

0034-26/CNFV/DFV/DNFD  
Panamá, 29 de abril de 2026

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD Y POBLACIÓN GENERAL**

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

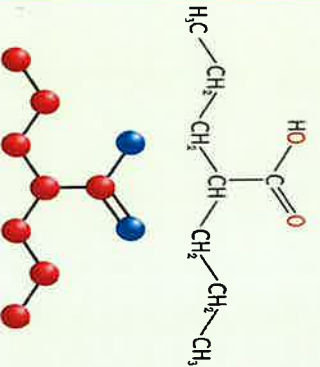


#### NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

### **INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS CLÍNICAMENTE RELEVANTES ENTRE ÁCIDO VALPROICO, FENITOÍNA Y FENOBARBITAL**

**PRODUCTO DEL ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DE NOTIFICACIONES DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS RECIBIDAS PARA EL PRINCIPIO ACTIVO ÁCIDO VALPROICO, EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:**

El Centro Nacional de Farmacovigilancia recibió en marzo de 2026, un reporte de sospechas de reacciones adversas asociadas a la administración de ácido valproico junto a otros fármacos anticonvulsivantes. En este caso se describió que tras la primera dosis de ácido valproico, la paciente (69 años) experimentó: somnolencia excesiva, náuseas y mareos. Además, presentó un aumento en los niveles plasmáticos de fenitoína y fenobarbital.



El ácido valproico es un fármaco ampliamente utilizado en el manejo de la epilepsia, trastorno bipolar y profilaxis de migraña. Debido a sus características farmacocinéticas presenta un perfil de interacciones medicamentosas importante.

El ácido valproico es un potente inhibidor enzimático, lo que afecta el metabolismo de otros medicamentos y su concentración plasmática. Además, posee una alta unión a proteínas plasmáticas (80-90%), lo que favorece interacciones medicamentosas por desplazamiento, especialmente con otros fármacos altamente ligados a la albúmina.

La coadministración con otros anticonvulsivantes como fenobarbital y fenitoína puede dar lugar a interacciones farmacocinéticas complejas, incluyendo inducción e inhibición enzimáticas simultánea, lo que requiere monitorización estrecha de niveles plasmáticos y ajuste de dosis.

Tome en consideración las siguientes interacciones farmacológicas entre ácido valproico, fenitoína y fenobarbital:

#### **Fenobarbital + ácido Valproico**

El ácido valproico puede incrementar las concentraciones plasmáticas de fenobarbital debido a la inhibición de su catabolismo hepático. Este efecto es especialmente relevante en fases iniciales del tratamiento combinado y en población pediátrica, donde se ha descrito una mayor susceptibilidad a los efectos depresores del sistema nervioso central. Por lo tanto, es necesario un control clínico durante los 15 primeros días del tratamiento combinado, con una reducción inmediata de la dosis de fenobarbital ante los primeros signos de sedación, y monitorización estrecha de las concentraciones plasmáticas de fenobarbital para evitar acumulación del fármaco.

#### **Fenitoína + ácido valproico**

El ácido valproico puede reducir la concentración plasmática total de fenitoína, pero incrementar su fracción libre (forma farmacológicamente activa), al ser desplazado de su sitio de unión a las proteínas plasmáticas por el ácido valproico, dando lugar a posibles síntomas de sobredosis. Además, el ácido valproico puede inhibir el metabolismo hepático de fenitoína, lo que contribuye a

una mayor exposición sistémica y riesgo de toxicidad. Por lo tanto, se recomienda el control clínico. Cuando se determinen las concentraciones plasmáticas de fenitoína se debe evaluar la forma libre.

De forma bidireccional, tanto la fenitoína como el fenobarbital actúan como **inductores enzimáticos hepáticos**, incrementando el metabolismo del ácido valproico y reduciendo sus concentraciones séricas, lo que puede comprometer su eficacia terapéutica. Adicionalmente, se ha observado que esta combinación puede aumentar los metabolitos del ácido valproico y favorecer alteraciones metabólicas como hiperamonemia, lo que refuerza la necesidad de vigilancia clínica y bioquímica.

