

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.

Litio: la coadministración de Ácido Valproico (500 mg dos veces por día) y carbonato de litio (300 mg tres veces por día) a hombres sanos 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 Carbapenémicos: los antibióticos carbapenémicos (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 carbapenem. 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.

Antiácidos: un estudio durante el cual se coadministraron 500 mg de Ácido Valproico con antiácidos 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 de 20% a 50% cuando se la 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.

Amiripitilina/Nortriptilina: la administración de una dosis oral única de 50 mg de amiripitilina 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 amiripitilina 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 µg)/ levonorgestrel (250 µg) 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 hiperamonemia con o sin encefalopatía. Los síntomas habituales son: alteración en el nivel de consciencia, 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.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIA

Dado que el principio activo puede producir depresión del SNC, debe recomendarse a los pacientes precaución 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.

Neurológicos (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 antiepiléptica 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, "manchas 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 raramente 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 inhibitor 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.

Se recomienda realizar un recuento de plaquetas y evaluación del tiempo de coagulación antes de comenzar el tratamiento y periódicamente luego de iniciado el mismo. También se han comunicado casos de supresión de la médula ósea y anemia.

Endocrinológicos: se observaron aumento de peso, amenorrea secundaria e irregularidades menstruales, raramente aumento del tamaño mamario y galactorrea. Se han observado también alteración de las pruebas de función tiroidea.

Metabólicas: hiperamoníemia. Hiperglucemia asociada con evolución fatal de un paciente con hiperglucemia no cetónica preexistente.

Musculosqueléticas: debilidad.

Urológicos: enuresis.

Otros: edemas en extremidades, anafilaxia, Lupus, tos aumentada, otitis, fiebre e hipotermia.

SOBREDOSIS

La sobredosis de Ácido Valproico puede producir somnolencia, bloqueo cardíaco y coma profundo.

Dada la rápida absorción de Ácido Valproico el lavado gástrico podría ser útil dependiendo del tiempo transcurrido desde la ingesta.

La medida más importante es mantener las funciones vitales controladas en particular la renal. La Naloxona podría revertir los efectos depresores del SNC, pero dado que también podría revertir los efectos antiepilépticos su uso debería ser muy cuidadoso.

Ante la eventualidad de una sobredosis o ingesta accidental, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

Argentina: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962 – 6666 / 2247.

Argentina: Hospital A. Posadas: (011) 4654 – 6648 / 4658 – 7777.

Paraguay: Centro Nacional de Toxicología. Av Gral Santos y FR Moreno. Asunción Tel 204 800.

PRESENTACIÓN

FLAXVAN Jarabe 5g/100ml: Frascos de 120 y 250 ml, en envases con 1 y 24 unidades siendo el último de Uso Hospitalario Exclusivo.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no debe repetirse sin una nueva receta médica. Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Conservación: conservar en su envase original a temperatura no mayor de 30° C.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 40.195

Director Técnico: Gustavo Omar Sein. Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas.

LAFEDAR S.A.

Laboratorios Federales Argentinos S.A. Valentín Torr á 4880. Parque Industrial Gral. Belgrano.

(C.P.3100) Paraná, Entre Ríos, Argentina.

Importado y distribuido por: Bioethic Pharma S.A.

Tacuary 221 esq. Eligio Ayala. Asunción - Paraguay.

Regente Andrea J. Paciello Recalde. Reg. Prof. N°4637

Venta autorizada por la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria.

Certificado de registro sanitario N° 23603-01-EF.



11-2153/B

FLAXVAN

ÁCIDO VALPROICO

5 g / 100 ml (250 mg / 5 ml)

JARABE - Vía Oral



Venta Bajo Receta
Industria Argentina

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 ocurran 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

Farmacodinamia

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 antiepiléptico 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 µg/ml. El rango terapéutico oscila entre 40 y 100 µg/ml de Ácido Valproico en plasma. Cuando los valores plasmáticos muestren cifras superiores a los 200 µg/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 glucuronoconjugación 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 proteínas se ve reducida en los ancianos, pacientes con hepatopatías crónicas, insuficientes renales. En ancianos e insuficientes 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)

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 fenitoína pueden verse afectadas (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

Crisis Parciales complejas (CPC): para adultos y niños de 10 años o más. Como monoterapia (terapia inicial):

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 éstos 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 mínimas de Ácido Valproico por encima de 110 µg/ml en mujeres y 135 µg/ml en hombres. El beneficio de un mejor control de las crisis con mayores dosis deberá ser evaluado contra la posibilidad de una mayor incidencia de reacciones adversas.

