

**CRONOVAL® I.V.**

Acido Valproico 100 mL

**Para el tratamiento de convulsiones en pacientes en que la administración oral de ácido valproico no es posible.**

**Composición:**

Cada mL contiene

Ácido valproico (como valproato sódico) ...100 mg.

Excipientes ..... c.s.

**Mecanismo de acción:**

No se conoce con exactitud el mecanismo de acción del ácido valproico. Los efectos del fármaco pueden estar relacionados en parte con incrementos en la concentración cerebral del ácido gammaaminobutírico (GABA), que actúa como neurotransmisor. Estudios en animales han mostrado que el ácido valproico inhibe las enzimas succinil-aldehído-deshidrogenasa y transferasa, las cuales son importantes para el catabolismo del GABA. También se ha encontrado que el fármaco inhibe la actividad neuronal al incrementar la conductancia del potasio.

**Farmacocinética:**

La biodisponibilidad del ácido valproico es casi del 100% tras la administración intravenosa. El ácido valproico se distribuye rápidamente, detectándose en el líquido cefalorraquídeo (aproximadamente 10% de las concentraciones séricas), en la saliva (alrededor del 1% de las concentraciones plasmáticas) y en la leche (alrededor de 1-10% de las concentraciones plasmáticas). La concentración plasmática en estado de equilibrio se alcanza rápidamente tras la administración intravenosa. Se une fuertemente a las proteínas plasmáticas (90%), siendo esta unión dosis dependiente y saturable. Aunque la molécula del ácido valproico puede ser dializada, sólo se excreta la forma libre (aproximadamente el 10%). A diferencia de los demás antiepilépticos, el ácido valproico 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 vida media terminal para el ácido valproico, en monoterapia después de 60 minutos de infusión intravenosa de 1.000 mg es de  $16 \pm 3.0$  horas aproximadamente. El ácido valproico se metaboliza principalmente en el hígado por beta y omega oxidación (arriba del 15-20%). Sus metabolitos se excretan en la orina principalmente

como los conjugados glucurónicos y menos del 3% como droga no alterada. El metabolito principal en orina es el ácido 2-propil-3-cetopentanoico. También son excretadas pequeñas cantidades del fármaco en heces y en el aire espirado.

**Indicaciones:**

Tratamiento de las 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 psicosensores, psicomotrices).

-*Parciales secundariamente generalizadas.*

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

El ácido valproico solución inyectable debe reservarse para pacientes inconcientes y otras situaciones en las que la administración oral no es posible temporalmente, debiendo reemplazarse por la presentación oral más adecuada tan pronto como sea posible. También puede recurrirse a la presentación inyectable en aquellas situaciones urgentes en que sea precisa una rápida inducción terapéutica.

**Posología:**

El ácido valproico inyectable es sólo para uso intravenoso. No se ha estudiado su uso por más de 14 días.

**Exposición inicial ácido valproico:**

**\*Crisis parciales complejas (para adultos y niños de 10 años o mayores):**

-*Monoterapia (tratamiento inicial):* Iniciar con 10 a 15 mg/kg/día, incrementando 5 a 10 mg/kg/semana para lograr la respuesta clínica óptima, la cual se obtiene, generalmente, con dosis por debajo de 60 mg/kg/día; si no se obtiene la respuesta óptima, se deben medir los niveles plasmáticos para determinar si se encuentran dentro del rango aceptado (50 a 100 mcg/ml). La probabilidad de trombocitopenia aumenta significativamente en concentraciones plasmáticas de ácido valproico por arriba de 110 mcg/ml en mujeres y de 135 mcg/ml en hombres. Los beneficios de mejorar el control de las convulsiones con dosis más altas, deben sopesarse contra la posibilidad de mayor incidencia de reacciones adversas.