#### Situación en Panamá:

De acuerdo con la base de datos para la consulta de Registros Sanitarios de Medicamentos y Productos Similares de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, en Panamá se encuentran registrados ocho productos que contiene Ácido Valproico en su formulación (Tabla N° 1).

**Tabla N°1: Producto registrado en Panamá que contienen ácido valproico y sus sales**

Nombre comercial	Principio activo	Laboratorio fabricante	Registro Sanitario
Epival ER 250mg Tabletas de Liberación Prolongada	Acido valproico (Divalproato sódico)	Abbott Laboratorios Do Brasil LTDA.	98737
Epival ER 500 mg Tabletas de Liberación Prolongada	Ácido Valproico (Divalproato sódico)	Abbott Laboratorios Do Brasil LTDA	99686
Atemperator 100 mg Tabletas Masticables Sabor Canela	Valproato de Magnesio	Armstrong Laboratorios de México S.A. de C.V.	203599
Valpesia 250 mg/5 mL Jarabe	Ácido Valproico	Laboratorios Arsal, S.A. de C.V.	68466
Atemperator S Suspensión Oral	Valproato de Magnesio	Armstrong Laboratorios de México S.A. de C.V.	42593
Atemperator 500 mg Tabletas con Capa Entérica	Valproato de Magnesio	Armstrong Laboratorios de México, S.A. de C.V.	39495
Flaxvan Jarabe	Ácido Valproico	Lafedar, S.A.	207760
Valprilexia 250 mg/5 mL Solución Oral	Ácido Valproico	Laboratorios Palm S.A.	204515
Depakene 250mg/5 mL Jarabe	Ácido Valproico (Valproato de sodio)	Abbott Laboratorios de México, S.A. de C.V.	51467
Valette 250 mg Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada	Divalproato de sodio	Eurofarma Laboratorios S.A.	210423
Valette 500 mg Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada	Divalproato de sodio	Eurofarma Laboratorios S.A.	211643
Valproato Sódico Aqueuant 400 mg/ 4 mL Solución para Inyección	Valproato sódico	Laboratoire Aqueuant	210258
Atemperator LP 300 mg Tabletas de Liberación Prolongada	Valproato de magnesio	Armstrong Laboratorios de México S.A de C.V	107473
Epival 250mg Tabletas con Capa Entérica	Ácido Valproico (Divalproato sódico)	Abbott Laboratorios de México S.A. de C.V.	52070
Epival 500mg Tabletas con Capa Entérica	Ácido Valproico (Divalproato sódico)	Abbott Laboratorios de México, S.A. de C.V.	52069

**Fuente:** Base de datos para la consulta de Registros Sanitarios de Medicamentos. Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. Consultada: 29 de abril de 2026.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia desde 2010 a la fecha, ha confeccionado quince notas de seguridad de medicamentos relacionadas al principio activo ácido valproico, las cuales detallamos a continuación:

