

Exibral 250 - 500

Divalproato Sódico

Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA

FÓRMULA

Exibral 250: cada Comprimido Recubierto contiene: Ácido Valproico (como Divalproato Sódico) 250 mg. Excipientes: Almidón de Maíz, Povidona, Carboximetilcelulosa Reti- culada, Anhidrido Silícico Coloidal, Celulosa de Sodio, Celulosa Microcristalina, Hipromelosa, Tricelulosa, Talco, Copolímero del Ácido Metacrílico, Dioxido de Titanio, Bicarbonato de Sodio, Laurilsulfato de Sodio, Polietilenglicol.

Exibral 500: cada Comprimido Recubierto contiene: Ácido Valproico (como Divalproato Sódico) 500 mg. Excipientes: Almidón de Maíz, Povidona, Carboximetilcelulosa Reti- culada, Anhidrido Silícico Coloidal, Estearato de Sodio, Celulosa Microcristalina, Hipromelosa, Tricelulosa, Talco, Copolímero del Ácido Metacrílico, Dioxido de Titanio, Bicarbonato de Sodio, Laurilsulfato de Sodio, Polietilenglicol.

Este medicamento es Libre de Gluten.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiepiléptico. Código ATC N03AG01

INDICACIONES

Epilepsia

- Generalizadas primarias: convulsivas, no convulsivas o ausencias y mioclónicas.
- Parciales: con sintomatología elemental o comprendidas las formas Bravais-Jacksoniana) o sintomatología compleja (formas psicosensoresiales, psicomótricas).
- Parciales secundariamente generalizadas.
- Formas mixtas y epilepsias generalizadas secundarias (West y Lennox-Gastaut).

Manía

Exibral está indicado para el tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar. Un episodio maníaco se caracteriza por un claro período de humor anormal persistentemente elevado, expansivo o irritable. Los síntomas típicos de manía incluyen logorrea, hiperactividad motora, necesidad reducida de sueño, vuelo de ideas, delirios de grandeza, pobreza de juicio, agresividad y posible hostilidad. La eficacia del Divalproato de Sodio fue establecida en estudios de tres semanas de duración con pacientes que cumplan con los criterios del DSM-III-R para el trastorno bipolar y que estaban internados por manía aguda.

La seguridad y eficacia del Divalproato de Sodio en el tratamiento prolongado de la manía, es decir, durante más de tres semanas, no han sido evaluadas sistemáticamente en estudios clínicos controlados. Por lo tanto, los médicos que elijan **Exibral** para su empleo por períodos prolongados deberán evaluar continuamente la utilidad a largo plazo del fármaco para el paciente en particular.

Migraña

Está indicado para la profilaxis de las cefaleas migrañosas. No existe evidencia que avale la utilidad del Divalproato de Sodio en el tratamiento del episodio agudo de la cefalea migrañosa.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica

El Valproato Sódico es un anticonvulsivante dotado de un amplio espectro de actividad antiepiléptica.

El Valproato produce principalmente sus efectos en el sistema nervioso central.

En estudios farmacológicos en animales de experimentación se ha demostrado que el Valproato Sódico posee propiedades anticonvulsivantes en diversos modelos de epilepsia experimental (crisis generalizadas y parciales).

También en humanos se ha demostrado la actividad antiepiléptica del Valproato sódico en diversos tipos de epilepsia.

Su mecanismo de acción principal estaría relacionado con un aumento de la acción inhibitoria del neurotransmisor ácido gammaminobutírico (GABA).

En algunos estudios *in vitro* se ha demostrado que el Valproato Sódico estimula la reproducción del virus VIH-1; no obstante, no existe un efecto modesto, inconstante, no está relacionado con la dosis ni se ha descrito en pacientes.

Existen datos limitados sobre la eficacia del Ácido Valproico en el tratamiento de los tics infantiles (menores de 15 años).

Farmacocinética

El Divalproato de Sodio se disocia a ion Valproato en el tracto gastrointestinal.

La biodisponibilidad del alédrolo del ácido valproico es del 100% tras la administración oral o intravenosa.

El volumen de distribución se limita principalmente a la sangre y al intercambio rápido de líquido extracelular. La concentración de Ácido Valproico en el líquido cefalorraquídeo es similar a la concentración libre en el plasma. El Valproato Sódico difunde a través de la placenta. Cuando se administra a madres lactantes, el Valproato Sódico se excreta en la leche materna a concentraciones que oscilan entre el 1 y el 6% (de la concentración sérica total).

La concentración plasmática en estado de equilibrio se alcanza rápidamente (3 a 4 días) tras la administración oral.

El Valproato se une fuertemente a las proteínas plasmáticas; la unión a las proteínas es dosis-dependiente y saturable.

Aunque la molécula de Valproato puede ser dializable, sólo se acerca la forma libre (aproximadamente el 10%). La principal vía de biotransformación del Valproato es la glucuronización (aproximadamente 40%) principalmente por las enzimas uridina difosfato glucuroniltransferasa (UGT) UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7.

A diferencia de los demás antiepilépticos, el Valproato Sódico 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 es de 8 a 20 horas aproximadamente. Habitualmente es más corta en los niños.

El Valproato Sódico se excreta principalmente en la orina tras su metabolización a través de glucuronooconjugación y beta-oxidación.

Datos preclínicos de seguridad

Toxicidad crónica

En estudios de toxicidad crónica en ratas y perros se ha observado: atrofia testicular; degeneración de los vasos deferentes y espermatogénesis insuficiente, así como cambios pulmonares y prostáticos. La relevancia clínica de estos hallazgos es desconocida.

El Ácido Valproico ha demostrado ser teratogénico en ratones, ratas y conejos. Los estudios sobre el potencial mutagénico no han mostrado efecto alguno. En estudios de carcinogénesis en ratas y ratones se observó un incremento de la incidencia de fibrosarcoma subcutáneo en las ratas macho con dosis altas.

POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Epilepsia. Se debe ajustar la dosis diaria según la edad y el peso corporal; si bien también se debe tener en cuenta la amplia variabilidad individual de la sensibilidad a Valproato. Debido a que no se ha establecido una correlación satisfactoria entre la dosis diaria, la concentración sérica y el efecto terapéutico, la dosis óptima debe determinarse en base a la respuesta clínica. Cuando no se consigue un control suficiente de las crisis o se sospecha la presencia de efectos adversos, además de la monitorización clínica puede considerarse la determinación de las concentraciones plasmáticas de Ácido Valproico. El rango de eficacia comunicado fueca habitualmente entre 50-125 mcg/ml (500-1250 mcg/día).

La posología media / día de Ácido Valproico es:

- Lactantes y niños (28 días a 11 años): 30 mg/kg.

- Niños y adolescentes (12 años) y adultos (18 años): 20-30 mg/kg.

- Pacientes de edad avanzada (> 65 años): 15-20 mg/kg.

Muy raramente son necesarios dosis superiores, en estos casos, se deben repartir en 3 tomas diarias y reforzar el control clínico del paciente.

Las dosis de mantenimiento proporcionalmente más altas en niños y adolescentes se deben a que en estos pacientes, los valores de clearance del Valproato son más altos. En pacientes con insuficiencia renal debe tenerse en cuenta la elevación del Ácido Valproico libre en plasma y reducir la dosis adecuadamente.

Para la restauración del tratamiento con **Exibral**:

Pacientes *sine* otro tratamiento antiepiléptico: el cálculo de la dosis total diaria deberá efectuarse en etapas sucesivas, incrementando la dosis inicial cada 4 a 7 días hasta alcanzar la posología óptima.

Pacientes en tratamiento con otros antiepilépticos: introducir progresivamente durante 2 a 8 semanas, disminuyendo al mismo tiempo en 1/3 a 1/4 parte la dosis del anti-epiléptico en uso, sobre todo fenobarbital o fenitoína (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Interacciones medicamentosas"). Las modificaciones de las dosis se realizan cada 4 a 7 días.

