenes metabólicos antes del tratamiento por el riesgo de hiperamonemia con el uso de valproato (ver Contraindicaciones).

Aumento de peso

Los pacientes deberán ser advertidos de la posibilidad de ganar peso al inicio del tratamiento, por tanto, deberán adoptarse medidas apropiadas para minimizar este riesgo (ver Reacciones Adversas).

Deficit de carnitina palmitoiltransferasa tipo II

Los pacientes con déficit subyacente de carnitina palmitoiltransferasa tipo II deben ser advertidos del mayor riesgo de rabdomiólisis cuando toman valproato.

Alcohol

Durante el tratamiento los pacientes no deberán ingerir alcohol.

Ideación y comportamiento suicida

Se puede presentar casos de ideación y comportamiento suicida en pacientes en tratamiento con fármacos antiepilépticos para varias indicaciones. No se conoce el mecanismo de este riesgo y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento de riesgo para el ácido valproico.

Por lo tanto, debe vigilarse en los pacientes la aparición de signos de ideación y comportamiento suicida, y se debe valorar el tratamiento adecuado. Se debe avisar tanto a los pacientes como a los cuidadores de los pacientes, acerca de la necesidad de buscar asistencia médica en caso de que aparezcan signos de ideación o comportamiento suicida.

Carbapenems

No se recomienda el uso simultáneo de ácido valproico/valproato sódico y antibióticos del grupo de los carbapenems (ver Interacciones con Medicamentos y Alimentos).

Advertencias sobre excipientes

Diplonat - Comprimido Recubierto

-Este medicamento contiene Almidón Pregelatinizado proveniente de maíz.

Diplonat 250 Jarabe

-Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) por que posee Propil parabeno y Metil parabeno.

- Este medicamento contiene sorbitol, los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS:

Neurolépticos, inhibidores de la MAO, antidepresivos y benzodiacepinas

Diplonat puede potenciar el efecto de otros psicotrópicos, como neurolépticos, inhibidores de la MAO, antidepresivos y benzodiacepinas; por tanto, se recomienda vigilancia clínica y ajustar la dosificación siempre que proceda.

Litio

Diplonat no tiene efecto sobre los niveles séricos de litio.

Fenobarbital

Diplonat incrementa las concentraciones plasmáticas de fenobarbital (a través de la inhibición del catabolismo hepático), con posible aparición de sedación grave, sobre todo en niños. En consecuencia, se recomienda ejercer una vigilancia clínica durante los 15 primeros días del tratamiento de combinación, reducir inmediatamente la dosis de fenobarbital si apareciera sedación, y determinar las concentraciones plasmáticas de fenobarbital siempre que proceda.

Primidona

Diplonat aumenta las concentraciones plasmáticas de primidona con intensificación de sus efectos adversos (como sedación); estos síntomas desaparecen en el tratamiento a largo plazo. Se recomienda vigilancia clínica, sobre todo al comienzo del tratamiento de combinación, reducir inmediatamente la dosis de primidona si apareciera sedación, y determinar las concentraciones plasmáticas de primidona siempre que proceda.

Fenitoína

Diplonat reduce la concentración plasmática total de fenitoína. Por otra parte, incrementa la forma libre de fenitoína con posibles síntomas de sobredosificación (ácido valproico desplaza a la fenitoína de sus lugares de unión a las proteínas plasmáticas y reduce su catabolismo hepático). Por tanto, se recomienda vigilancia clínica y, cuando se determinen las concentraciones plasmáticas de fenitoína conviene evaluar la forma libre.

Carbamazepina

Se ha descrito que la administración conjunta de valproato y carbamazepina causa toxicidad clínica, el ácido valproico puede incrementar los niveles de carbamazepina hasta un nivel tóxico a pesar de que el nivel de carbamazepina se mantenga dentro del rango terapéutico. Se recomienda vigilancia clínica sobre todo al comienzo del tratamiento de combinación y ajustar la dosificación cuando proceda.

Lamotrigina

Diplonat reduce el metabolismo de lamotrigina e incrementa la vida media de lamotrigina casi dos veces. Esta interacción puede dar lugar a un incremento de la toxicidad de lamotrigina, en particular rash cutáneo grave. Por lo tanto, se recomienda monitorización clínica y ajustar la dosis (reducir la dosis de lamotrigina) cuando proceda.