- ❖ Nota informativa de enero de 2010, titulada "Riesgo de defectos congénitos del tubo neural después de la exposición prenatal al valproato".
- ❖ Nota Informativa N° 0148/CNFV/DNFD de 13 de febrero de 2014, titulada "Aspectos de seguridad que reiterar con valproato de sodio".
- ❖ Nota informativa N° 0483/CNFV/DNFD de 30 de abril de 2014, titulada "Interacción entre lamotrigina y ácido valproico puede potenciar el desarrollo de reacciones adversas cutáneas graves (Síndrome de Stevens-Johnson)".
- ❖ Nota Informativa N° 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 Informativa N° 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 Informativa de Seguridad N° 0049/CNFV/DNFD de 15 de abril de 2015, titulada "Valproato: Exposición fetal y deterioro cognitivo".
- ❖ Nota de seguridad de medicamentos N° 0141/CNFV/DFV/DNFD de 24 de octubre de 2017, titulada "Valproato y trastornos del desarrollo".
- ❖ Nota de seguridad de medicamentos N° 013/CNFV/DFV/DNFD de 12 de marzo de 2018, titulada "Nuevas medidas para evitar la exposición de ácido valproico durante el embarazo".
- ❖ Nota de seguridad de medicamentos N° 047/CNFV/DFV/DNFD de 6 de julio de 2018, titulada "Aprobación de nuevas medidas para evitar la exposición al valproato durante el embarazo".
- ❖ Nota de seguridad de medicamentos N° 036-23/CNFV/DFV/DNFD de 10 de agosto de 2023, titulada "Valproato: Evaluación de la Exposición Paterna y Riesgo de Alteraciones del Neurodesarrollo en Niños".
- ❖ Nota de Seguridad de Medicamentos N° 014-24 de 27 de marzo de 2024, titulada: "Valproato en varones, recomendaciones para evitar trastornos del neurodesarrollo en sus hijos".
- ❖ Nota de Seguridad de Medicamentos N° 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 de Seguridad de Medicamentos N° 005-CNFV-DFV-DNFD-2025 de 16 de enero de 2025, titulada: "PRAC recomienda modificar la información de seguridad de ácido valproico y sus sales (sódico, pivoxil, semisódico, bismuto, cálcico y magnésico) referente a su interacción con clozapina y posibles efectos sobre la miocarditis y neutopenia/agranulocitosis".
- ❖ Nota de Seguridad de Medicamentos N° 014-25/CNFV/DFV/DNFD de 18 de febrero de 2025, titulada: "La MHRA recomendó para pacientes nuevos la revisión de dos especialistas antes de iniciar el tratamiento con valproato para pacientes menores de 55 años (masculinos y femeninos), esto aplica con el fin de determinar que no existe otra alternativa".
- ❖ Nota de Seguridad de Medicamentos N° 046-CNFV-DFV-DNFD-2025 de 12 de junio de 2025, titulada: "La Agencia Reguladora del Reino Unido tiene disponibles materiales de seguridad y educativos actualizados sobre los riesgos reproductivos con valproato".

La Dirección Nacional de Farmacia y Drogas con la finalidad de salvaguardar la salud de la población recomienda a los profesionales de la salud mantener una vigilancia estrecha de los pacientes expuestos a ácido valproico, fenitoína y fenobarbital, debido a la relevancia clínica de estas interacciones y el impacto en la seguridad de los pacientes, de ser posible clínicamente evitar estas combinaciones individualizando cada caso. Además, se exhorta a los pacientes a no automedicarse y consultar a su médico o farmacéutico ante cualquier duda que tenga sobre sus medicamentos.

Ante las sospechas de reacciones adversas a medicamentos y fallas terapéuticas, les recomendamos notificarnos al Centro Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud (MINSA), a través de los formularios correspondientes. Para la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos está disponible el portal de notificaciones en línea ([www.notificacentroamerica.net](http://www.notificacentroamerica.net)). Para las notificaciones de sospechas de fallas terapéuticas utilizar la plataforma digital FADDI.

Para finalizar, le solicitamos tomar en consideración la información enunciada en esta nota de seguridad de medicamentos y hágala extensiva a otros profesionales de la salud y pacientes.

#### Fuentes de Información:

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). En línea. [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62121/FT\\_62121.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62121/FT_62121.html) Consultada: 29 de abril de 2026.
2. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). En línea. <https://mhraproducts4853.blob.core.windows.net/docs/3341cc3f843207c162585d709d1f58f4fcb67287>. Consultada: 29 de abril de 2026.
3. Tatro, David. S. (2004). *Drug Interaction Facts* (D. S. Tatro, Ed.). Facts & Comparisons. 1621

4. LACY, Charles; ARMSTRONG, Lora y GOLDMAN, Morton. 2007. Drug Information Handbook: A Comprehensive Resource for all Clinicians and Healthcare Professionals, 15to ed. Canadá. Lexi-Comp. 2148.
5. Baxter, K. (2009). *Stockley Interacciones farmacológicas*. Pharma Editores (Lexus). 1296
6. Heath Canada. En línea. [https://pdf.hres.ca/dpdp\\_pm/00078224.PDF](https://pdf.hres.ca/dpdp_pm/00078224.PDF)
7. Base de datos para la consulta de Registros Sanitarios de Medicamentos y Productos Similares. Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. Consultada: 29 de abril de 2026.

*PD: El objetivo de esta nota de seguridad de medicamentos es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos recibidas en el Centro Nacional de Farmacovigilancia.*

.....última línea.....

.....ED/MD/SR