

La fracción libre de Ácido Valproico se cuadruplicó en presencia de la aspirina en comparación con Ácido Valproico solo. La vía de la β -Oxidación que comprende el 2-E-ácido valproico, 3-OH-ácido valproico y 3-ceto ácido valproico, disminuyó el 25% de los metabolitos totales excretados con Ácido Valproico solo a 8,3% en presencia de aspirina. Se deberá observar precaución al coadministrar Ácido Valproico y aspirina.

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 crisis de ausencia.

Etosuximida: Ácido Valproico inhibe el metabolismo de la etosuximida. La administración de una sola dosis de 500 mg de etosuximida con Ácido Valproico (800 a 1600 mg/día) a voluntarios sanos se vio acompañada por un incremento del 25% en la vida media de eliminación de la etosuximida sola. Los pacientes que reciben Ácido Valproico y etosuximida, especialmente junto con otros anticonvulsivantes, deberán ser controlados para detectar alteraciones en las concentraciones séricas de ambas drogas.

Felbamato: las concentraciones medias de Ácido Valproico en estado constante pueden aumentar en un 28% a 54% cuando se agrega felbamato al tratamiento de pacientes epilépticos estabilizados con Ácido Valproico. Podrá ser necesario disminuir la dosis de Ácido Valproico cuando se inicie la administración de felbamato. Podrán requerirse menores dosis de Ácido Valproico cuando se lo administre concomitantemente con felbamato.

Lamotrigina: la vida media de la lamotrigina aumentó de 26 a 70 horas cuando se coadministró Ácido Valproico. La dosis de la lamotrigina deberá ser reducida cuando se coadministren ambas drogas.

Lito: la coadministración de Ácido Valproico (500 mg dos veces por día) y carbonato de litio (300 mg tres veces por día) a hombres sanos no afectó la cinética de estado constante del litio.

Fenobarbital: Ácido Valproico demostró inhibir el metabolismo del fenobarbital. La fracción de la dosis de fenobarbital excretada sin modificar aumentó un 50% en presencia de Ácido Valproico. Existe evidencia de que Ácido Valproico puede reducir el clearance no renal (aumento del 50% en la vida media y disminución del 30% en el clearance plasmático del fenobarbital [dosis única de 60 mg]). Este fenómeno puede provocar severa depresión del SNC. También se ha informado que la combinación de Ácido Valproico y fenobarbital produce depresión del SNC sin elevaciones significativas en los niveles séricos de ambas drogas.

Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con barbitúricos deberán controlarse estrechamente para detectar signos de toxicidad neurológica. Se deberán obtener las concentraciones barbitúricas séricas, si fuera posible, y luego disminuir la dosificación del barbitúrico, si fuera necesario.

Fenitoína: Ácido Valproico desplaza a la fenitoína 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 fenitoína (250 mg) en voluntarios sanos fue asociada con un incremento del 60% en la fracción libre de fenitoína. El clearance plasmático total y el volumen de distribución aparente de la fenitoína aumentaron un 30% en presencia de Ácido Valproico. Tanto el clearance como el volumen de distribución aparente de la fenitoína libre se vieron reducidos en un 25%.

En pacientes con epilepsia, hubo informes de crisis convulsivas importantes con la combinación de Ácido Valproico y fenitoína. La dosis de fenitoína deberá ajustarse según la situación clínica.

Primidona: la primidona se metaboliza a un barbiturato y, por lo tanto, puede interactuar con Ácido Valproico de forma idéntica o similar al fenobarbital.

Warfarina: en un estudio *in vitro*, el Ácido Valproico aumentó la fracción libre de la warfarina hasta un 32,6%. Se desconoce la relevancia terapéutica de este dato; sin embargo, se deberán controlar los parámetros de coagulación cuando se administra Ácido Valproico a pacientes que reciben anticoagulantes.

Rifampicina: un estudio que investigó la administración de una dosis única de Ácido Valproico (7 mg/kg) 36 horas después de 5 noches de administración diaria de rifampicina (600 mg) reveló un 40% de aumento en el clearance oral de Ácido Valproico. La coadministración de Ácido Valproico y rifampicina podrá requerir el ajuste de la dosis de Ácido Valproico.

Antibióticos Carabepénemicos: los antibióticos carabepénemicos (Ertapenem, Meropenem, Imipenem) pueden reducir las concentraciones séricas de Ácido Valproico a niveles subterapéuticos, y en consecuencia producir pérdida del control de las convulsiones. No se ha dilucidado el mecanismo de esta interacción. Se recomienda controlar frecuentemente las concentraciones séricas de Ácido Valproico después del inicio del tratamiento con carabepenem. Deberá considerarse un tratamiento antibacteriano o anticonvulsivante alternativo si las concentraciones séricas de Ácido Valproico descienden significativamente o se deteriora el control de las convulsiones.