Conversión de la terapia con Ácido Valproico a la de Divalproato de Sodio: en pacientes que hayan recibido previamente Ácido Valproico, el tratamiento con **Exibral** deberá iniciarse a la misma dosis diaria y régimen de administración. Una vez estabilizado el paciente con **Exibral** podrá elegirse un esquema de administración de dos o tres tomas al día en pacientes seleccionados.

Uso en pediatría.

En niños menores de 11 años se considera más apropiada la administración de **Exibral Jarabe**.

Episodios maníacos asociados a trastorno bipolar. La dosis inicial recomendada es de 750 mg diarios en tomas divididas. La dosis deberá incrementarse tan rápidamente como sea posible hasta alcanzar la dosis terapéutica más baja que produzca el efecto clínico deseado o el rango deseado de concentraciones plasmáticas. En estudios clínicos controlados con placebo en manía aguda, se dosificó a los pacientes hasta alcanzar una concentración plasmática de 500 mg de Ácido Valproico en cada caso, al elegi el 50% o 125 mg/ml. Las concentraciones máximas generalmente se alcanzaron dentro de los 14 días. La dosificación máxima recomendada es de 80 mg/kg/día. No existe ninguna evidencia disponible de estudios controlados que brinde una guía al médico tratante respecto del tratamiento más prolongado de un paciente que mejora de un episodio maníaco agudo durante la terapéutica con Divalproato de Sodio. Menos que generalmente se concuerda que lo deseable es un tratamiento farmacológico que se extienda más allá de haber logrado una respuesta inicial tanto para el mantenimiento de dicha respuesta, como para la prevención de nuevos episodios, no existen datos obtenidos sistemáticamente que avalen los beneficios del Divalproato de Sodio con la prolongación del tratamiento. A pesar de que no existen datos que se refieran específicamente al tratamiento prolongado de la manía con Divalproato de Sodio, el régimen de tratamiento a largo plazo con Divalproato de Sodio está avalado por datos estadísticos del análisis de los registros de aproximadamente 360 pacientes tratados por más de 3 meses.

Migraña. La dosis inicial recomendada es 250 mg dos veces al día. Algunos pacientes podrían beneficiarse con dosis de hasta 1 g/día. Los estudios clínicos no evidencian que mayores dosis produzcan mayor eficacia.

Modo de administración

Los comprimidos recubiertos de **Exibral** se administran por vía oral y deben ingerirse enteros, sin masticar, ni triturar con una cantidad suficiente de líquido en 1 ó 2 tomas diarias, preferentemente junto con las comidas.

Poblaciones especiales

Niñas y mujeres con capacidad de gestación

Valproato se debe iniciar y supervisar por un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia, trastorno bipolar o migraña. Valproato no se debe utilizar en niñas, ni en mujeres con capacidad de gestación, a menos que otros tratamientos no sean efectivos o tolerados.

Valproato se prescribe y dispensa de acuerdo al Plan de Prevención de Embarazos (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

Valproato se debe prescribir preferiblemente como monoterapia y a la menor dosis efectiva. La dosis diaria debe ser dividida en al menos dos dosis individuales. En la medida de lo posible, se sugiere optar por alternativas de Valproato en formulaciones de liberación prolongada para evitar picos altos de concentraciones plasmáticas.

CONTRINDICACIONES

Exibral está contraindicado en las siguientes situaciones:

- hipersensibilidad a Valproato Sódico o a alguno de los excipientes de esta formulación, - hepatitis aguda, - hepatitis crónica, - antecedentes personales o familiares de hepatitis grave, especialmente la relacionada con fármacos, - porfiria hepática, - hepatopatía previa o actual y/o disfunción actual grave de hígado o páncreas, - trastornos del metabolismo de aminoácidos ramificados, - pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES"), - pacientes con trastornos mitocondriales conocidos provocados por mutaciones que codifica la enzima mitocondrial polimerasa gamma (POLG), por sí, - el síndrome de Alpers-Huttenlocher, y en niños menores de 2 años de edad en los que se sospecha que padecen un trastorno relacionado con la POLG (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

Tratamiento de la epilepsia

- en el embarazo, a menos que no exista otro tratamiento alternativo adecuado (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES"), - en mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazo (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

Tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar y profilaxis de las cefaleas migrañosas

- en el embarazo (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES"), - en mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazo (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Plan de Prevención de Embarazo

Valproato tiene un alto potencial teratogénico y los niños expuestos a Valproato en el útero tienen un alto riesgo de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo. **Exibral** está contraindicado en las siguientes situaciones:

Tratamiento de la epilepsia, - en el embarazo, a menos que no exista otro tratamiento alternativo adecuado, - en mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazo.

Tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar y profilaxis de las cefaleas migrañosas, - en el embarazo, - en mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazo.

Condiciones del Plan de Prevención de Embarazo

El médico prescriptor se debe asegurar de que:

- se evalúen las circunstancias individuales en cada caso, involucrar a la paciente en la discusión, garantizar su compromiso, discutir las alternativas terapéuticas y asegurar el entendimiento de los riesgos y las medidas necesarias para minimizarlos, - en todas las pacientes se debe valorar la posibilidad de embarazo, - la paciente ha entendido y conoce los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluyendo la posibilidad de aborto espontáneo, - la paciente ha entendido que necesita realizarse un test de embarazo **antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento**, si fuera necesario, - la paciente recibe asesoramiento sobre anticoncepción, - la paciente es capaz de cumplir con la necesidad de utilizar un método anticonceptivo eficaz (ver detalles a continuación), sin interrupción durante todo el tratamiento con Valproato, - la paciente entiende la necesidad de una revisión regular (a menos anualmente) del tratamiento por un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia, del trastorno bipolar o de la migraña, - la paciente entiende la necesidad de consultar con su médico, tan pronto como se está planeando un embarazo, para asegurar una discusión a tiempo y evaluar el cambio a otras posibles alternativas de tratamiento, antes de la concepción y antes de que se interrumpa el tratamiento anticonceptivo, - la paciente entiende la necesidad de consultar de forma urgente con su médico en caso de embarazo, - la paciente ha reconocido que necesita usar métodos anticonceptivos necesarios asociadas al uso de Valproato. Estas condiciones también afectan a mujeres no activas sexualmente en la actualidad, a menos que el médico prescriptor considere que existen razones convincentes que indican que no hay riesgo de embarazo. Niños. Los médicos prescriptores se deben asegurar que los padres / cuidadores de las niñas entienden la necesidad de contactar con un especialista cuando la niña en tratamiento con Valproato tenga la menarca. El médico prescriptor se debe asegurar que se les ha facilitado a los padres / cuidadores de las niñas que han tenido la menarca, información completa sobre los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluyendo la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos a Valproato en el útero. En las pacientes que reciben un tratamiento farmacológico que se extienda más allá de haber logrado una respuesta inicial tanto para el mantenimiento de dicha respuesta, como para la prevención de nuevos episodios, no existen datos obtenidos sistemáticamente que avalen los beneficios del Divalproato de Sodio con la prolongación del tratamiento. A pesar de que no existen datos que se refieran específicamente al tratamiento prolongado de la manía con Divalproato de Sodio, el régimen de tratamiento a largo plazo con Divalproato de Sodio está avalado por datos estadísticos del análisis de los registros de aproximadamente 360 pacientes tratados por más de 3 meses.

Se debe excluir el embarazo antes de empezar el tratamiento con Valproato.

El tratamiento con Valproato no se debe iniciar en mujeres con capacidad de gestación sin un resultado negativo en el test de embarazo (test de embarazo en plasma), confirmado por un médico, para descartar el uso involuntario de Valproato durante el embarazo.

Anticoncepción

Las mujeres con capacidad de gestación a las que se les prescriba Valproato deben usar métodos anticonceptivos efectivos, sin interrupción, durante toda la duración del tratamiento con Valproato.