Cambio a monoterapia:

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 fuese 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.

Tratamiento adyuvante:

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 fuese 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 fenitoína agregadas a Ácido Valproico, no fue necesario realizar ajustes de las dosis de carbamazepina o fenitoína. 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.

Crisis de ausencia, simples y complejas:

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 excediera 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 fenitoína pueden verse afectadas (ver PRECAUCIONES).

Las medicaciones antiepilépticas no deberán suspenderse en forma abrupta en pacientes que reciben la droga para prevenir crisis mayores debido a la fuerte posibilidad de precipitar un estado de mal epiléptico con la consiguiente hipoxia y riesgo de muerte.

Guía para la dosis inicial de Ácido Valproico (15 mg/kg/día)				
Peso	Dosis diaria total (mg)	Cucharaditas de las de té de jarabe (1 cucharadita de té = 5 ml)		
		Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3
10-24,9	250	0	0	1 (5ml)
25-39,9	500	1 (5ml)	0	1 (5ml)
40-59,9	750	1 (5ml)	1 (5ml)	1 (5ml)
60-74,9	1000	1 (5ml)	1 (5ml)	2 (10ml)
75-89,9	1250	2 (10ml)	1 (5ml)	2 (10ml)

Recomendaciones posológicas generales:

Posología en pacientes geriátricos: debido a una disminución en el clearance de la fracción libre de Ácido Valproico y a una posible mayor susceptibilidad a la somnolencia en los ancianos, deberá reducirse la dosis inicial en estos pacientes. La dosificación deberá ir aumentándose más paulatinamente con monitoreo de la ingesta nutricional e hídrica, deshidratación, somnolencia y otros episodios adversos. Deberá considerarse la reducción de la dosis o la suspensión de Ácido Valproico en pacientes con ingesta deficiente de líquidos o alimentos y en pacientes con excesiva somnolencia. La dosis terapéutica definitiva deberá alcanzarse en base a la respuesta clínica y tolerancia del paciente.

Episodios adversos dosis-dependiente: la incidencia de episodios adversos (particularmente elevación de las enzimas hepáticas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. La probabilidad de trombocitopenia aumenta significativamente con concentraciones totales de Ácido Valproico ≥110 µg/ml en mujeres ó ≥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.

Irritación gastrointestinal: los pacientes que sufren de irritación GI podrán beneficiarse con la administración de la medicación con las comidas o aumentando la dosis lentamente a partir de un nivel inicial bajo.

CONTRAINDICACIONES

Este medicamento está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad conocida a la droga.
- Enfermedad o disfunción hepática significativa.
- Trastornos del ciclo de la urea conocidos.
- Enfermedades mitocondriales causadas por mutaciones en el ADN de la polimerasa gamma (POLG) del ADN debido al riesgo de hepatotoxicidad grave que puede ser mortal.
- Porfiria.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

EMBARAZO: el Ácido Valproico puede producir efectos teratogénicos como defectos en el cierre del tubo neural (por ejemplo espina bífida), por lo que el uso de Ácido Valproico en mujeres potencialmente fértiles requiere una valoración del beneficio terapéutico en relación con el riesgo de daño fetal. Esto es especialmente importante cuando se contempla su uso para el tratamiento de una patología espontáneamente reversible no asociada habitualmente con la generación de daño permanente o riesgo de muerte (migraña).