Anticálcicos: un estudio durante el cual se coadministraron 500 mg de Ácido Valproico con anticálcicos no reveló ningún efecto sobre el grado de absorción de Ácido Valproico.

Clorpromazina: un estudio en el que se administraron de 100 a 300 mg / día de clorpromazina a pacientes esquizofrénicos que ya recibían Ácido Valproico (200 mg 2 veces por día) reveló un 15% de aumento en los niveles plasmáticos mínimos de Ácido Valproico.

Haloperidol: en un estudio en el que se administraron de 6 a 10 mg / día de haloperidol a pacientes

esquizofrénicos que ya recibían Ácido Valproico (200 mg 2 veces al día) no se registraron cambios significativos en los niveles plasmáticos mínimos de Ácido Valproico.

Diazepam: el Ácido Valproico desplaza al diazepam de sus sitios de unión a la albúmina plasmática e inhibe su metabolismo. La coadministración de Ácido Valproico (1500 mg/diarios) aumentó la fracción libre de diazepam (10 mg) en un 90% en voluntarios sanos. 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 alterada con el agregado de Ácido Valproico.

Tolbutamida: los experimentos *in vitro* revelaron que la fracción libre de la tolbutamida se vio incrementada a 20% a 50% cuando se agregó a muestras de plasma recolectadas de pacientes tratados con Ácido Valproico. Se desconoce su relevancia clínica.

Zidovudina: en 6 pacientes HIV-seropositivos, el clearance de la zidovudina (100 mg c/ 8 horas) disminuyó en un 38% después de la administración de Ácido Valproico (250 o 500 mg c/ 8hs); la vida media de la zidovudina no se vio alterada.

Acetaminofeno: el Ácido Valproico no afectó ninguno de los parámetros farmacocinéticos del acetaminofeno cuando se lo administró concomitantemente a 3 pacientes epilépticos.

Amitriptilina/Nortriptilina: la administración de una dosis oral única de 50 mg de amitriptilina a 15 voluntarios sanos (10 hombres y 5 mujeres) que recibían Ácido Valproico (500 mg 2 veces al día) produjo una disminución del 34% en el clearance plasmático de la amitriptilina y del 34% en el clearance neto de la nortriptilina.

Lorazepam: la administración concomitante de Ácido Valproico (500 mg 2 veces al día) y lorazepam (1 mg 2 veces al día) a hombres normales se vio acompañada por una disminución del 17% en el clearance plasmático del lorazepam.

Anticonceptivos Esteroides Orales: la administración de una dosis única de etinilestradiol (50 μ g)/levonorgestrel (250 μ g) a 6 mujeres bajo tratamiento con Ácido Valproico (200 mg 2 veces al día) durante 2 meses no reveló ninguna interacción farmacocinética.

Topiramato: el uso combinado aumenta el riesgo de hiperglucemia con o sin encefalopatía. Los síntomas habituales son: alteración en el nivel de conciencia, alteraciones cognitivas, letargo o vómitos. En la mayoría de los casos los síntomas desaparecen al suspender la medicación. Los pacientes con defectos congénitos del metabolismo o disminución de la actividad mitocondrial del hígado pueden presentar un riesgo incrementado.

EFEKTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIA

Dado que el principio activo puede producir depresión del SNC, debe recomendarse a los pacientes prección en la realización de actividades que requieran especial atención tales como manejar vehículos o maquinarias potencialmente peligrosas. El uso de alcohol u otros depresores del SNC en forma concomitante puede incrementar estos riesgos.

EVENTOS ADVERSOS

Debido a que la mayoría de los pacientes tratados con Ácido Valproico reciben alguna otra droga anticonvulsivante asociada, no se puede establecer con precisión si los efectos adversos observados en los enfermos corresponden a una droga en particular o a la asociación de las mismas.

Psiquiátricos: pueden presentarse trastornos emocionales, depresión, agresión, psicosis, hiperactividad y trastornos del comportamiento. En 1% de los casos puede aparecer manía.

Gastrointestinales: al comienzo del tratamiento algunos individuos pueden presentar trastornos digestivos (náuseas, gastralgias) que ceden generalmente al cabo de algunos días sin interrupción del tratamiento.

Pancreáticos: se señalaron excepcionales casos de pancreatitis.

Hepatopatías: se han observado frecuentemente aumento de los valores de transaminasas en relación con la dosis. Se ha informado también incremento de las cifras de bilirrubina y alteración de otros test funcionales hepáticos, este fenómeno puede reflejar hepatotoxicidad potencialmente seria.

