

Nota N° 005-CNFV-DFV-DNFD-2025
Panamá, 16 de enero de 2025

Para: PROFESIONALES DE LA SALUD



De: MAGISTER URIEL B. PÉREZ M.
Director Nacional de Farmacia y Drogas



NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

RECOMENDACIÓN DEL PRAC SOBRE LA MODIFICACIÓN DE LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE LOS PRODUCTOS QUE CONTIENGAN ÁCIDO VALPROICO, VALPROATO SÓDICO, VALPROATO PIVOXIL, VALPROATO SEMISÓDICO, VALPROMIDA, VALPROATO BISMUTO, VALPROATO CÁLCICO Y VALPROATO MAGNÉSICO, REFERENTE A LA INTERACCIÓN FARMACOLÓGICA (IF) ENTRE EL VALPROATO Y CLOZAPINA: POSIBLES EFECTOS SOBRE LA MIOCARDITIS Y POSIBLES EFECTOS SOBRE LA NEUTROPENIA/AGRANULOCITOSIS.

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD, DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LAS ALERTAS Y NOTAS INFORMATIVAS EMITIDAS POR AUTORIDADES REGULATORIAS INTERNACIONALES DE REFERENCIA, EN MATERIA DE FARMACOVIGILANCIA, CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha emitido las conclusiones científicas dispuestas en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para ácido valproico, valproato sódico, valproato pivoxil, valproato semisódico, valpromida, valproato bismuto, valproato cálcico y valproato magnésico.

Las conclusiones científicas son las siguientes: Interacción farmacológica (IF) entre valproato y clozapina: posibles efectos sobre la miocarditis y posibles efectos sobre la neutropenia/agranulocitosis.

Varios estudios de literatura, por ejemplo, Vickers et al (2022), Malik et al (2018) y Yang et al (2023) muestran una interacción entre valproato y clozapina. Los estudios indican sistemáticamente una mayor incidencia de reacciones adversas con el uso combinado de valproato y clozapina y sugieren que valproato durante el inicio del tratamiento con clozapina es un factor de riesgo de inflamación inducida por clozapina y acontecimientos adversos graves como miocarditis y neutropenia.

Los TAC de todos los productos que contengan valproato deben actualizar la información del producto. Se han notificado casos de efectos adversos aditivos sobre el uso concomitante. El uso de valproato puede aumentar el riesgo de toxicidad inducida por clozapina.

Neumonía eosinofílica

Aunque el derrame pleural ya está indicado para valproato, el origen eosinofílico del derrame pleural causado por valproato debe abordarse mejor en la información del producto de valproato, explicando el término existente, para reflejar mejor la literatura científica.

Hiperpigmentación

En vista de los datos disponibles de seis (6) casos relevantes de hiperpigmentación en la piel, mucosa o uñas, con un tiempo de aparición plausible y sin factores de confusión, incluidos los casos con retirada positiva, el Estado Miembro de referencia considera que una relación causal entre valproato e hiperpigmentación es al menos una posibilidad razonable. El PRAC concluyó, y acordó con el TAC, que la información del producto de los productos que contienen valproato debe modificarse en consecuencia.

Reacciones Adversas Cutáneas Graves y angioedema

El TAC innovador, Sanofi propuso añadir una advertencia sobre las RACG y el angioedema en la sección 4.4 de la FT (incluidas las secciones correspondientes de PL). La advertencia propuesta está en consonancia con la guía RACG. Por lo tanto, el PRAC recomienda una actualización de la información del producto.

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CMDh está de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y los motivos de recomendación.

Motivos para la modificación de las condiciones de la (s) autorización (es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas del ácido valproico, valproato sódico, valproato pivoxil, valproato semisódico, valpromida, valproato bismuto, valproato cálcico, valproato magnésico, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del/de los medicamento(s) que contienen ácido valproico, valproato sódico, valproato pivoxil, valproato semisódico, valpromida, valproato bismuto, valproato cálcico, valproato magnésico no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto (texto nuevo subrayado y en negrita, texto eliminado tachado-atrasado con barra)

A. Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto>

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto. Ver Sección	Reacción Adversa
Sección 4.4	Se debe añadir una advertencia de la siguiente manera: <u>Reacciones cutáneas graves y angioedema</u> <u>Se han notificado reacciones cutáneas graves (RACG), como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (Síndrome de DRESS), eritema multiforme y angioedema, en asociación con el tratamiento con valproato. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de manifestaciones cutáneas graves y monitorizarlos estrechamente. En caso de que se observen signos de RACG o angioedema, se necesita una evaluación rápida y se debe interrumpir el tratamiento si se confirma el diagnóstico de RACG o angioedema.</u>

Sección 4.5	<p>Se debe añadir una(s) interacción(es) de la siguiente manera:</p> <p><u>Clozapina</u></p> <p><u>El tratamiento concomitante con valproato y clozapina puede aumentar el riesgo de neutropenia y miocarditis inducida por clozapina. Si es necesario el uso concomitante de valproato con clozapina, se requiere una cuidadosa monitorización de ambos tratamientos.</u></p>
Sección 4.8	<p>La siguiente reacción adversa debe modificarse en el SOC, trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:</p> <p>Poco frecuentes: Derrame pleural (<u>eosinofílico</u>)</p> <p>Se debe añadir la siguiente reacción adversa en el SOC Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo con frecuencia “desconocida”:</p> <p><u>Hiperpigmentación</u></p>

B. Prospecto

Ver Sección	Reacción Adversa
<p>Sección 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar <product></p>	<p>[...] CONSULTE A SU MÉDICO INMEDIATAMENTE:</p> <p><u>-Se han notificado reacciones cutáneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (Síndrome de DRESS), eritema multiforme y angioedema, en asociación con el tratamiento con valproato. Busque atención médica inmediatamente si nota alguno de los síntomas relacionados con estas reacciones cutáneas graves que se describen en la sección 4.</u></p> <p>[...] Antes de tomar este medicamento, hable con su médico</p> <p><u>Si ha desarrollado alguna vez una erupción cutánea grave o descamación, ampollas y/o llagas en la boca después de tomar valproato.</u></p> <p>[...] Otros medicamentos y X</p> <p>Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Algunos medicamentos pueden alterar el efecto de valproato o viceversa. Entre estos medicamentos se incluyen: <u>clozapina (para tratar enfermedades de salud mental)</u></p>

<p>Sección 4. Posibles efectos adversos</p>	<p>Informe a su médico inmediatamente si aparece cualquiera de los siguientes efectos adversos graves. Es posible que necesite atención médica urgente:</p> <p>Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Dificultad para respirar, dolor o presión en el pecho (especialmente al inhalar), dificultad para respirar y tos seca debido a la acumulación de líquido alrededor de los pulmones (derrame pleural)</u> <p>Raras: pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Dificultad para respirar y dolor debido al drenaje de líquido pulmonar</u> <p>[...]</p> <p>Informe a su médico o farmacéutico si alguno de los siguientes efectos secundarios se agrava o dura más de unos días; puede necesitar tratamiento médico: Frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>zonas más oscuras de la piel y las mucosas (hiperpigmentación)</u> <p>-<Frecuencia a asignar>: <u>Dificultad para respirar y dolor debido al drenaje de la acumulación de líquido pulmonar fuera de los pulmones</u></p> <p>Sin embargo, el Estado Miembro Principal consideró que el/los TAC(s) deben proporcionar respuestas satisfactorias a la solicitud de información complementaria que se detalla en el anexo.</p>
---	--

Situación en Panamá

Actualmente en la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, se encuentran registrados los siguientes productos comerciales que contienen como principio activo valproato de litio, valproato sódico, valproato semisódico y valproato de magnesio.