A estas pacientes se les debe proporcionar información completa sobre la prevención del embarazo y se les debe aconsejar sobre anticoncepción, si no están usando métodos anticonceptivos efectivos. Se debe utilizar al menos un método anticonceptivo eficaz (preferiblemente una forma independiente del usuario, como un dispositivo intrauterino o un implante) o dos formas complementarias de anticoncepción, que incluya un método de barrera. Se deben evaluar las circunstancias individuales en cada caso, al elegi el método anticonceptivo se debe involucrar a la paciente en la discusión, para garantizar su compromiso y el cumplimiento con las medidas eficaces. Incluso si tiene amenorea, debe seguir todos los consejos sobre anticoncepción eficaz. Revisiones anuales del tratamiento por un especialista. El especialista debe revisar al menos una vez al año si Valproato es el tratamiento más apropiado para la paciente. Planificación del embarazo. Para la indicación de epilepsia, si un mujer planea quedar embarazada, un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia debe volver a evaluar el tratamiento con Valproato y considerar las posibles alternativas de tratamiento. Se deben hacer todos los esfuerzos posibles para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción y antes de que se interrumpa la anticoncepción. Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir asesoramiento adicional sobre los riesgos del Valproato sobre el feto para apoyar a su toma de decisiones informada con respecto a la planificación sobre el embarazo. Para las indicaciones de tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar y profilaxis de las cefaleas migrañosas, si una mujer planea quedar embarazada, se debe consultar a un especialista con experiencia en el tratamiento del trastorno bipolar y/o migraña y se debe interrumpir el tratamiento con Valproato y si fuera necesario cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción, y antes de que se suspenda la anticoncepción.

En caso de embarazo

Si una mujer en tratamiento con Valproato quedara embarazada, debe ser referida inmediatamente a un especialista para volver a evaluar el tratamiento con Valproato y considerar las opciones alternativas.

Las pacientes con un embarazo expuesto a Valproato y sus parejas deben ser derivados a un especialista con experiencia en Teratología para la evaluación y el asesoramiento del embarazo expuesto.

El fármaco sólo se debe asegurar si que se aconseja a las pacientes que no interrumpen el tratamiento con Valproato y que contacten inmediatamente con un especialista en caso de embarazo planificado o sospecha de embarazo.

Pacientes en los que se sospecha o que presentan enfermedad mitocondrial

El Valproato puede desencadenar o empeorar los signos clínicos de enfermedades mitocondriales subyacentes causadas por mutaciones del ADN mitocondrial, así como del gen nuclear que codifica la enzima mitocondrial polimerasa gamma (POLG). En particular, se han notificado con mayor frecuencia insuficiencia hepática aguda y muerte por causas hepáticas inducidas por Valproato en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados por mutaciones en el gen que codifica la enzima POLG, por ejemplo el síndrome de Alpers-Huttenlocher. Se debe sospechar la existencia de trastornos relacionados con la enzima POLG en pacientes con antecedentes familiares o síntomas que indiquen un trastorno relacionado con esta enzima, incluidos pero no limitados a estos, encefalopatía idiopática, epilepsia refractaria (focal, mioclónica), estatus epiléptico como cuadro clínico inicial, retrasos en el desarrollo, regresión psicomotora, neuropatía sensitivomotora axonal, migraña, ataxia cerebelosa, oftalmoplejía o migraña complicada con aura occipital. Deben realizarse pruebas de detección de mutaciones de la enzima POLG de acuerdo con la práctica clínica actual para la evaluación diagnóstica de dichos trastornos (ver "CONTRINDICACIONES").

Agravamiento de las convulsiones. Como con otros medicamentos antiepilépticos, algunos pacientes pueden experimentar con Valproato en lugar de una mejora, un empeoramiento reversible de la frecuencia y gravedad de las convulsiones (incluyendo estatus epiléptico), o el inicio de nuevos tipos de convulsiones. En caso de agravamiento de las convulsiones, los pacientes deben ser advertidos de que consulten inmediatamente con su médico (ver "REACCIONES ADVERSAS").

Distorsión hepática. Condiciones de aparición. En casos poco frecuentes se ha comunicado que la insuficiencia hepática grave, en ocasiones con deslucido mortal. La experiencia con la epilepsia indica que los pacientes con riesgo máximo, especialmente en casos de politerapia anticonvulsivante, son lactantes y niños menores de 3 años de edad con trastornos convulsivos graves, sobre todo aquellos con lesión cerebral, retraso mental y/o patología metabólica o degenerativa congénita. A partir de los 3 años de edad, la incidencia de aparición se reduce significativamente y decrece progresivamente con la edad. Este tipo de insuficiencia hepática aparece en el curso de los 6 primeros meses de tratamiento, con una frecuencia máxima entre la segunda y duodécima semana.

Síntomas. Los síntomas clínicos son esenciales para establecer el diagnóstico precoz. En particular, deben ser tomados en consideración los procesos siguientes, que pueden preceder a la ictericia, sobre todo en pacientes de riesgo: - Síntomas inespecíficos, habitualmente de inicio súbito, como anorexia, letargia y somnolencia que, en ocasiones, se asocian a vómitos repetidos y dolor abdominal, - En pacientes con epilepsia, recidiva de convulsiones. Los pacientes (o sus familiares en caso de niños) deben ser informados de la necesidad de notificar inmediatamente al médico cualquiera de estos signos que experimentasen. Deben realizarse de inmediato exámenes, incluyendo la exploración clínica y la evaluación analítica de la función hepática.

Detección. La función hepática debe ser evaluada previo al inicio del tratamiento, monitorizándola periódicamente durante los 6 primeros meses del mismo, especialmente en pacientes de riesgo. Entre los exámenes habituales los más significativos son las pruebas que reflejan la síntesis de las proteínas, especialmente el tiempo de protrombina. El tiempo de protrombina anormalmente bajo, expresado según el porcentaje del valor estándar (valor normal: 80-120%), asociado a otras anomalías (reducción significativa del fibrinógeno) y de los factores de coagulación, incremento del nivel de bilirrubina y elevación de las transaminasas exige la suspensión del tratamiento. A modo de precaución y en caso de que sean administrados concomitantemente, los salicilatos deben ser suspendidos, dado que utilizar la misma vía metabólica.

Pancreatitis. En muy raras ocasiones se han comunicado casos de pancreatitis graves cuyo desenlace puede ser mortal. Este riesgo aplica especialmente a los niños pequeños, disminuyendo a medida que aumenta la edad. Serían también factores de riesgo las crisis graves, el deterioro neurológico y el tratamiento anticonvulsivante. Los pacientes que presenten dolor abdominal agudo deben ser rápidamente evaluados clínicamente y efectuar un dosaje de amilasa en sangre. Ante el diagnóstico de pancreatitis debe suspenderse la administración de **Exibral**.

El fármaco sólo se debe asegurar si que se aconseja a las pacientes que no interrumpen el tratamiento con Valproato y que contacten inmediatamente con un especialista en caso de embarazo planificado o sospecha de embarazo.