Hay múltiples artículos en la literatura médica que indican que el empleo de drogas antiepilépticas durante el embarazo produce una mayor incidencia de defectos congénitos. A pesar de que existe mayor cantidad de datos respecto de la trimetidina, la parametadiona, la fenitoína y el fenobarbital, hay artículos que sugieren la posibilidad de una asociación similar con el uso de drogas antiepilépticas. Por lo tanto, las mismas deberán administrarse a mujeres en edad fértil únicamente si demuestran ser imprescindibles para el control de sus crisis. La incidencia de defectos del tubo neural en el feto puede verse aumentada en las madres que reciben Ácido Valproico durante el primer trimestre del embarazo.

Los pacientes que reciben Ácido Valproico pueden desarrollar anomalidades en la coagulación. Si se empleara Ácido Valproico durante el embarazo, los parámetros de coagulación deberán ser cuidadosamente controlados. Se ha informado de insuficiencia hepática, con posterior muerte de un recién nacido y de un lactante, después del uso de Ácido Valproico durante el embarazo. Los estudios llevados a cabo en animales también demostraron que Ácido Valproico indujo teratogénesis. Estudios en ratas y mujeres demostraron que la droga cruza la barrera placentaria. 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 el status epilepticus con presencia de hipoxia y riesgo de muerte. En los casos en los que la severidad y la frecuencia de trastorno convulsivo fueran tales que el retiro de la medicación no ofreciera ningún riego serio para la paciente, se podrá considerar la interrupción del fármaco antes y durante el embarazo. Sin embargo, aún hasta un ataque convulsivo leve puede presentar cierto riesgo para el embrión o feto en desarrollo. El médico deberá comparar los beneficios del tratamiento frente a los riesgos al tratar o aconsejar a mujeres en edad fértil. Si esta droga se empleara durante el embarazo, o si la paciente quedara embarazada durante el tratamiento, se deberá evaluar la situación respecto del riesgo potencial para el feto. Como parte de los cuidados prenatales de rutina, se deberán realizar pruebas para detectar defectos del tubo neural u otras anomalías en mujeres embarazadas que reciben Ácido Valproico empleando procedimientos aceptados de uso corriente.

Se han informado casos de hipoglucemias en neonatos de madres sometidas a tratamiento con esta droga.

Hepatotoxicidad: han sido constatadas muertes por insuficiencia hepática en pacientes que han recibido Ácido Valproico. Estos incidentes han ocurrido usualmente en los primeros seis meses

de tratamiento. La hepatotoxicidad sería o fatal puede ser precedida por síntomas inespecíficos como malestar, debilidad, letargia, edema facial, anorexia y vómitos y también puede ocurrir pérdida del control de las convulsiones. Los pacientes deben ser evaluados observando la aparición de estos síntomas. Es aconsejable realizar test de función hepática previo al tratamiento y a intervalos regulares durante el mismo, especialmente durante los primeros seis meses. No se deberá tener en cuenta solamente las pruebas de laboratorio sino también se prestará atención al interrogatorio y al examen clínico. Cabe destacar que, como con la mayoría de los antiepilépticos, puede observarse, especialmente al comienzo del tratamiento, un aumento aislado y transitorio de las transaminasas en ausencia de todo signo clínico. En tal caso se aconseja proceder a un control bioquímico lo más completo posible (particularmente nivel de protrombina), eventualmente reconsiderar la posología y reiterar los controles en función de la evolución de los parámetros del laboratorio.

Se deberá hacer particular atención en aquellos pacientes que tienen antecedentes de hepatopatías previas. Se consideran sujetos con riesgo aumentado los niños a quienes se prescribió más de un anticonvulsivante, aquellos con desórdenes metabólicos congénitos, con convulsiones asociados a retardo mental y quienes padecen enfermedad orgánica cerebral. Los niños de menos de 2 años de edad presentan un riesgo considerable de padecer hepatopatías fatales, especialmente aquellos con antecedentes mencionados arriba. El uso de Ácido Valproico en esta población de pacientes debe ser empleado con particular cuidado y como monoterapia, evaluándose los beneficios del tratamiento en función del riesgo. Por encima de los 2 años el riesgo disminuye en función del aumento de la edad. El tratamiento debe ser suspendido en presencia de signos de hepatopatía probada, sospechada o aparente. En algunos casos se ha constatado progresión de la disfunción hepática a pesar de la interrupción del tratamiento. Se recomienda precaución cuando se prescriba esta droga a pacientes con enfermedades mitocondriales, asociadas con mutaciones en el gen que codifica para la polimerasa gamma (POLG) del ADN debido al riesgo de hepatotoxicidad grave que puede ser mortal.