Nombre del Producto	Registro Sanitario	Fabricante
EPIVAL ER 1000 MG TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA	114678	ABBOTT LABORATORIOS DO BRASIL LTDA, DE BRASIL
EPIVAL 500 MG TABLETAS CON CAPA ENTERICA	52069	ABBOTT LABORATORIES, DE MÉXICO
EPIVAL 250 MG TABLETAS CON CAPA ENTERICA.	52070	ABBOTT LABORATORIES DE MÉXICO, S.A. DE C.V. DE MÉXICO
DEPACON 500 MG / 5 ML SOLUCIÓN INYECTABLE PARA INFUSIÓN I.V.	50352	HOSPIRA INC., DE ESTADOS UNIDOS
DEPAKENE 250 MG / 5 ML JARABE	51467	ABBOTT LABORATORIES DE MÉXICO, S.A. DE C.V. DE MÉXICO
VALIPESIA 250MG/5ML JARABE.	68466	LABORATORIOS ARSAL, S.A. DE C.V. DE EL SALVADOR

Página 5
Nota N° 005-CNFV-DFV-DNFD-2025
Fecha: 16 de enero de 2025

DIPLEXIL-R 500 MG TABLETAS CON RECUBIERTA ENTÉRICA	100254	LUSOMEDICAMENTA - SOCIEDADE TÉCNICA FARMACEUTICA, S.A. DE PORTUGAL
DIPLEXIL-R 250 MG TABLETAS CON RECUBIERTA ENTÉRICA	100110	LUSOMEDICAMENTA - SOCIEDADE TÉCNICA FARMACEUTICA, S.A. DE PORTUGAL
EPIVAL ER 500 MG TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.	99686	ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA, DE BRASIL
EPIVAL ER 250 MG TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA	98737	ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA, DE BRASIL
ATEMPERATOR 400 MG TABLETAS MASTICABLES SABOR CANELA	115269	ARMSTRONG LABORATORIOS DE MEXICO S.A. DE C.V. DE MÉXICO
ATEMPERATOR LP 300MG TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA	107473	ARMSTRONG LABORATORIOS DE MEXICO S.A. DE C.V.
ATEMPERATOR 500 MG TABLETAS CON CAPA ENTERICA	39495	ARMSTRONG LABORATORIOS DE MEXICO S.A. DE C.V.
ATEMPERATOR S SUSPENSIÓN ORAL	42593	ARMSTRONG LABORATORIOS DE MEXICO S.A. DE C.V.

Fuente: Base de Datos de Registro Sanitario de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas

De los principios activos valproato pivoxil, valpromida, valproato bismuto y valproato cálcico no se encuentran productos comerciales registrados.

A la fecha en el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) se han recibido reportes de sospechas de reacción adversa a medicamentos (RAM) asociadas al principio activo ácido valproico y valproatos; sin embargo, no están relacionadas a la información publicada en esta nota de seguridad.

La Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, a través del CNFV emitió las siguientes notas de seguridad de medicamentos relacionada con el uso de ácido valproico y valproatos, las mismas se encuentran publicadas en la página web del Ministerio de Salud, procedemos a detallar las mismas:

ÁCIDO VALPROICO

- 📌 08 de abril de 2019. Titulada: “Guía para pacientes que usan Ácido Valproico.”
- 📌 Nota 013/CNFV/DFV/DNFD del 12 de marzo de 2018. Titulada: “Nuevas Medidas para evitar la exposición de ácido Valproico durante el embarazo.”
- 📌 Nota 0024/CNFV/DFV/DNFD del 14 de febrero de 2018. Titulada: “Lista de Verificación para la prescripción de Ácido Valproico y sus Sales.”
- 📌 Nota 141/CNFV/DFV/DNFD de 01 de diciembre de 2015. Titulada: “Nota aclaratoria sobre el Uso del Formulario de Consentimiento Informado de los Principios Activos Talidomida, Isotretinoína, Micofenolato de Mofetilo, Ácido Micofenólico, Lenalidomida, Leflunomida, Ácido Valproico o sus sales.”
- 📌 Nota 1717/CNFV/DFV/DNFD de 23 de diciembre de 2014. Titulada: “ESTUDIO: Ácido Valproico – Una revisión de los informes de seguridad de casos individuales serios en población pediátrica en Vigibase.”
- 📌 Nota 1450/CNFV/DFV/DNFD de 11 de noviembre de 2014. Titulada: “Ácido Valproico: Nuevas Recomendaciones de Uso en Niñas y Mujeres con capacidad de Gestación.”
- 📌 Nota 0483/CNFV/DNFD de 30 de abril de 2014. Titulada: “Interacción entre Lamotrigina y Ácido valproico puede potenciar el Desarrollo

VALPROATOS

- 📌 Nota 063-CNFV-DFV-DNFD-2024 del 13 de noviembre de 2024. Titulada: “Boletín sobre Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de Septiembre de 2024 emitido por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para Metamizol, 5-Fluorouracilo, Medroxiprogesterona, Alopurinol, Amantadina, Amiodarona, Amitriptilina, Brivaracetam, Dapagliflozina/Metformina, Macrogl 3350, Nomegestrol/Estradiol, Odevixibat, Osilodrostat, Secukinumab, Valproato.”