Neuroológicos (SNC): en pacientes que han recibido Ácido Valproico se ha observado sedación, pero este fenómeno se presentó con mayor frecuencia en pacientes tratados con combinación de anticonvulsivantes. La reducción de otra medicación antiepileptica generalmente provoca la desaparición de la sedación.

Se ha informado temblor, probablemente dosis dependiente en pacientes que recibían Ácido Valproico. Ataxia, cefalea, nistagmus, disartria, mareos, diplopia, "marchas visuales".

Asterixis e incoordinación han sido raramente observados, lo mismo que casos de coma en pacientes que reciben Ácido Valproico sólo o en combinación con fenobarbital.

Dermatológicos: caída del cabello, rash cutáneo, fotosensibilidad, Síndrome de Steven-Johnson y eritema multiforme.

Hematológicos: se señalaron casos de disminución aislada del fibrinógeno. El Ácido Valproico inhibe la fase secundaria de la agregación plaquetaria, esto puede provocar prolongación del tiempo de sangría.

El Ácido Valproico tiene un efecto inhibidor sobre la segunda fase de la agregación plaquetaria. Se ha informado petequias, formación de hematomas, equimosis y hemorragias francas.

Linfocitosis, leucopenia y eosinofilia también han sido reportadas.

11-2153/B

FLAXVAN ÁCIDO VALPROICO 5 g / 100 ml (250 mg / 5 ml)



Venta Bajo Receta
Industria Argentina

JARABE - Vía Oral

FÓRMULA
Cada 100 ml de jarabe contiene: Ácido Valproico 5 g. Excipientes: Azúcar; Amaranto; esencia de frutillas; Glicerina; Hidróxido de sodio; Metilparabeno; Propilparabeno; Sorbitol al 70%; Agua purificada c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Anticonvulsivante. Código ATC: N03AG01.

INDICACIONES

El Ácido Valproico está indicado como tratamiento único y combinado en:

- Pacientes con crisis parciales complejas que ocurrían aisladas o asociadas con otro tipo de crisis.
- El tratamiento de las crisis de ausencia, simples y complejas, y como adyuvante en pacientes con crisis múltiples que incluyen crisis de ausencia.

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Farmacodinámica

El Ácido Valproico se disocia en ion Valproato en el tracto intestinal. El Ácido Valproico ejerce fundamentalmente sus efectos farmacológicos en el sistema nervioso central. El mecanismo por el cual ejerce su efecto antiepileptico no ha sido establecido. Se ha sugerido que su actividad está relacionada con un aumento de la acción inhibitoria del neurotransmisor GABA.

Farmacocinética

Absorción/Biodisponibilidad

Después de su administración oral el Ácido Valproico se disocia en ion Valproato, es rápidamente absorbido, y la biodisponibilidad sanguínea es cercana al 100%. Las comidas retrasan la absorción de Ácido Valproico, pero no la cantidad total de droga que se absorbe.

Distribución

El volumen de distribución se limita principalmente a la sangre y al intercambio rápido de líquido extracelular. Difunde al líquido cefalorraquídeo y al cerebro. La concentración plasmática en estado de equilibrio se alcanza rápidamente (3 a 4 hs) tras la administración oral. El Ácido Valproico se une fuertemente a las proteínas plasmáticas; la unión a las proteínas es dosis-dependiente y saturable; además depende de la presencia de otras drogas y/o metabolitos con alta afinidad. A rangos terapéuticos es del 90 % y decrece a medida que la concentración se incrementa.

La eficacia terapéutica depende de alcanzar una concentración plasmática mínima de 40 a 50 μ g/ml. El rango terapéutico oscila entre 40 y 100 μ g/ml de Ácido Valproico en plasma. Cuando los valores plasmáticos muestran cifras superiores a los 200 μ g/ml necesariamente se deberá llevar a cabo una reducción posológica.

Biotransformación/Eliminación

La vida media plasmática oscila entre 15 y 17 hs, y depende del uso de drogas concomitantes. El Ácido Valproico se excreta principalmente en la orina tras su metabolización a través de glucuronconjugación y β -oxidación, menos del 3% de la droga se elimina por esta vía sin modificación.

Poblaciones especiales:

La vida media plasmática habitualmente es más corta en los niños. La unión a proteinas se ve reducida en los ancianos, pacientes con hepatopatías crónicas, insuficiencias renales. En ancianos e insuficiencias renales se ve disminuido el clearance de Ácido Valproico aumentando la cantidad de Ácido Valproico libre.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

1 ml de jarabe contiene 50 mg de Ácido Valproico.