Pancreatitis: han sido reportados casos de pancreatitis en niños y adultos durante el tratamiento con Ácido Valproico y en ocasiones han sido descritos como hemorragias de rápida progresión desde el inicio hasta la muerte. Algunos casos han ocurrido muy cerca del inicio del tratamiento y otros luego de varios años de uso. Los pacientes y sus convivientes deben ser advertidos que el dolor abdominal, las náuseas, los vómitos y/o la anorexia pueden ser síntomas de pancreatitis, la cual requiere una evaluación médica de urgencia. Diagnosticada la pancreatitis se deberá suspender la medicación y se comenzará con las medidas habituales de tratamiento.

Somnolencia en ancianos: ha sido constatado un número aumentado de ancianos con somnolencia concomitante con la administración de Ácido Valproico. Esto puede asociarse con deshidratación, pérdida de peso y desnutrición. En ancianos la dosis debe ser incrementada lentamente y con una evaluación permanente de la ingesta, la somnolencia y los otros efectos adversos. Una interrupción del tratamiento debe ser planteada en pacientes ancianos con estos hallazgos.

Trombocitopenia: la frecuencia de efectos adversos tales como aumento de las enzimas hepáticas y trombocitopenia pueden estar relacionados con la dosis. Estudios de investigación clínica han constatado que la trombocitopenia puede revertirse con la discontinuación del tratamiento y en un porcentaje de pacientes se evidenció normalización del número de plaquetas aún sin interrupción del mismo. Se deberá evaluar siempre el beneficio terapéutico de un aumento de la dosis en función de una probable mayor incidencia de efectos adversos.

Dado que se han comunicado casos de trombocitopenia, inhibición de la segunda fase de la agregación plaquetaria y anomalidades en las pruebas de coagulación (por ejemplo, fibrinógeno bajo) es conveniente efectuar pruebas de control de la coagulación y recuentos plaquetarios, antes de iniciar el tratamiento y a intervalos regulares durante el mismo. En los pacientes que reciben Ácido Valproico se recomienda controlar el recuento de plaquetas y los parámetros de coagulación antes de ser sometidos a procedimientos quirúrgicos.

La aparición de hemorragias, hematomas o trastornos de la hemostasia constituyen una indicación para reducir la dosis de Ácido Valproico o para suspender el tratamiento.

Trastornos del ciclo de la urea: se han informado casos de encefalopatía hiperamonémica, algunas veces fatales luego de la iniciación del tratamiento con Ácido Valproico en pacientes con trastorno del ciclo de la urea. Deberá considerarse la evaluación del trastorno del ciclo de la urea en: pacientes con encefalopatía asociada con una carga proteica, encefalopatía relacionada con el embarazo, retraso mental sin diagnóstico, pacientes con vómitos y letargia prolongada con nitrógeno úrico bajo, o supresión proteica.

Conducta e ideas suicidas: las drogas antiepilépticas (DAES), pueden aumentar el riesgo de ideas o de comportamientos suicidas en los pacientes que toman estas drogas para cualquier indicación. Los pacientes tratados con cualquier DAES para cualquier indicación deben ser supervisados ante la posible aparición o el empeoramiento de una depresión preexistente, los pensamientos o comportamientos suicidas, y/o cualquier cambio inusual en humor o comportamiento. El médico que considere prescribir cualquier DAES debe balancear este riesgo con el riesgo de enfermedad no tratada.

Los pacientes, sus cuidadores, y las familias deben ser informados del aumento de riesgo de ideas y comportamiento suicidas y se debe aconsejar de la necesidad de estar alerta para la aparición o el empeoramiento de los síntomas de depresión, cualquier cambio inusual en humor o comportamiento, o la aparición de ideas y comportamiento suicidas.