Página 6
Nota N° 005-CNFV-DFV-DNFD-2025
Fecha: 16 de enero de 2025

- 📌 Nota 052-24/CNFV/DFV/DNFD de 23 de septiembre de 2024. Titulada: “Síndrome de Hipersensibilidad a Anticonvulsivantes (Fenitoína, Valproato de Magnesio, Lamotrigina y Fenobarbital) y Reactividad Cruzada.”
- 📌 Nota 014-24/CNFV/DFV/DNFD de 27 de marzo de 2024. Titulada: “Uso de Valproato en Varones – Recomendaciones para evitar el Posible Riesgo de Trastornos del Neurodesarrollo en sus hijos tras la Exposición Paterna.”
- 📌 Nota 036-23/CNFV/DFV/DNFD de 10 de agosto de 2023. Titulada: “Evaluación de la Exposición Paterna y Riesgo de Alteraciones del Neurodesarrollo en Niños.”
- 📌 Nota 047/CNFV/DFV/DNFD de 06 de julio de 2018. Titulada: “Aprobación de nuevas medidas para evitar la exposición al Valproato durante el embarazo.”
- 📌 Nota 0141/CNFV/DFV/DNFD de 24 de octubre de 2017. Titulada: “Valproato y Trastornos del Desarrollo”
- 📌 Nota 0049/CNFV/DFV/DNFD de 15 de abril de 2015. Titulada: “Valproato: Exposición Fetal y Deterioro Cognitivo”
- 📌 Nota 0148CNFV/DFV/DNFD de 13 de febrero de 2014. Titulada: “Aspectos de Seguridad que reiterar con Valproato de Sodio.”
- 📌 Nota Enero 2010. Titulada: “Información para los Profesionales de la Salud: El riesgo de defectos congénitos del tubo neural después de la exposición prenatal al valproato”

La Dirección Nacional de Farmacia y Drogas comunicará esta información a través de la sección de notas de seguridad de medicamentos del Ministerio de Salud (<http://www.minsa.gob.pa/información-salud/alertas-y-comunicados>).

El Centro Nacional de Farmacovigilancia recomienda a los profesionales de salud tomar en consideración la nueva información de seguridad enunciada.

Se solicita a los laboratorios fabricantes incluir la información de seguridad enunciada en esta nota de seguridad en la ficha técnica o monografía y en el inserto o prospecto de sus productos comerciales registrados.

Ante las sospechas de reacciones adversas y fallas terapéuticas, les recomendamos a los profesionales sanitarios notificarlas al CNFV del Ministerio de Salud (MINSa), a través de los formularios correspondientes. Se les recuerda que está disponible el portal de notificaciones en línea (www.notificacentroamerica.net)

Para finalizar, le agradecemos tomar en consideración la información comunicada en esta nota de seguridad y le solicitamos haga extensiva esta información a otros profesionales de la salud.

Fuentes de Información:

1. Agencia Europea de Medicamentos (EMA), Europa, [en línea] https://www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/valproic-acid-sodium-valproate-valproate-pivoxilvalproate-magnesium-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable-implementation-psusa-00003090-202401_es.pdf [Consultada: 16/01/2025]
2. Base de Datos de Registro Sanitario de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada: 16/01/2025]
3. Base de Datos sobre Notificaciones de Reacciones Adversas de Medicamentos (RAMs) de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada: 16/01/2025]
4. Base de Datos de Notas de Seguridad de Medicamentos de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada: 16/01/2025]

P.D.: El objetivo de esta nota de seguridad de medicamentos es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las agencias reguladoras de medicamentos. Esta es una traducción del texto original de carácter informativo. Cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá el del texto en su idioma de origen.
ED/mfd -----última línea-----