Zidovudina

El valproato puede incrementar la concentración plasmática de zidovudina dando lugar a un aumento de la toxicidad de este fármaco.

Nimodipino

En pacientes tratados concomitantemente con valproato sódico y nimodipino, la exposición a nimodipino puede incrementarse un 50%. Por lo tanto la dosis de nimodipino se debe disminuir en caso de hipotensión.

Etosuximida

El valproato sódico incrementa la concentración de etosuximida en plasma, con el consiguiente riesgo de efectos adversos. Si se combinan ambos medicamentos se recomienda un control de los niveles plasmáticos de etosuximida.

Felbamato

El ácido valproico puede disminuir hasta un 16% el aclaramiento medio del felbamato.

Olanzapina

El ácido valproico puede disminuir las concentraciones plasmáticas de la olanzapina.

Rufinamida

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

Propofol

El ácido valproico puede incrementar los niveles en sangre de propofol. Cuando se administra conjuntamente con valproato, debe considerarse una reducción de propofol.

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

Efectos de otros fármacos sobre valproato

Antiepilépticos

Los antiepilépticos con efecto inductor de enzimas (fenitoína, fenobarbital y carbamazepina) reducen las concentraciones séricas de ácido valproico y, por lo tanto, reducen su efecto. El uso concomitante con otros medicamentos inductores puede incrementar el riesgo de toxicidad hepática e hiperamonemia. En caso de tratamiento de combinación las dosis deben ajustarse en función de la respuesta clínica y de los niveles plasmáticos obtenidos.

Los niveles de metabolitos de ácido valproico pueden verse incrementados en caso de uso concomitante con fenitoína o fenobarbital. Por lo tanto los pacientes tratados con estos dos medicamentos deben ser monitorizados cuidadosamente debido a la posible aparición de signos y síntomas de hiperamonemia.

La combinación de felbamato y valproato disminuye el aclaramiento de ácido valproico de un 22% a 50% y consecuentemente incrementa las concentraciones plasmáticas de ácido valproico. Por ello deben monitorizarse los niveles de valproato.

Mefloquina

La mefloquina incrementa el metabolismo del ácido valproico y posee un efecto convulsivo; por tanto, la administración concomitante puede producir convulsiones epilépticas.

Anticoagulantes factor dependiente de la vitamina K

En caso de uso concomitante de anticoagulantes factor dependiente de la vitamina k se debe realizar una estrecha monitorización del índice de protombina.

Agentes de unión fuerte a proteínas

En caso de uso concomitante de valproato con agentes de fuerte unión a proteinas (aspirina), se pueden incrementar los niveles séricos de ácido valproico libre.

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

Cimetidina, fluoxetina o eritromicina

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

Carbapenems

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

Rifampicina

Puede disminuir los niveles en sangre de valproato dando lugar a una falta de efecto terapéutico. Por lo tanto puede ser necesario un ajuste en la dosis de valproato cuando se administra conjuntamente con rifampicina.

Inhibidores de la proteasa

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

Colestiramina

La colestiramina puede llevar a una disminución de los niveles plasmáticos de valproato cuando se administran concomitantemente.

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

Los estrógenos son inductores de la UDP-glucuronosil transferasa (UGT) isomorfos implicados en la glucuronización del valproato y pueden incrementar el aclaramiento de valproato, lo que puede dar lugar a una disminución de la concentración sérica de valproato y a una potencial disminución de la eficacia de valproato (ver Precauciones y Advertencias). Se debe considerar la monitorización de los niveles de valproato.

Sin embargo, el valproato carece de efecto inductor enzimático; en consecuencia, no reduce la eficacia de agentes estroprogestagénicos en mujeres que toman anticonceptivos hormonales.

Otras interacciones

La administración concomitante de valproato y topiramato o acetazolamida se ha asociado con encefalopatía y/o hiperamonemia. En pacientes tratados con estos dos fármacos, deben monitorizarse cuidadosamente los signos y síntomas de encefalopatía hiperamonémica,

Quetiapina

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

En diabéticos con sospecha de cetoacidosis debe tenerse en cuenta la posibilidad de obtener resultados falso-positivos en el test de excreción de cuerpos cetónicos ya que el valproato sódico es metabolizado parcialmente a cuerpos cetónicos.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Entre los signos clínicos de intoxicación destacan confusión, sedación o incluso, coma con hipotonía muscular, miastenia e hipo o arreflexia. En algunos casos también se puede presentar hipotensión, miosis, alteraciones cardiovasculares y respiratorias, colapso circulatorio/shock, acidosis metabólica, hipocalcemia e hipernatremia. Se puede dar caso de sobredosis con desenlace mortal.