En la insuficiencia renal conviene tener en cuenta el aumento de las concentraciones de Ácido Valproico libre en el plasma, y en consecuencia se debe disminuir la posología.

En caso de síndrome doloroso abdominal agudo se recomienda (antes de toda conducta quirúrgica) dosificar la amilasemia en razón de los excepcionales casos de pancreatitis que se señalan.

La administración de Ácido Valproico puede provocar resultados falsos positivos en las pruebas de cetonuria. Se han reportado alteraciones de las pruebas de función tiroidea en pacientes en tratamiento con Ácido Valproico.

Hiperamoniemia: el aumento de los valores de amoniaco en sangre puede verse aun con función hepática normal. Las elevaciones del amonio suelen ser asintomáticas y dichos pacientes requieren un monitoreo estrecho de los niveles plasmáticos del mismo.

Hipotermia: descenso de temperatura corporal por debajo de los 35°C, cuando son tratados con Ácido Valproico o con combinación del mismo con topiramato. En dicho caso deberá discontinuarse el tratamiento.

Hipersensibilidad multiorgánica: se ha observado en forma infrecuente en pacientes sometidos a tratamiento con esta droga. Puede ocurrir entre 1 y 40 días del inicio de tratamiento. Se manifiesta por fiebre, erupción, linfadenopatía, adenopatías, anomalías hepáticas y hematológicas.

Mutagénesis: el Ácido Valproico presentó en un estudio, aumento en la frecuencia de intercambio de cromátides hermanas en niños epilépticos tratados con Ácido Valproico, pero no se observó dicha asociación en otro estudio realizado en adultos.

Fertilidad: no se conoce el efecto sobre el desarrollo testicular, producción espermática y fertilidad de los seres humanos.

Lactancia: el Ácido Valproico se excreta por leche materna. Se deberá considerar suspender la lactancia si la madre se encuentra tratada con esta droga.

Pacientes pediátricos: tienen más riesgo de hepatopatía fatal, por lo cual no se debe indicar en niños menores de 2 años. En el niño evitar la prescripción simultánea de derivados salicilados. Aunque es sabido que el Ácido Valproico sólo excepcionalmente puede provocar manifestaciones de orden inmunológico su utilización en un sujeto que presenta un lupus eritematoso sistémico deberá sopesarse en función del equilibrio beneficio/riesgo.

Gerontes con demencia: tienen más riesgo de excesiva somnolencia, por lo cual se debe reducir la dosis inicial.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

Las drogas que afectan el nivel de expresión de las enzimas hepáticas, particularmente aquellas que elevan los niveles de las glucoroniltransferasas, pueden aumentar el clearance de Ácido Valproico. Por ej., la fenitoína, la carbamazepina y el fenobarbital (o la primidona) pueden duplicar el clearance de Ácido Valproico. Por lo tanto, los pacientes bajo monoterapia generalmente presentan vidas medias más largas y concentraciones más elevadas que los pacientes que reciben politerapia con drogas antiepilépticas.

Los inhibidores del citocromo P450, por ej. los antidepresivos, ejercen poco efecto sobre el clearance de Ácido Valproico debido a que la oxidación mediada por los microsomas del mencionado citocromo es una vía metabólica secundaria de relativamente poca importancia en comparación con la glucuronización y la β-Oxidación.

Debido a estas variaciones en el clearance de Ácido Valproico, siempre que se agreguen o se suspendan inductores enzimáticos, se deberá intensificar el monitoreo de las concentraciones de Ácido Valproico y drogas concomitantes.

La siguiente lista proporciona información sobre el potencial de influencia de varias medicaciones de prescripción corriente sobre la farmacocinética de Ácido Valproico. Esta lista no está completa y no podría estarlo nunca ya que continuamente se está informando de nuevas interacciones.

Alcohol: el Ácido Valproico puede potenciar la actividad depresora del alcohol sobre el SNC. **Aspirina:** un estudio que comprendió la coadministración de aspirina a dosis antipiréticas (11 a 16 mg/kg) con Ácido Valproico en niños reveló una disminución en la unión a la proteína y una inhibición del metabolismo de Ácido Valproico.

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)