Pruebas de la función hepática. Al igual que con la mayoría de fármacos antiepilépticos, puede detectarse un incremento leve de las enzimas hepáticas, sobre todo al comienzo del tratamiento; se trata de un fenómeno transitorio y aislado que no se acompaña de ningún signo clínico. En estos pacientes se recomienda la realización de determinaciones biológicas más extensas (incluido tiempo protrombina) cuando proceda que se considere "valor normal" (80-120%). En niños menores de 11 años se debe considerar la posibilidad de que se trate de un fenómeno transitorio y aislado que no se acompaña de ningún signo clínico. En estos pacientes se recomienda la realización de determinaciones biológicas más extensas (incluido tiempo protrombina) cuando proceda que se considere "valor normal" (80-120%). En niños menores de 11 años se debe considerar la posibilidad de que se trate de un fenómeno transitorio y aislado que no se acompaña de ningún signo clínico. En estos pacientes se recomienda la realización de determinaciones biológicas más extensas (incluido tiempo protrombina) cuando proceda que se considere "valor normal" (80-120%). En niños menores de 11 años se debe considerar la posibilidad de que se trate de un fenómeno transitorio y aislado que no se acompaña de ningún signo clínico. En estos pacientes se recomienda la realización de determinaciones biológicas más extensas (incluido tiempo protrombina) cuando proceda que se considere "valor normal" (80-120%). En niños menores de 11 años se debe considerar la posibilidad de que se trate de un fenómeno transitorio y aislado que no se acompaña de ningún signo clínico. En estos pacientes se recomienda la realización de determinaciones biológicas más extensas (incluido tiempo protrombina) cuando proceda que se considere "valor normal" (80-120%). En niños menores de 11 años se debe considerar la posibilidad de que se trate de un fenómeno transitorio y aislado que no se acompaña de ningún signo clínico. En estos pacientes se recomienda la realización de determinaciones biológicas más extensas (incluido tiempo protrombina) cuando proceda que se considere "valor normal" (80-120%). En niños menores de 11 años se debe considerar la posibilidad de que se trate de un fenómeno transitorio y aislado que no se acompaña de ningún signo clínico. En estos pacientes se recomienda la realización de determinaciones biológicas más extensas (incluido tiempo protrombina) cuando proceda que se considere "valor normal" (80-120%). En niños menores de 11 años se debe considerar la posibilidad de que se trate de un fenómeno transitorio y aislado que no se acompaña de ningún signo clínico. En estos pacientes se recomienda la realización de determinaciones biológicas más extensas (incluido tiempo protrombina) cuando proceda que se considere "valor normal" (80-120%). En niños menores de 11 años se debe considerar la posibilidad de que se trate de un fenómeno transitorio y aislado que no se acompaña de ningún signo clínico. En estos pacientes se recomienda la realización de determinaciones biológicas más extensas (incluido tiempo protrombina) cuando proceda que se considere "valor normal" (80-120%). En niños menores de 11 años se debe considerar la posibilidad de que se trate de un fenómeno transitorio y aislado que no se acompaña de ningún signo clínico. En estos pacientes se recomienda la realización de determinaciones biológicas más extensas (incluido tiempo protrombina) cuando proceda que se considere "valor normal" (80-120%). En niños menores de 11 años se debe considerar la posibilidad de que se trate de un fenómeno transitorio y aislado que no se acompaña de ningún signo clínico. En estos pacientes se recomienda la realización de determinaciones biológicas más extensas (incluido tiempo protrombina) cuando proceda que se considere "valor normal" (80-120%). En niños menores de 11 años se debe considerar la posibilidad de que se trate de un fenómeno transitorio y aislado que no se acompaña de ningún signo clínico. En estos pacientes se recomienda la realización de determinaciones biológicas más extensas (incluido tiempo protrombina) cuando proceda que se considere "valor normal" (80-120%). En niños menores de 11 años se debe considerar la posibilidad de que se trate de un fenómeno transitorio y aislado que no se acompaña de ningún signo clínico. En estos pacientes se recomienda la realización de determinaciones biológicas más extensas (incluido tiempo protrombina) cuando proceda que se considere "valor normal" (80-120%). En niños menores de 11 años se debe considerar la posibilidad de que se trate de un fenómeno transitorio y aislado que no se acompaña de ningún signo clínico. En estos pacientes se recomienda la realización de determinaciones biológicas más extensas (incluido tiempo protrombina) cuando proceda que se considere "valor normal" (80-120%). En niños menores de 11 años se debe considerar la posibilidad de que se trate de un fenómeno transitorio y aislado que no se acompaña de ningún signo clínico. En estos pacientes se recomienda la realización de determinaciones biológicas más extensas (incluido tiempo protrombina) cuando proceda que se considere "valor normal" (80-120%). En niños menores de 11 años se debe considerar la posibilidad de que se trate de un fenómeno transitorio y aislado que no se acompaña de ningún signo clínico. En estos pacientes se recomienda la realización de determinaciones biológicas más extensas (incluido tiempo protrombina) cuando proceda que se considere "valor normal" (80-120%). En niños menores de 11 años se debe considerar la posibilidad de que se trate de un fenómeno transitorio y aislado que no se acompaña de ningún signo clínico. En estos pacientes se recomienda la realización de determinaciones biológicas más extensas (incluido tiempo protrombina) cuando proceda que se considere "valor normal" (80-120%). En niños menores de 11 años se debe considerar la posibilidad de que se trate de un fenómeno transitorio y aislado que no se acompaña de ningún signo clínico. En estos pacientes se recomienda la realización de determinaciones biológicas más extensas (incluido tiempo protrombina) cuando proceda que se considere "valor normal" (80-120%). En niños menores de 11 años se debe considerar la posibilidad de que se trate de un fenómeno transitorio y aislado que no se acompaña de ningún signo clínico. En estos pacientes se recomienda la realización de determinaciones biológicas más extensas (incluido tiempo protrombina) cuando proceda que se considere "valor normal" (80-120%). En niños menores de 11 años se debe considerar la posibilidad de que se trate de un fenómeno transitorio y aislado que no se acompaña de ningún signo clínico. En estos pacientes se recomienda la realización de determinaciones biológicas más extensas (incluido tiempo protrombina) cuando proceda que se considere "valor normal" (80-120%). En niños menores de 11 años se debe considerar la posibilidad de que se trate de un fenómeno transitorio y aislado que no se acompaña de ningún signo clínico. En estos pacientes se recomienda la realización de determinaciones biológicas más extensas (incluido tiempo protrombina) cuando proceda que se considere "valor normal" (80-120%). En niños menores de 11 años se debe considerar la posibilidad de que se trate de un fenómeno transitorio y aislado que no se acompaña de ningún signo clínico. En estos pacientes se recomienda la realización de determinaciones biológicas más extensas (incluido tiempo protrombina) cuando proceda que se considere "valor normal" (80-120%). En niños menores de 11 años se debe considerar la posibilidad de que se trate de un fenómeno transitorio y aislado que no se acompaña de ningún signo clínico. En estos pacientes se recomienda la realización de determinaciones biológicas más extensas (incluido tiempo protrombina) cuando proceda que se considere "valor normal" (80-120%). En niños menores de 11 años se debe considerar la posibilidad de que se trate de un fenómeno transitorio y aislado que no se acompaña de ningún signo clínico. En estos pacientes se recomienda la realización de determinaciones biológicas más extensas (incluido tiempo protrombina) cuando proceda que se considere "valor normal" (80-120%). En niños menores de 11 años se debe considerar la posibilidad de que se trate de un fenómeno transitorio y aislado que no se acompaña de ningún signo clínico. En estos pacientes se recomienda la realización de determinaciones biológicas más extensas (incluido tiempo protrombina) cuando proceda que se considere "valor normal" (80-120%). En niños menores de 11 años se debe considerar la posibilidad de que se trate de un fenómeno transitorio y aislado que no se acompaña de ningún signo clínico. En estos pacientes se recomienda la realización de determinaciones biológicas más extensas (incluido tiempo protrombina) cuando proceda que se considere "valor normal" (80-120%). En niños menores de 11 años se debe considerar la posibilidad de que se trate de un fenómeno transitorio y aislado que no se acompaña de ningún signo clínico. En estos pacientes se recomienda la realización de determinaciones biológicas más extensas (incluido tiempo protrombina) cuando proceda que se considere "valor normal" (80-120%). En niños menores de 11 años se debe considerar la posibilidad de que se trate de un fenómeno transitorio y aislado que no se acompaña de ningún signo clínico. En estos pacientes se recomienda la realización de determinaciones biológicas más extensas (incluido tiempo protrombina) cuando proceda que se considere "valor normal" (80-120%). En niños menores de 11 años se debe considerar la posibilidad de que se trate de un fenómeno transitorio y aislado que no se acompaña de ningún signo clínico. En estos pacientes se recomienda la realización de determinaciones biológicas más extensas (incluido tiempo protrombina) cuando proceda que se considere "valor normal" (80-120%). En niños menores de 11 años se debe considerar la posibilidad de que se trate de un fenómeno transitorio y aislado que no se acompaña de ningún signo clínico. En estos pacientes se recomienda la realización de determinaciones biológicas más extensas (incluido tiempo protrombina) cuando proceda que se considere "valor normal" (80-120%). En niños menores de 11 años se debe considerar la posibilidad de que se trate de un fenómeno transitorio y aislado que no se acompaña de ningún signo clínico. En estos pacientes se recomienda la realización de determinaciones biológicas más extensas (incluido tiempo protrombina) cuando proceda que se considere "valor normal" (80-120%). En niños menores de 11 años se debe considerar la posibilidad de que se trate de un fenómeno transitorio y aislado que no se acompaña de ningún signo clínico. En estos pacientes se recomienda la realización de determinaciones biológicas más extensas (incluido tiempo protrombina) cuando proceda que se considere "valor normal" (80-120%). En niños menores de 11 años se debe considerar la posibilidad de que se trate de un fenómeno transitorio y aislado que no se acompaña de ningún signo clínico. En estos pacientes se recomienda la realización de determinaciones biológicas más extensas (incluido tiempo protrombina) cuando proceda que se considere "valor normal" (80-120%). En niños menores de 11 años se debe considerar la posibilidad de que se trate de un fenómeno transitorio y aislado que no se acompaña de ningún signo clínico. En estos pacientes se recomienda la realización de determinaciones biológicas más extensas (incluido tiempo protrombina) cuando proceda que se considere "valor normal" (80-120%). En niños menores de 11 años se debe considerar la posibilidad de que se trate de un fenómeno transitorio y aislado que no se acompaña de ningún signo clínico. En estos pacientes se recomienda la realización de determinaciones biológicas más extensas (incluido tiempo protrombina) cuando proceda que se considere "valor normal" (80-120%). En niños menores de 11 años se debe considerar la posibilidad de que se trate de un fenómeno transitorio y aislado que no se acompaña de ningún signo clínico. En estos pacientes se recomienda la realización de determinaciones biológicas más extensas (incluido tiempo protrombina) cuando proceda que se considere "valor normal" (80-120%). En niños menores de 11 años se debe considerar la posibilidad de que se trate de un fenómeno transitorio y aislado que no se acompaña de ningún signo clínico. En estos pacientes se recomienda la realización de determinaciones biológicas más extensas (incluido tiempo protrombina) cuando proceda que se considere "valor normal" (80-120%). En niños menores de 11 años se debe considerar la posibilidad de que se trate de un fenómeno transitorio y aislado que no se acompaña de ningún signo clínico. En estos pacientes se recomienda la realización de determinaciones biológicas más extensas (incluido tiempo protrombina) cuando proceda que se considere "valor normal" (80-120%). En niños menores de 11 años se debe considerar la posibilidad de que se trate de un fenómeno transitorio y aislado que no se acompaña de ningún signo clínico. En estos pacientes se recomienda la realización de determinaciones biológicas más extensas (incluido tiempo protrombina) cuando proceda que se considere "valor normal" (80-120%). En niños menores de 11 años se debe considerar la posibilidad de que se trate de un fenómeno transitorio y aislado que no se acompaña de ningún signo clínico. En estos pacientes se recomienda la realización de determinaciones biológicas más extensas (incluido tiempo protrombina) cuando proceda que se considere "valor normal" (80-120%). En niños menores de 11 años se debe considerar la posibilidad de que se trate de un fenómeno transitorio y aislado que no se acompaña de ningún signo clínico. En estos pacientes se recomienda la realización de determinaciones biológicas más extensas (incluido tiempo protrombina) cuando proceda que se considere "valor normal" (80-120%). En niños menores de 11 años se debe considerar la posibilidad de que se trate de un fenómeno transitorio

reducir la dosis inicial y considerar reducciones en la dosificación o suspensión del tratamiento en pacientes con excesiva somnolencia.

Pruebas hematólogicas. Se recomienda la realización de pruebas hematólogicas (hemograma completo, incluyendo recuento de plaquetas, tiempo de sangría y pruebas de coagulación) antes del inicio del tratamiento o antes de una intervención quirúrgica y en casos de hematomas o hemorragias de aparición espontánea (ver "REACCIONES ADVERSAS").

Insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia renal puede ser necesario reducir la dosificación. Dado que la monitorización de las concentraciones plasmáticas puede ser equivoca, la dosis debe ajustarse de acuerdo a la evaluación clínica.

Pacientes con lupus eritematoso sistémico. La administración de Valproato sólo en casos excepcionales se han detectado trastornos inmunitarios, en pacientes con lupus eritematoso sistémico debe evaluarse el beneficio potencial del tratamiento con Valproato frente al potencial riesgo.

Trastornos del ciclo de la ura. Cuando se sospeche una deficiencia enzimática del ciclo de la ura deberán realizarse exámenes metabólicos antes de iniciar el tratamiento con Valproato por el riesgo de interacción con el ciclo de la ura de Valproato (ver "CONTRAINDICACIONES").

Aumento de peso. Los pacientes deberán ser advertidos de la posibilidad de aumentar de peso al inicio del tratamiento, por lo tanto, deberán adoptarse medidas apropiadas para minimizar este riesgo (ver "REACCIONES ADVERSAS").

Déficit de carnitina palmítoiltransferasa tipo I. En los pacientes con déficit subyacente de carnitina palmítoiltransferasa tipo I deben ser advertidos del mayor riesgo de presentar rabdomiólisis cuando se administre Valproato.

Alcohol. Durante el tratamiento los pacientes no deben ingerir alcohol.

Ideación y comportamiento suicida. Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicida en pacientes en tratamiento con fármacos antiepilépticos para varias indicaciones. Un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo con fármacos antiepilépticos también mostró un pequeño incremento del riesgo de sufrir ideación y comportamiento suicida. No se conoce el mecanismo de este riesgo y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento de riesgo para el Ácido Valproico. Por lo tanto, debe vigilarse en los pacientes la aparición de signos de comportamiento suicida, y se debe valorar el tratamiento adecuado. Se debe avisar tanto a los pacientes como a los cuidadores de los pacientes, acerca de la necesidad de buscar asistencia médica en caso de que aparezcan signos de ideación o comportamiento suicida.

Carbapenems. No se recomienda el uso simultáneo de Valproato y antibióticos del grupo de los carbapenems como ertapenem, imipenem, meropenem (ver "Interacciones medicamentosas").

Interacciones medicamentosas

Neurolepticos, inhibidores de la MAO, antidepressivos y benzodiazepinas. **Exibral** puede potenciar el efecto de otros psicotrópicos, como neurolepticos, inhibidores de la MAO, antidepressivos y benzodiazepinas; se recomienda vigilancia clínica y ajustar la dosificación siempre que corresponda. **Litio.** Valproato no tiene efecto sobre los niveles séricos de litio. **Fenobarbital.** Valproato incrementa las concentraciones plasmáticas de fenobarbital (a través de la inhibición del catabolismo hepático), con posible aparición de sedación grave, sobre todo en niños, se recomienda realizar control clínico durante 15 primeros días del tratamiento combinado; reducir inmediatamente la dosis de fenobarbital si apareciera sedación, y determinar las concentraciones plasmáticas de fenobarbital cuando corresponda. **Primidona.** Valproato aumenta las concentraciones plasmáticas de primidona intensificando sus efectos adversos (como sedación), estos síntomas desaparecen en el tratamiento a largo plazo. Se recomienda control clínico, sobre todo al comienzo del tratamiento combinado; reducir inmediatamente la dosis de primidona si apareciera sedación, y determinar las concentraciones plasmáticas de primidona cuando corresponda. **Fenitoína.** Valproato reduce la concentración plasmática total de fenitoína. Por otra parte, incrementa la forma libre de fenitoína con posibles síntomas de sobredosificación (el Ácido Valproico desplaza a la fenitoína de sus sitios de unión a las proteínas plasmáticas y reduce su catabolismo hepático). Por lo tanto, se recomienda vigilancia clínica y determinar las concentraciones plasmáticas de fenitoína, evaluar la forma libre de carbamazepina, la coadministración de Valproato y carbamazepina causa toxicidad clínica. Valproato puede incrementar los niveles de carbamazepina hasta un nivel twice a pesar de que el nivel sérico de carbamazepina se mantiene dentro del rango terapéutico. Se recomienda vigilancia clínica sobre todo al comienzo del tratamiento y ajustar la dosificación cuando corresponda. **Lamotrigina.** Valproato reduce el metabolismo de lamotrigina e incrementa su vida media casi dos veces. Esta interacción puede dar lugar a un incremento de toxicidad de lamotrigina, en particular en niños. **Zidovudina.** Valproato puede incrementar la concentración plasmática de zidovudina dando lugar a un aumento de la toxicidad de este fármaco. **Nitroglicerina.** En pacientes tratados concomitantemente con Valproato y nitroglicerina, la exposición a nitroglicerina puede incrementarse un 20% por lo tanto, la dosis de nitroglicerina se debe disminuir en caso de hipertensión. **Etoosúvima.** Valproato incrementa la concentración de etosúvima en plasma. Si se combinan ambos medicamentos se recomienda un control de los niveles plasmáticos de etosúvima. **Felbamato.** Valproato puede disminuir hasta un 15% el aclaramiento de felbamato. **Clozapina.** Valproato puede disminuir las concentraciones plasmáticas de clozapina. **Rufinamida.** Valproato puede dar lugar a un incremento en los niveles plasmáticos de rufinamida. Este incremento es dependiente de la concentración de Valproato. Debe tenerse precaución particularmente en niños ya que este efecto es mayor en esta población. **Propofol.** Valproato puede incrementar los niveles en sangre de propofol. Cuando se administra conjuntamente los Valproato, debe considerarse una reducción de la dosis de propofol. También se ven afectados el metabolismo y la unión a proteínas plasmáticas de otras sustancias como la cocaina.

Efectos de otros fármacos sobre Valproato

Antiepilépticos. Los antiepilépticos con efecto inductor enzimático (fenitoína, fenobarbital y carbamazepina) reducen las concentraciones séricas de Valproato reduciendo su efecto. El uso concomitante con medicamentos inductores incrementa el riesgo de toxicidad hepática e hiperamonemia. En caso de tratamiento combinado las dosis deben ajustarse en función de la respuesta clínica y de los niveles plasmáticos obtenidos. Los niveles de metabolitos de Ácido Valproico pueden verse incrementados en caso de uso concomitante con fenitoína o fenobarbital, los pacientes tratados con estos dos medicamentos deben ser monitorizados cuidadosamente debido a la posibilidad de aparición de signos y síntomas de hiperamonemia. La combinación de felbamato y Valproato disminuye el aclaramiento de este último en un 22% a 50% y, consecuentemente, incrementa las concentraciones plasmáticas de Valproato. Por ello deben monitorizarse los niveles de Valproato cuando ambos fármacos se administren conjuntamente.

Metformina. Metformina incrementa los niveles de Valproato y por lo tanto, la administración concomitante puede producir convulsiones.

Anticoagulantes dicumarínicos (como warfarina y acenocumarol). En caso de uso concomitante de anticoagulantes dicumarínicos (como warfarina y acenocumarol) se debe realizar una estrecha monitorización del tiempo de protrombina. **Agentes de unión fuerte a proteínas.** En caso de uso concomitante de Valproato con agentes de fuerte unión a proteínas (aspirina), se pueden observar efectos adversos. En caso de uso concomitante de Valproato y anticoagulantes (warfarina) se debe realizar un control cuidadoso para incrementar el riesgo de hemorragia. El ácido acetilsalicílico reduce además la unión a proteínas plasmáticas de Valproato pudiendo aumentar las concentraciones séricas libres del mismo. Por lo tanto, es recomendable una vigilancia regular de la coagulación sanguínea. Valproato y ácido acetilsalicílico no deben administrarse conjuntamente en casos de fiebre y dolor, principalmente en niños. **Omeprazol, fluoxetina y eritromicina.** El uso concomitante con omeprazol, fluoxetina o eritromicina puede disminuir las concentraciones séricas de Valproato (como consecuencia de la reducción del metabolismo hepático). **Carbapenems.** La administración de Valproato junto con antibióticos del grupo de los carbapenems, disminuye los niveles plasmáticos de Valproato hasta un 60% en aproximadamente dos días. Debido al rápido comienzo y el grado de disminución, la administración conjunta de carbapenems a pacientes estables con Valproato no se aconseja, pero si debe evitarse. **Rifampicina.** La administración de Valproato junto con antibióticos de Valproato dando lugar a una falta de efecto terapéutico. Por lo tanto, puede ser necesario un ajuste en la dosis de Valproato cuando se administre conjuntamente con rifampicina.

Inhibidores de la proteasa. Los inhibidores de la proteasa como lopinavir y ritonavir disminuyen los niveles plasmáticos de Valproato cuando se administran conjuntamente. **Colestiramina.** Colestiramina puede llevar a una disminución de los niveles plasmáticos de Valproato cuando se administran conjuntamente.

Productos que contienen estrógenos, incluidos los anticonceptivos hormonales. Los estrógenos son inductores de la enzima UDP-glucuronosil transferasa (UGT) isomeros implicados en la glucuronización del Valproato y pueden incrementar el aclaramiento del mismo, lo que puede dar lugar a una disminución de la concentración sérica de Valproato y a una potencial disminución de la eficacia del mismo. Se debe considerar la monitorización de los niveles de Valproato cuando se administren conjuntamente. Sin embargo, Valproato carece de efecto inductor enzimático; en consecuencia, no reduce la eficacia de agentes que contienen estrógenos o progesterona en mujeres que toman anticonceptivos hormonales.

Otras interacciones

La administración concomitante de Valproato y topiramato o acetazolamida se ha asociado con encefalopatía y/o hiperamonemia. En pacientes tratados con estos dos fármacos, deben monitorizarse cuidadosamente los signos y síntomas de encefalopatía hiperamonémica.

Queloides. La administración conjunta de Valproato y queloides puede incrementar el riesgo de neutropenia / leucopenia.

En diabéticos con sospecha de cetoacidosis debe tenerse en cuenta la posibilidad de obtener resultados falso-positivos en la prueba de excreción de cuerpos cetónicos ya que Valproato es metabolizado parcialmente a cuerpos cetónicos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo. Valproato está contraindicado para el tratamiento de episodios maniaco asociados con el trastorno bipolar y profilaxis de lascefalias migrañosas durante el embarazo. Valproato está contraindicado como tratamiento para la epilepsia durante el embarazo a menos que no haya una alternativa adecuada para tratar la epilepsia. Valproato está contraindicado para su uso en mujeres con capacidad de concepción y antes de comenzar el tratamiento con Valproato y considerar otras posibles alternativas terapéuticas. Se debe hacer todo lo posible para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción y antes de interrumpir la anticoncepción (ver "Plan de Prevención de Embarazo"). Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir asesoramiento adicional sobre los riesgos del Valproato sobre el feto para ayudar a su toma de decisiones informada con respecto a la planificación familiar. Para la indicación de tratamiento de episodios maniaco asociados con el trastorno bipolar y profilaxis de lascefalias migrañosas a una mujer planea quedar embarazada, se debe consultar a un especialista con experiencia en el tratamiento del trastorno bipolar o migraña y se debe interrumpir el tratamiento con Valproato si fuera necesario, cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción y antes de interrumpir la anticoncepción. **Mujeres embarazadas.** Valproato como tratamiento de episodios maniaco asociados con el trastorno bipolar y el tratamiento profiláctico de lascefalias migrañosas está contraindicado para el embarazo. Si una mujer planea quedar embarazada como tratamiento para la epilepsia está contraindicado en el embarazo, a menos que no exista otro tratamiento alternativo adecuado. Si una mujer en tratamiento con Valproato queda embarazada, debe ser referida inmediatamente a un especialista para considerar otras posibles alternativas terapéuticas. Durante el embarazo, las convulsiones clínicas tónicas maternas y el estado epiléptico con hipovolemia pueden aumentar el riesgo particular de riesgo para la madre y el feto. El riesgo de muerte de los niños expuestos en el embarazo y después de una cuidadosa consideración del tratamiento alternativo, en circunstancias excepcionales una mujer embarazada debe recibir Valproato para la epilepsia, se recomienda. Utilizar la mínima dosis efectiva y dividir la dosis diaria de Valproato en varias dosis menores para tomar a lo largo del día. En la medida de lo posible, se sugiere optar por alternativas de Valproato en formulaciones de liberación prolongada para reducir el riesgo de efectos adversos.

Todos los pacientes con un embarazo expuesto a Valproato y sus parejas deben ser referidos a un especialista con experiencia en teratología para la evaluación y el asesoramiento con respecto al embarazo expuesto. Debe realizarse un control prenatal especializado para detectar la posible aparición de defectos del tubo neural u otros malformaciones. La administración de suplementos de folato antes del embarazo puede disminuir el riesgo de defectos del tubo neural que pueden ocurrir en todos los embarazos. Sin embargo, la evidencia disponible no sugiere que prevenga los defectos de nacimiento o malformaciones debido a la exposición a Valproato. Productos que contienen estrógenos. Los productos que contienen estrógenos, incluidos los anticonceptivos hormonales que contienen estrógenos, pueden incrementar el aclaramiento de Valproato, lo que puede dar lugar a una disminución de la concentración sérica de Valproato y a una potencial disminución de su eficacia (ver "Interacciones medicamentosas"). Se debe controlar la respuesta clínica (control de las convulsiones o control del estado maniaco) cuando se inicia o se discontinúa el tratamiento con productos que contienen estrógenos. El riesgo de aborto espontáneo en el neonato. Se han notificado casos muy raros de síndrome hemorrágico en neonatos de madres que han tomado Valproato durante el último trimestre del embarazo. Este síndrome hemorrágico está relacionado con trombocitopenia, hipofibrinogenemia y/o disminución de otros factores de la coagulación. También se ha notificado albrinogenemia, que puede ser mortal. Sin embargo, este síndrome se debe distinguir de otros de los factores de coagulación de síndrome de K. Inducidos por fenobarbital durante el embarazo. 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 hipotiridismo en neonatos de madres que han tomado Valproato durante el embarazo, lo que puede resultar en un síndrome de disfunción tiroidea (como agitación, irritabilidad, neofilia, síndrome de hiperreflexia, 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.** Valproato 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 hemolíticos en neonatos lactantes / lactantes cuyas madres han estado en tratamiento con "REACCIONES ADVERSAS". Se debe tomar la decisión de interrumpir el tratamiento o lactancia o interrumpir /abstenerse del tratamiento con Exibral teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia para el niño y los beneficios del tratamiento para la mujer. **Fertilidad.** Se ha notificado amenorrea, ovarios poliquísticos e incremento de los niveles de testosterona en mujeres que utilizan Valproato (ver "REACCIONES ADVERSAS"). La administración de Valproato también puede disminuir la fertilidad en hombres (ver "REACCIONES ADVERSAS"). 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. Exibral actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir: somnolencia, mareos, alteraciones visuales y disminución de la capacidad de reacción. Estos efectos así como la propia enfermedad hacen que se aconseje 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.

REACCIONES ADVERSAS

Riesgo de malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Fertilidad, embarazo y lactancia")

Valproato tiene efectos teratogénicos que pueden causar malformaciones congénitas y también puede ocasionar trastornos graves del desarrollo neurocognitivo en los hijos expuestos durante el embarazo. Las reacciones adversas más frecuentemente descritas son las molestias gastrointestinales (dolor, náuseas y diarrea) que suelen ocurrir al comienzo del tratamiento aunque normalmente desaparecen a los pocos días de discontinuación. Puede tener lugar un incremento de peso, motivo por el cual este deberá ser estrechamente controlado. El incremento de peso puede ser un factor de riesgo en el síndrome del ovario poliquístico. Se han observado casos graves (e incluso fatales) de daño hepático, particularmente en niños tratados con dosis altas o en combinación con otros antiepilépticos. Las reacciones adversas se presentan agrupadas según su frecuencia. (Muy frecuentes (≥ 1/10), Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), Poco frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100), Raras (≥ 1/10000 a < 1/1000) y Muy raras (≤ 1/10000). No conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) y según la clasificación de órganos y sistemas, por orden decreciente de gravedad: **Trastornos congénitos, familiares y genéticos:** parkinsonismo, leucopenia. **Raras:** insuficiencia de la médula ósea incluyendo aplasia pura de células rojas, agranulocitosis, anemia macrocítica, macrocitos. **Exámenes complementarios.** **Raras:** disminución de los factores de coagulación (al menos tiempo de protrombina prolongado). **Raras:** hipofibrinogenemia, síndrome de hiperreflexia, tromboplastina parcial activada prolongada, tiempo de trombina prolongado, RIN prolongado) (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES"), déficit de biotina / déficit de biotinidasa. **Frecuencia no conocida:** debido a que Valproato se excreta principalmente a través de la orina, parcialmente en forma de cuerpos cetónicos, los casos de eliminación de cuerpos cetónicos puede dar falsos positivos en pacientes diabéticos. **Trastornos del sistema nervioso.** **Muy frecuentes:** temblor, **Frecuentes:** trastornos extrapiramidales, estupor, somnolencia, convulsiones, falla de la memoria, cefalea, instigando, mareo (tras la inyección intravenosa, puede aparecer mareo al cabo de unos minutos que, por lo general, se resuelve espontáneamente en pocos minutos). **Poco frecuentes:** coma, "encefalopatia letárgica", parkinsonismo reversible, ataxia, parésia, agravamiento de las convulsiones (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES"). **Raras:** demencia reversible asociada a atrofia cerebral reversible, trastorno cognitivo y diplopía. Se han descrito pocos casos de estupor y letargia, que han conducido en ocasiones a coma transitorio (encefalopatía); estos fueron casos aislados o asociados a un aumento de la aparición de crisis convulsivas durante el tratamiento, atribuidos a la suspensión del mismo o a la reducción de la dosis. 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 ojo y laberinto.** **Frecuentes:** sordera.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: **Poco frecuentes:** derrame pleural. **Trastornos gastrointestinales:** **Muy frecuentes:** náuseas. **Frecuentes:** vómitos, trastorno gástrico (principalmente en niños), estomatitis, dolor en la parte superior del abdomen, diarrea (la cual se presenta frecuentemente en niños), molestias gastrointestinales al comienzo del tratamiento y cede normalmente después de unos pocos días, sin interrumpir el tratamiento). También observadas unos minutos después de la inyección intravenosa y que resuelven espontáneamente en pocos minutos. **Poco frecuentes:** pancreatitis que puede llegar a ser mortal (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES"). **Trastornos renales y urinarios.** **Frecuentes:** insuficiencia renal. **Raras:** enuresis, nefritis tubulointersticial, síndrome de Fanconi. **Frecuentes:** síndrome de eliminación de metales pesados (en particular con fenobarbital o topiramato) o tras un incremento súbito de las dosis de Valproato.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo. **Frecuentes:** enfermedades de las uñas y del lecho ungueal y/o andrógenos elevados). **Raras:** hipotiridismo (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Fertilidad, embarazo y lactancia"). **Trastornos del metabolismo y de la nutrición.** **Frecuentes:** hiponatremia, aumento de peso, al tratarse de un factor de riesgo para el síndrome del ovario poliquístico debe ser monitorizado cuidadosamente. **Raras:** deshidratación, hiperamonemia (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES"). Casos de hiperamonemia aislada y moderada, que no se acompañan de alteraciones en las pruebas de función hepática, y que no deben ser motivo para suspender el tratamiento. Asimismo, se ha notificado hiperamonemia asociada a síntomas neurológicos. En estos casos, debe considerarse la realización de exámenes adicionales (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES"). **Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos):** **Raras:** síndrome mielodisplásico. **Trastornos vasculares.** **Frecuentes:** hemorragia (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Fertilidad, embarazo y lactancia"). **Poco frecuentes:** vasculitis. **Trastornos generales:** **Poco frecuentes:** hipotermia, edema periférico no grave. **Trastornos hepatobiliares.** **Frecuentes:** lesión hepática (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES"). **Trastornos del aparato reproductor y de la mama:** **Frecuentes:** ovario poliquístico. **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". Estas reacciones adversas han sido principalmente observadas en la población pediátrica. **Comunicación de efectos adversos.** Se debe advertir al paciente que si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, debe consultar inmediatamente al médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Los efectos adversos se pueden comunicar a Laboratorios Bagó - Información de Productos, Dirección Médica a través del correo electrónico farmacovigilancia@bago.com.ar o del teléfono 011-4344-2216 o al Sistema Nacional de Farmacovigilancia a través del teléfono (+54-11) 4300-3868 o a la página web http://www.argentina.gov.ar/anmat/farmacovigilancia. Mediante la comunicación de efectos adversos, el paciente puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

SOBREDOSIFICACIÓN

Entre los signos clínicos de intoxicación destacan confusión, sedación o incluso coma con hipotonia muscular, miastenia e hipo o arreflexia. En algunos casos también se ha observado hipertensión, miosis, alteraciones cardiovasculares y respiratorias, colapso circulatorio / shock, acidosis metabólica, hipocalcemia e hipertermia. Se han descrito foliculomas tras una sobredosis masiva no obstante, en algunos casos, el desenlace es favorable. En adultos y niños, los altos niveles plasmáticos provocan reacciones neurológicas anormales y cambios de comportamiento. No obstante, los síntomas asociados son variables y se han descrito convulsiones en presencia de niveles plasmáticos muy elevados. Se han comunicado casos de hipertensión intracraneal asociada a edema cerebral. La presencia de sodio en las presentaciones con Valproato puede dar lugar a hipertermia cuando existe una sobredosis. No se conoce un antídoto específico. El tratamiento de la sobredosis debe ser sintomático / se debe monitorizar la función cardíaca y respiratoria. En caso de intoxicación oral se realizará lavado gástrico que, puede ser útil hasta 10 a 12 horas tras la ingesta, y se administrará carbón activado, preferentemente antes de los 30 minutos después de la ingesta. En este caso, es necesario un control medio tiempo. En algunos casos aislados se ha utilizado con éxito la naloxona. Puede ser útil la diuresis forzada o la hemodiálisis. La diálisis peritoneal es poco eficaz. En caso de sobredosis, hemodilución e hiperperfusión han sido utilizadas con éxito. No hay una experiencia suficiente sobre la eficacia de la perfusión de carbón activado hematógeno o sobre el remplazo 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. Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con el Centro de Toxicología en el Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, teléfono: (011) 4562-6666/2247, • Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cura), Tel.: (011) 4300-2115, • Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648 /4658-7777.

PRESENTACIONES

Exibral 250 y 500: Envase conteniendo 50 Comprimidos Recubiertos oblongos, lisos, color blanco.

Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, EXIBRAL DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Para información adicional del producto comunicarse con Laboratorios Bagó - Información de Productos, Dirección Médica: infoproducto@bago.com.ar - 011-4344-2216.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado Nro. 43.748.

Proyecto autorizado por AN.M.A.T. Disp. Nro. 1536/20.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de AN.M.A.T. http://www.argentina.gov.ar/anmat/farmacovigilancia o llamar a AN.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de AN.M.A.T. http://www.argentina.gov.ar/anmat/farmacovigilancia o llamar a AN.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de AN.M.A.T. http://www.argentina.gov.ar/anmat/farmacovigilancia o llamar a AN.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de AN.M.A.T. http://www.argentina.gov.ar/anmat/farmacovigilancia o llamar a AN.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de AN.M.A.T. http://www.argentina.gov.ar/anmat/farmacovigilancia o llamar a AN.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de AN.M.A.T. http://www.argentina.gov.ar/anmat/farmacovigilancia o llamar a AN.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de AN.M.A.T. http://www.argentina.gov.ar/anmat/farmacovigilancia o llamar a AN.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de AN.M.A.T. http://www.argentina.gov.ar/anmat/farmacovigilancia o llamar a AN.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de AN.M.A.T. http://www.argentina.gov.ar/anmat/farmacovigilancia o llamar a AN.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de AN.M.A.T. http://www.argentina.gov.ar/anmat/farmacovigilancia o llamar a AN.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de AN.M.A.T. http://www.argentina.gov.ar/anmat/farmacovigilancia o llamar a AN.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de AN.M.A.T. http://www.argentina.gov.ar/anmat/farmacovigilancia o llamar a AN.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de AN.M.A.T. http://www.argentina.gov.ar/anmat/farmacovigilancia o llamar a AN.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de AN.M.A.T. http://www.argentina.gov.ar/anmat/farmacovigilancia o llamar a AN.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de AN.M.A.T. http://www.argentina.gov.ar/anmat/farmacovigilancia o llamar a AN.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de AN.M.A.T. http://www.argentina.gov.ar/anmat/farmacovigilancia o llamar a AN.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de AN.M.A.T. http://www.argentina.gov.ar/anmat/farmacovigilancia o llamar a AN.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de AN.M.A.T. http://www.argentina.gov.ar/anmat/farmacovigilancia o llamar a AN.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de AN.M.A.T. http://www.argentina.gov.ar/anmat/farmacovigilancia o llamar a AN.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de AN.M.A.T. http://www.argentina.gov.ar/anmat/farmacovigilancia o llamar a AN.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de AN.M.A.T. http://www.argentina.gov.ar/anmat/farmacovigilancia o llamar a AN.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de AN.M.A.T. http://www.argentina.gov.ar/anmat/farmacovigilancia o llamar a AN.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de AN.M.A.T. http://www.argentina.gov.ar/anmat/farmacovigilancia o llamar a AN.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de AN.M.A.T. http://www.argentina.gov.ar/anmat/farmacovigilancia o llamar a AN.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de AN.M.A.T. http://www.argentina.gov.ar/anmat/farmacovigilancia o llamar a AN.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de AN.M.A.T. http://www.argentina.gov.ar/anmat/farmacovigilancia o llamar a AN.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de AN.M.A.T. http://www.argentina.gov.ar/anmat/farmacovigilancia o llamar a AN.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de AN.M.A.T. http://www.argentina.gov.ar/anmat/farmacovigilancia o llamar a AN.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de AN.M.A.T. http://www.argentina.gov.ar/anmat/farmacovigilancia o llamar a AN.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de AN.M.A.T. http://www.argentina.gov.ar/anmat/farmacovigilancia o llamar a AN.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de AN.M.A.T. http://www.argentina.gov.ar/anmat/farmacovigilancia o llamar a AN.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de AN.M.A.T. http://www.argentina.gov.ar/anmat/farmacovigilancia o llamar a AN.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de AN.M.A.T. http://www.argentina.gov.ar/anmat/farmacovigilancia o llamar a AN.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de AN.M.A.T. http://www.argentina.gov.ar/anmat/farmacovigilancia o llamar a AN.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de AN.M.A.T. http://www.argentina.gov.ar/anmat/farmacovigilancia o llamar a AN.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de AN.M.A.T. http://www.argentina.gov.ar/anmat/farmacovigilancia o llamar a AN.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de AN.M.A.T. http://www.argentina.gov.ar/anmat/farmacovigilancia o llamar a AN.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de AN.M.A.T. http://www.argentina.gov.ar/anmat/farmacovigilancia o llamar a AN.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de AN.M.A.T. http://www.argentina.gov.ar/anmat/farmacovigilancia o llamar a AN.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de AN.M.A.T. http://www.argentina.gov.ar/anmat/farmacovigilancia o llamar a AN.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de AN.M.A.T. http://www.argentina.gov.ar/anmat/farmacovigilancia o llamar a AN.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de AN.M.A.T. http://www.argentina.gov.ar/anmat/farmacovigilancia o llamar a AN.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de AN.M.A.T. http://www.argentina.gov.ar/anmat/farmacovigilancia o llamar a AN.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de AN.M.A.T. http://www.argentina.gov.ar/anmat/farmacovigilancia o llamar a AN.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de AN.M.A.T. http://www.argentina.gov.ar/anmat/farmacovigilancia o llamar a AN.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en