-*Conversión a monoterapia:* Iniciar con 10 a 15 mg/kg/día, incrementando 5 a 10 mg/kg/semana para lograr la respuesta clínica óptima, la cual se obtiene, generalmente, con dosis por debajo de 60 mg/kg/día; si no se obtiene la respuesta óptima, se deben medir los niveles plasmáticos para determinar si se encuentran dentro del rango aceptado (50 a 100 mcg/ml). No hay recomendaciones respecto a la seguridad de usar

el ácido valproico a dosis > 60 mg/kg/día. Ordinariamente, se debe disminuir la dosificación del antiepiléptico concomitante (AEC) en 25% cada dos semanas. La reducción debe realizarse al inicio del uso del ácido valproico; o retrasarse una o dos semanas si hay sospecha de que con la reducción ocurran convulsiones. La rapidez y la duración de la retirada del AEC pueden ser altamente variables, y se debe monitorear estrechamente a los pacientes durante este periodo, acerca del aumento en la frecuencia de las convulsiones.

*-Tratamiento adjunto:* El ácido valproico debe agregarse al régimen del paciente en 10 a 15 mg/kg/día, incrementando 5 a 10 mg/kg/semana para lograr la respuesta clínica óptima, la cual se obtiene, generalmente, con dosis por debajo de 60 mg/kg/día; si no se obtiene la respuesta óptima, se deben medir los niveles plasmáticos para determinar si se encuentran dentro del rango aceptado (50 a 100 mcg/ml). En un estudio de tratamiento adjunto de convulsiones parciales complejas en pacientes que recibían ya sea carbamazepina o fenitoína, además del ácido valproico, no se requirió ajustar la dosis de los dos primeros; sin embargo, ya que el ácido valproico tiene interacciones con estos y otros AEC, se recomienda determinar las concentraciones plasmáticas del AEC desde el inicio del tratamiento.

#### **\*Crisis de ausencia simples y complejas:**

La dosis inicial que se recomienda es de 15 mg/kg/día, aumentando 5 a 10 mg/kg/día cada semana hasta controlar las convulsiones o hasta que los efectos colaterales eviten seguirlo aumentando. La dosis máxima recomendada es de 60 mg/kg/día. Si la dosis diaria excede 250 mg, se debe administrar en dosis divididas. No se ha establecido una buena correlación entre la dosis diaria, las concentraciones séricas y el efecto terapéutico. Sin embargo, las concentraciones séricas terapéuticas en la mayoría de los pacientes con crisis de ausencia estarán en el rango de 50 a 100 mcg/ml. Conforme aumenta la dosis de ácido valproico, se pueden afectar las concentraciones de fenobarbital y fenitoína. Los otros antiepilépticos no deben suspenderse abruptamente en los pacientes en quienes el fármaco se administre para prevenir convulsiones mayores, debido a la fuerte posibilidad de precipitar status epilepticus, con hipoxia y riesgo para la vida.

*-Tratamiento de reemplazo:* Cuando se cambia de productos orales de valproato, la dosis diaria total de ácido valproico inyectable debe ser equivalente al producto oral y debe ser administrado en infusión durante 60 minutos (pero no a más de 20 mg/min), con la misma frecuencia que los productos para vía oral, aunque puede ser necesario el monitoreo de las concentraciones

plasmáticas y el ajuste de dosis. El monitoreo debe ser estrecho en aquellos pacientes que reciben dosis cercana a la máxima recomendada (60 mg/kg/día), en particular los que sí reciben fármacos inductores enzimáticos. Si la dosis total excede 250 mg, se deben dar en régimen dividido. Sin embargo, la equivalencia mostrada entre ácido valproico inyectable y en formas orales en el estado estable, sólo se evaluó en un régimen de cada seis horas.

#### **Recomendaciones generales de dosificación en niños**

##### **- Dosificación en niños:**

*-Niños de 2 a 9 años:* aunque la información existente sobre esta población no es muy extensa, estos niños, especialmente los tratados con anticonvulsivantes inductores hepáticos, pueden requerir una dosis más alta de ácido valproico (20 a 30mg/kg/día).

*-Niños < 2 años.* Los niños menores de 2 años con epilepsia severa, y sobre todo, con epilepsia asociada a lesiones cerebrales, retraso psíquico y/o una enfermedad metabólica o degenerativa de origen genético, presentan un riesgo incrementado de desarrollar hepatotoxicidad, por lo que se recomienda utilizar el ácido valproico en este grupo etario sólo en monoterapia, y después de haber evaluado el interés terapéutico con relación al riesgo de hepatopatía.

*-Dosificación en ancianos:* Debido a una reducción en el aclaramiento del ácido valproico libre, y posiblemente a una mayor sensibilidad a la somnolencia en ancianos, se debe reducir la dosis inicial, y la dosis terapéutica debe lograrse en base a la respuesta clínica. Las dosis deberán incrementarse más lentamente y con un monitoreo regular de la ingesta de líquidos y alimentos, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos.

##### **-Eventos adversos relacionados con la dosis:**

La frecuencia de eventos adversos (en particular la elevación de enzimas hepáticas y la trombocitopenia), puede estar relacionada con la dosis. La posibilidad de trombocitopenia aumenta significativamente con concentraciones de valproato total de 110 mcg/ml (mujeres) y 135 mcg/ml (hombres).

##### **Modo de uso:**

El ácido valproico en inyección se debe dar en infusión intravenosa durante 60 minutos (a no más de 20 mg/min), con la misma frecuencia que los productos orales (generalmente 2 veces por día), si bien es necesario monitorear las concentraciones en plasma y hacer ajustes de dosis. La infusión rápida de ácido valproico, ha sido asociada con un aumento en la incidencia de efectos adversos. La ampolla se debe inspeccionar visualmente en busca de partículas y decoloración antes de la administración, cuando la

solución y el recipiente lo permitan. La infusión rápida se asocia con aumento de eventos adversos. No se ha estudiado la infusión en menos de 60 minutos o mayor de 20 mg/min en pacientes con epilepsia. La inyección se debe diluir con al menos 50 ml de diluyente compatible. La porción que no se use debe desecharse.

**-Compatibilidad y estabilidad:** El ácido valproico es físicamente compatible y químicamente estable en las siguientes soluciones parenterales, por lo menos 24 horas, cuando se almacena en recipientes de vidrio o de Polivinil Cloruro (PVC) a temperatura ambiente controlada, 15 a 30°C: – Dextrosa (5%) inyección, USP. – Cloruro de sodio (0.9%) inyección, USP. – Ringer lactato inyección, USP.

### **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus componentes. Insuficiencia hepática. Hepatitis aguda o crónica. Porfiria. Pancreatitis. Pacientes con desórdenes conocidos del ciclo de la urea.

### **Efectos colaterales:**

La forma inyectable, por lo general, ha sido bien tolerada cuando se administra a dosis recomendadas. Entre las reacciones adversas más frecuentes se incluyen náuseas, vómitos y diarrea, que suelen ocurrir al comienzo del tratamiento y normalmente desaparecen a los pocos días de discontinuar el tratamiento. Puede tener lugar un incremento de peso, que deberá estar estrechamente controlado, ya que puede ser un factor de riesgo en el síndrome del ovario poliquístico. Se han observado casos graves (e incluso mortales) de daño hepático, particularmente en niños tratados con dosis altas o en combinación con otros antiepilépticos. Las siguientes reacciones adversas se enumeran de acuerdo a la frecuencia con que aparecen:

**-Trastornos congénitos, familiares y genéticos:** Frecuencia no conocida: trastornos del espectro autista, malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo. **- Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** Frecuentes: anemia, trombocitopenia. Poco frecuentes: pancitopenia, leucopenia. Raras: Insuficiencia de la médula ósea, incluyendo aplasia pura de células rojas, agranulocitosis, anemia macrocítica, macrocitosis. **-Trastornos del sistema nervioso:** Muy Frecuentes: temblor. Frecuentes: trastornos extrapiramidales, estupor, somnolencia, 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. Raras:

demencia reversible asociada a atrofia cerebral reversible, trastorno cognitivo. Se han descrito pocos casos de estupor y letargia, que han conducido en ocasiones a coma transitorio (encefalopatía). Estos casos han sido descritos 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. Poco frecuentes: pancreatitis que puede llegar a ser mortal.

**- Trastornos renales y urinarios:** Poco frecuentes: insuficiencia renal. Raras: enuresis, nefritis del túbulo intersticial, 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 frecuentes: se han notificado casos de disminución de la densidad ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes en tratamiento prolongado con ácido valproico. Raras: lupus eritematoso sistémico, rabdomiólisis.

**-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, Raras: obesidad, hiperamonemia.

**-Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyen quistes y pólipos):** Raras: síndrome mielodisplásico.

**-Trastornos vasculares:** Frecuentes: hemorragia. Poco frecuentes: vasculitis.

**-Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Poco frecuentes: hipotermia, edema periférico no grave.

**-Trastornos hepatobiliares:** Frecuentes: lesión hepática.

-*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.

### **Precauciones y advertencias:**

Este producto debe ser administrado con precaución, debido a que el ácido valproico presenta un estrecho margen de seguridad terapéutica. Se han reportado algunos casos de hepatotoxicidad, por lo que las pruebas de la función del hígado deben ser realizadas antes de la terapia y después, a intervalos frecuentes, especialmente durante los primeros 6 meses. Los médicos no sólo deben tomar en cuenta las pruebas bioquímicas, ya que éstas pueden no ser anormales en todos los casos, sino que también deben considerar los resultados de una cuidadosa historia médica y los exámenes físicos. Pueden ser de mayor riesgo los pacientes con terapias múltiples de anticonvulsivantes, los niños, aquellos con convulsiones severas acompañadas con letargo mental, con alteraciones orgánicas del cerebro, e individuos con desórdenes metabólicos congénitos, como el síndrome de Alpers-Huttenlocher, que es un síndrome neurometabólico hereditario causado por mutaciones en el gen que codifica la enzima mitocondrial polimerasa gamma (POLG). La experiencia clínica indica que los niños menores de 2 años tienen un riesgo considerablemente alto de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente los que presenten las características antes mencionadas. Cuando el ácido valproico es usado en este grupo de pacientes, se debe administrar con extrema precaución y como único fármaco. Los beneficios del control de las convulsiones, deben ser considerados frente a los riesgos que tiene el uso de ácido valproico en estos individuos. El daño hepático grave o fatal puede ir precedido de síntomas inespecíficos tales como: incremento de la frecuencia de las convulsiones, malestar físico, pérdida de apetito, dolor epigástrico, vómitos, edema localizado o generalizado de varios tipos y letargia. Debe controlarse muy cuidadosamente la aparición de estos síntomas. Antes de una cirugía programada se recomienda realizar un recuento de plaquetas, así como el tiempo de protrombina. Cuando se sospeche la existencia de lupus eritematoso sistémico, el medicamento deberá ser administrado con especial cuidado. Para la discontinuación del tratamiento o el cambio a otro antiepiléptico, debe hacerse en forma gradual, con objeto de evitar el desencadenamiento o el

incremento en la frecuencia de las convulsiones. No es recomendable una exposición prolongada al sol, ya que el ácido valproico puede aumentar la sensibilidad de la piel frente al sol, provocando la aparición de manchas rojas. El alcohol puede incrementar la somnolencia producida por el ácido valproico. En muy raras ocasiones se han comunicado casos de 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. En pacientes con insuficiencia renal puede ser necesario reducir la dosificación, y dado que la monitorización de las concentraciones plasmáticas puede ser equívoca, la dosis debe ajustarse con arreglo a la supervisión clínica. Los pacientes con déficit subyacente de carnitina palmitoiltransferasa tipo II deben ser advertidos del mayor riesgo de rabdomiólisis cuando toman valproato. - *Ideación y comportamiento suicida:* Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicida en pacientes en tratamiento con fármacos antiepilépticos para varias indicaciones, incluyendo al ácido valproico, por lo que es necesario avisar tanto a los pacientes como a sus cuidadores, de la posible aparición de estos casos. **Fertilidad, Embarazo y Lactancia**

**-Fertilidad:** Se ha notificado amenorrea, ovarios poliquísticos e incremento de los niveles de testosterona en mujeres que utilizan valproato. La administración de valproato también puede disminuir la fertilidad en hombres. Los casos notificados indican que los trastornos de la fertilidad son reversibles después de la interrupción del tratamiento.

*Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:*

El ácido valproico actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir: mareos, somnolencia, 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.

**-Embarazo:** El ácido valproico no se debe utilizar en niñas, en mujeres adolescentes, en mujeres en edad fértil y en mujeres embarazadas, a menos que otros tratamientos no sean eficaces o no se toleren. Las mujeres en edad fértil deben utilizar durante el tratamiento un método anticonceptivo eficaz. En mujeres que planean quedarse embarazadas se deben hacer todos los esfuerzos para cambiar a un tratamiento alternativo adecuado antes de la concepción, si fuera posible.

*-Riesgo de exposición a valproato durante el embarazo:* Tanto la monoterapia con valproato como la politerapia con valproato, están asociadas a un desenlace anormal del embarazo. Los datos disponibles sugieren que la politerapia antiepiléptica que incluya valproato está asociada con un riesgo mayor de malformaciones congénitas que la monoterapia con valproato.

*-Malformaciones congénitas:* Los datos derivados de un meta-análisis (que incluye registros y estudios cohorte), han mostrado que el 10,73% de los niños de madres epilépticas expuestas a valproato en monoterapia durante el embarazo sufrieron malformaciones congénitas. Este riesgo de malformaciones mayores es más alto que para la población general, para la que el riesgo es del 2-3%. El riesgo es dosis dependiente, pero no se ha podido establecer el umbral de dosis por debajo del cual no existe riesgo. Los tipos de malformaciones más frecuentes incluyen defectos del tubo neural, dismorfismo facial, labio leporino y paladar hendido, craneoestenosis, defectos cardíacos, defectos urogenitales y renales, defectos en las extremidades (que incluye aplasia bilateral del radio), y anomalías múltiples que implican a varios sistemas del organismo.

*-Trastornos del desarrollo:* Los datos han mostrado que la exposición al valproato en el útero puede tener efectos adversos sobre el desarrollo físico y mental de los niños expuestos. El riesgo parece ser dosis dependiente, pero, en base a los datos disponibles, no se puede establecer el umbral de dosis por debajo del cual no existe riesgo. El periodo gestacional exacto de riesgo para estos efectos no está claro y no se puede excluir la posibilidad de riesgo durante todo el embarazo. Los estudios en niños en edad preescolar expuestos a valproato en el útero muestran que hasta el 30-40% experimentan retrasos en el desarrollo temprano como hablar y caminar más tarde, menor capacidad intelectual, pobre habilidad en el lenguaje (expresivo y comprensivo), y problemas de memoria. El coeficiente intelectual (CI) medido en niños en edad escolar (6 años), con antecedentes de exposición a valproato en el útero, fue una media de 7 a 10 puntos menor que los niños expuestos a otros antiepilépticos. Aunque no se puede excluir el papel de factores de confusión, existe evidencia en niños expuestos a valproato de que el riesgo de insuficiencia intelectual puede ser independiente de CI materno.

*-Resultados a largo plazo:* Los datos disponibles muestran que los niños expuestos a valproato en el útero tienen un riesgo mayor de trastornos del espectro autista (aproximadamente 3 veces), y autismo infantil (aproximadamente 5 veces), comparado con la población general estudiada. Datos limitados sugieren que los niños expuestos a valproato en el útero pueden tener más

posibilidades de desarrollar síntomas de déficit de atención/trastornos de hiperactividad (TDAH).

*Si una mujer quiere planear un embarazo:*

- Durante el embarazo las convulsiones tónico clónicas maternas y el status epilepticus con hipoxia pueden dar lugar a un riesgo concreto de muerte para la madre y el feto.

- En mujeres que planean quedarse embarazadas o que están embarazadas, se debe reevaluar el tratamiento con valproato.

- En mujeres que planean quedarse embarazadas se deben realizar todos los esfuerzos para pasar a un tratamiento alternativo adecuado antes de la concepción, si fuera posible.

- No se debe interrumpir el tratamiento con valproato sin una reevaluación de los beneficios y riesgos del tratamiento con valproato para la paciente por un médico con experiencia en el manejo de la epilepsia.

Si en base a una evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios, se continúa el tratamiento con valproato durante el embarazo, se recomienda:

- Utilizar la mínima dosis eficaz, y dividir la dosis diaria de valproato en varias dosis pequeñas para tomarlas a lo largo del día.

- Suplementos de folato antes del embarazo pueden disminuir el riesgo de defectos del tubo neural comunes a todos los embarazos. Sin embargo, la evidencia disponible no sugiere que prevenga los defectos al nacimiento o las malformaciones debidas a la exposición a valproato.

- Establecer una monitorización prenatal especializada para detectar la posible aparición de defectos del tubo neural u otras malformaciones.

*Riesgos en el neonato:*

- Se han notificado casos muy raros de síndrome hemorrágico en neonatos de madres que han tomado valproato durante el embarazo. Este síndrome hemorrágico está relacionado con trombocitopenia, hipofibrinogenemia y/o disminución de otros factores de coagulación. También se ha notificado afibrinogenemia, que puede ser mortal. Sin embargo, este síndrome se debe distinguir del descenso de los factores dependientes de vitamina K inducidos por fenobarbital e inductores enzimáticos. Por lo tanto, en neonatos, se deben analizar el recuento de plaquetas, el nivel de fibrinógeno en plasma, las pruebas de coagulación y los factores de coagulación.

- Se han notificado casos de hipoglucemia en neonatos de madres que han tomado valproato durante el tercer trimestre del embarazo.

- Se han notificado casos de hipotiroidismo en neonatos de madres que han tomado valproato durante el embarazo.

- Puede aparecer un síndrome de retirada (como agitación, irritabilidad, hiperexcitabilidad,

nerviosismo, hipercinesia, trastornos de la tonicidad, temblor, convulsiones y trastornos de la alimentación) en neonatos cuyas madres han tomado valproato durante el último trimestre del embarazo.

**-Lactancia:** El ácido valproico se excreta en la leche materna en una concentración entre el 1% y el 10% de los niveles en suero materno. Se han observado trastornos hematológicos en neonatos lactantes cuyas madres han estado en tratamiento. Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia, o interrumpir el tratamiento con ácido valproico, teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia para el niño y los beneficios del tratamiento para la mujer.

#### **Restricciones de uso:**

Este producto se debe administrar con restricción en pacientes con antecedentes de insuficiencia renal y hepática, lupus eritematoso sistémico, enfermedad cerebral orgánica, hipoalbuminemia, diabetes mellitus, discrasias sanguíneas y dolor abdominal agudo.

#### **Interacciones:**

Si el ácido valproico se combina con otros antiepilépticos, debe tenerse en cuenta que pueden observarse efectos recíprocos sobre las concentraciones plasmáticas: los antiepilépticos inductores enzimáticos como son *fenobarbital*, *fenitoína* y *carbamazepina*, incrementan la excreción 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. *El felbamato* incrementa linealmente de forma dosis dependiente, la concentración plasmática de ácido valproico libre en alrededor de un 18%. *La mefloquina* incrementa la rotura del ácido valproico y puede también producir un incremento de la frecuencia de las convulsiones y, por lo tanto, la administración concomitante puede producir convulsiones epilépticas. Puede elevarse la concentración sérica de ácido valproico por la administración simultánea de *cimetidina*, *fluoxetina* y *eritromicina*. El uso concomitante de ácido valproico y anticoagulantes (*warfarina*) o ácido acetilsalicílico, puede incrementar la tendencia a hemorragia. El ácido acetilsalicílico reduce también la unión a proteínas plasmáticas del ácido valproico. Por lo tanto, es recomendable una vigilancia regular de la coagulación sanguínea. El ácido valproico y el ácido acetilsalicílico, no deben administrarse conjuntamente en casos de fiebre y dolor, principalmente en bebés y niños. Es posible que medicamentos potencialmente hepatotóxicos, incluyendo *el alcohol*, puedan exacerbar la toxicidad hepática. Las concentraciones plasmáticas de ácido valproico y *litio*, deben

controlarse de forma regular, si se combinan ambos tratamientos. De especial importancia clínica es la elevación de la concentración de fenobarbital inducida por ácido valproico, que se manifiesta con sedación grave. Si esto ocurre, debe reducirse la dosis de fenobarbital o primidona (la primidona es metabolizada en parte a fenobarbital). El ácido valproico, puede producir un incremento transitorio considerable de los niveles de fenitoína libre (no ligada), pero como resultado del uso concomitante los niveles totales de fenitoína decrecen. Este hecho, sin embargo, no tiene significación clínica, ya que la cantidad de fenitoína libre sigue siendo suficiente. El ácido valproico puede incrementar los niveles de carbamazepina -10, 11-epóxido hasta un nivel tóxico, a pesar de que el nivel de carbamazepina se mantenga dentro del rango terapéutico. En uso concomitante, el nivel de *nimodipina* puede incrementarse significativamente por inhibición metabólica. El ácido valproico, inhibe el metabolismo de *lamotrigina*. Por lo tanto, debe reducirse la dosis de lamotrigina si se utilizan ambos medicamentos simultáneamente. El ácido valproico 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.

El ácido valproico puede incrementar la concentración plasmática de felbamato en aproximadamente un 50%. También se ven afectados el metabolismo y la unión a proteínas plasmáticas de otras sustancias como la codeína. Cuando el ácido valproico se combina con *barbitúricos*, *benzodiazepinas* (ej. diazepam, lorazepam, clonazepam), *neurolépticos* o *antidepresivos*, puede potenciar los efectos centrales supresores de estos medicamentos.

#### **Sobredosis:**

Los síntomas de intoxicación con el ácido valproico, están caracterizados por confusión, sedación e incluso coma, miastenia e hipo o arreflexia. En algunos casos también se han observado hipotensión, miosis, alteraciones cardiovasculares y respiratorias, edema cerebral, acidosis metabólica, hipocalcemia e hipernatremia. En adultos y niños, los altos niveles plasmáticos provocan reacciones neurológicas anormales y cambios de comportamiento.

Tratamiento: No se conoce un antídoto específico del ácido valproico. Por lo tanto, el tratamiento debe limitarse a medidas generales para retirar el principio activo del cuerpo, y mantener las funciones vitales. Puede ser útil la diuresis forzada o la hemodiálisis. La diálisis peritoneal es poco eficaz. No hay una experiencia suficiente sobre la eficacia de la perfusión de carbón activado hematogénico o sobre el reemplazo 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 recurrir al Centro Nacional de Toxicología en Emergencias Médicas sito en Avda. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelós. Tel.: 220 418.

**Presentación:**

Caja conteniendo 1 frasco-ampolla con 5 mL de solución inyectable.

**Almacenar a temperatura ambiente (inferior a 30°C).**

**Mantener fuera del alcance de los niños.**



Elaborado por **Laboratorio de Productos ETICOS C.E.I.S.A.**  
**División Neuromédica.** Atilio Galfre N° 151 y Calle 1  
San Lorenzo, Paraguay  
Tel.: (595-21) 521 390 (R.A.) Fax: (595-21) 521 389  
laboratorio@eticos.com.py - www.eticos.com.py  
D.T.: Q.F. Myriam Cabriza de Paredes - Reg. N° 2837  
Autorizado en Paraguay por el M.S.P. y B.S.