General: el Ácido Valproico ha sido indicado como monoterapia y como terapia adyuvante en las

11-2153/B | 180 x 320 mm | Pantone 647 C | DEDICADO Paraguay

Emite	Revisa	Revisa	Aprueba
(Firma y sello)	(Firma y sello)	(Firma y sello)	(Firma y sello)
(Fecha)	(Fecha)	(Fecha)	(Fecha)

<p>convulsiones parciales complejas (CPC) en adultos y niños mayores de 10 años y en crisis de ausencias simples y complejas en adultos y adolescentes. Como la dosificación de Ácido Valproico es titulada en forma creciente, las concentraciones de fenobarbital, carbamazepina y/o fenoitona pueden verse afectadas (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).</p> <p>Crisis Parciales complejas (CPC): para adultos y niños de 10 años o más. Como monoterapia (terapia inicial):</p> <p>El Ácido Valproico no ha sido estudiado sistemáticamente como terapia inicial. Los pacientes iniciarán el tratamiento en dosis de 10 a 15 mg/kg/día. La dosificación será incrementada de 5 a 10 mg/kg por 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 fue alcanzada, deberán medirse los niveles plasmáticos para determinar si estos están dentro del rango terapéutico usualmente aceptado (50 a 100 µg/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 de Ácido Valproico ≥110 µg/ml en mujeres y ≥135 µg/ml en hombres. Se deberá evaluar el beneficio del mayor efecto terapéutico con dosis más altas frente a la posibilidad de una mayor incidencia de reacciones adversas.</p> <p>Cambio a monoterapia:</p> <p>Los pacientes deberán 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 fue alcanzada deberán medirse los niveles plasmáticos para determinar si están dentro del rango terapéutico usualmente aceptado (50-100 µg/ml). No se pueden realizar recomendaciones respecto a la seguridad del uso de Ácido Valproico a dosis por encima de los 60 mg/kg/día. La dosificación de las drogas antiepilépticas concomitantes puede ser reducida habitualmente en aproximadamente el 25% cada 2 semanas. Esta reducción puede iniciarse junto con el comienzo del tratamiento con Ácido Valproico, o postergarse 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 los pacientes deberán ser monitoreados durante este período debido a la frecuencia aumentada de convulsiones.</p> <p>Tratamiento adyuvante:</p> <p>Este fármaco se puede agregar al régimen del paciente a una dosis de 10-15 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 fue alcanzada deberán medirse los niveles plasmáticos para determinar si están dentro del rango terapéutico aceptado (50-100 µg/ml). No se pueden realizar recomendaciones con respecto a la seguridad de Ácido Valproico con dosis por encima de los 60 mg/kg/día. Si la dosis diaria total excede los 250 mg deberá administrarse en dosis divididas. En un estudio de tratamiento adyuvante para CPC en que los pacientes recibían carbamazepina o fenoitona a Ácido Valproico, no fue necesario realizar ajustes de las dosis de carbamazepina o fenoitona. Sin embargo, dado que el Ácido Valproico puede interactuar con éstas u otras drogas antiepilépticas en forma concomitante, así como con otras drogas (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS), se recomienda realizar determinaciones periódicas de las concentraciones plasmáticas de las drogas antiepilépticas concomitantes en el comienzo del tratamiento.</p> <p>Crisis de ausencia, simples y complejas:</p> <p>La dosis inicial recomendada es de 15 mg/kg/día aumentando a intervalos de una semana 5-10 mg/kg/día hasta que las crisis sean controladas o los efectos colaterales descarten posteriores aumentos. La dosificación máxima recomendada es 60 mg/kg/día. Si la dosis diaria total excede los 250 mg se deberá administrar en dosis divididas. No se ha establecido una buena correlación entre dosis diaria, concentración sérica y efecto terapéutico. Sin embargo, las concentraciones séricas terapéuticas de Ácido Valproico para la mayoría de los pacientes epilépticos oscilará entre 50 y 100 µg/ml. Algunos pacientes pueden ser controlados con concentraciones séricas menores o mayores que las mencionadas. Debido a que la dosificación de Ácido Valproico se titula en forma creciente, las concentraciones sanguíneas de fenobarbital y/o fenoitona pueden verse afectadas (ver PRECAUCIONES).</p> <p>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.</p> <p>Guía para la dosis inicial de Ácido Valproico (15 mg/kg/día)</p> <table border="1" data-bbox="384 1572 978 1787"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Peso</th> <th rowspan="2">Dosis diaria total (mg)</th> <th colspan="3">Cucharaditas de té de jarabe (1</th></tr></thead></table>	Peso	Dosis diaria total (mg)	Cucharaditas de té de jarabe (1		
Peso			Dosis diaria total (mg)	Cucharaditas de té de jarabe (1	