En adultos y niños, los altos niveles plasmáticos provocan reacciones neurológicas anormales y cambios de comportamiento. No obstante, los síntomas pueden ser variables y se han descrito convulsiones en presencia de niveles plasmáticos muy elevados. Se puede presentar casos de hipertensión intracraneal asociada a edema cerebral.

La presencia de sodio en las presentaciones con valproato puede dar lugar a hipernatremia cuando existe una sobredosis.

No se conoce un antídoto específico. El tratamiento en régimen hospitalario de la sobredosis debe ser sintomático y se debe monitorizar la función cardiorrespiratoria. En caso de intoxicación oral se realizará lavado gástrico que, puede ser útil hasta 10 a 12 horas tras la ingestión, y se administrará carbón activado, mejor antes de los 30 minutos después de la ingestión. En este caso, es necesario una vigilancia médica intensiva.

En algunos casos aislados se puede utilizar la naloxona. Puede ser útil la diuresis forzada o la hemodiálisis. La diálisis peritoneal es poco eficaz.

En caso de sobredosis masiva, hemodiálisis y hemoperfusión pueden ser utilizadas.

No hay una experiencia suficiente sobre la eficacia de la perfusión de carbón activado hematogénico o sobre el remplazo completo de plasma o transfusión sanguínea. Por esta razón, particularmente en niños, se recomienda el tratamiento hospitalario intensivo, sin técnicas especiales de desintoxicación, pero con control de la concentración plasmática.

En caso de sobredosis o ingesta accidental, consultar al Servicio de Toxicología del Hospital de EMERGENCIAS MEDICAS Tel.: 220-418 o el 204-800 (int. 011).

RESTRICCIONES DE USO:

Trastornos de la fertilidad: Se puede presentar amenorrea, ovarios poliquísticos e incremento de los niveles de testosterona en mujeres que utilizan valproato (ver Reacciones Adversas). La administración de valproato también puede disminuir la fertilidad en hombres (ver Reacciones Adversas). Los trastornos de la fertilidad pueden se reversibles después de la interrupción del tratamiento.

Embarazo: Valproato está contraindicado como tratamiento para la epilepsia durante el embarazo a menos que no haya una alternativa adecuada para tratar la epilepsia. Valproato está contraindicado para su uso en mujeres en edad fértil a menos que se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazos (ver Contraindicaciones y Precauciones y Advertencias).

Pasaje de la droga a leche materna: Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con Diplonat teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia para el niño y los beneficios del tratamiento para la mujer.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Diplonat actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir: somnolencia mareos, alteraciones visuales y disminución de la capacidad de reacción. Estos efectos así como la propia enfermedad hacen que sea recomendable tener precaución a la hora de conducir vehículos o manejar maquinaria peligrosa, especialmente mientras no se haya establecido la sensibilidad particular de cada paciente al medicamento.

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura entre 15° y 30°C

PRESENTACIONES:

DIPLONAT- Comprimido Recubierto

Caja conteniendo 10 comprimidos recubiertos

Caja conteniendo 40 comprimidos recubiertos

Caja conteniendo 100 comprimidos recubiertos

DIPLONAT 250- Jarabe

Caja conteniendo un frasco por 100 mL

Bandeja de cartón conteniendo 25 frascos por 100 mL de jarabe (Presentación Hospitalaria).

Bandeja de cartón conteniendo 50 frascos por 100 mL de jarabe (Presentación Hospitalaria).

Estos medicamentos deben ser usados únicamente por prescripción médica y no podrán repetirse sin nueva indicación del facultativo.

En caso de uso de estos medicamentos sin prescripción médica, la ocurrencia de efectos adversos e indeseables será de exclusiva responsabilidad de quien lo consuma.

Si Ud. es deportista y está sometido a control de doping, no consuma estos productos sin consultar a su médico.

Director Técnico: Q.F. Laura Ramírez

Reg. Prof. Nº 4.142

Autorizado por DINAVISA

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS