

# Exibral

## Ácido Valproico 5%

Jarabe

APROBADO

Industria Argentina  
EXPENDIO BAJO RECETA

### Anticonvulsivante.

**Fórmula:** Cada 100 ml contienen: Ácido Valproico (como Valproato de Sodio) 5 g. **Excipientes:** Sacarina Sódica, Metilparabeno Sódico, Propilparabeno Sódico, Sorbitol al 70%, Glicerina, Puntó 4R, Esencia de Frutilla, Azúcar, Agua Purificada c.s.

**Libre de gluten de trigo, avena, cebada y centeno. (Sin T.A.C.C.)**

**Acción Terapéutica**  
Anticonvulsivante.

#### Indicaciones

**Epilepsia:** **Exibral** está indicado como monoterapia y tratamiento combinado en pacientes con crisis epilépticas de ausencia simples y complejas y como tratamiento combinado en pacientes con crisis múltiples que incluyen crisis de ausencia.

#### Características Farmacológicas/Propiedades

##### Acción Farmacológica

El **Ácido Valproico** es un fármaco antiepiléptico que impide la aparición de las crisis convulsivas inducidas experimentalmente en animales por cardiazol o por electroshock máximo. En humanos, ha demostrado también eficacia en las diversas formas de la epilepsia.

Se considera que la epilepsia obedece a descargas neuronales excesivas por existir una disminución importante de GABA (ácido gamma amino butírico), el principal neuroinhibidor del SNC.

Si bien no está aclarado el modo de acción del **Ácido Valproico**, se cree que previene la propagación del estímulo desde el foco epiléptico pero no las descargas. Es un inhibidor de las enzimas que metabolizan el GABA (GABA-transaminasa y semialdehído deshidrogenasa) y estimula la enzima glutamato decarboxilasa que interviene en la síntesis del aminoácido. Existe evidencia de que el aumento de gamma-hidroxibutirato (GHB, un metabolito del GABA) puede ser el responsable final de la acción anticonvulsiva.

##### Farmacocinética

Administrado por vía oral, el **Valproato de Sodio** se disocia en el tracto gastrointestinal en los iones **Valproato** y **Sodio**. Su absorción es rápida (30 minutos a 1 hora) y se realiza predominantemente a nivel intestinal.

La biodisponibilidad sanguínea del **Valproato** luego de administración oral de **Ácido Valproico** es del 90-100%.

Los niveles plasmáticos máximos se obtienen en 1-2 horas.

El volumen de distribución se limita exclusivamente a la sangre y los líquidos extracelulares de intercambio rápido. Difunde en el LCR, donde alcanza niveles similares a los plasmáticos, y en el cerebro (7 a 28% del nivel sérico).

La vida media es de 8 a 15 horas (15 a 17 horas según algunos estudios).

Para una eficaz acción terapéutica es necesaria una concentración sérica mínima de 40 a 50 µg/ml; cuando la concentración supera los 200 µg/ml es necesaria una reducción de la posología.

La concentración plasmática de equilibrio se alcanza en 3-4 días.

La fijación proteica es elevada (85-95%); es dosis-dependiente y saturable. Sólo el **Valproato** libre tiene actividad farmacológica, dado que únicamente esta forma difunde en cerebro.

La biotransformación se realiza en el hepatocito siguiendo dos vías: oxidación y glucuronooconjugación.

Se excreta por la orina. Cerca del 70 % de la dosis administrada se elimina por esta vía.

##### Posología/Dosificación - Modo de Administración

Cada 5 ml de **Exibral Jarabe** contienen 250 mg de **Ácido Valproico**.

La dosificación se ajustará según criterio médico a las características del cuadro clínico. Como orientación, se aconseja:

##### Epilepsia

Cuando la dosis total diaria supere los 250 mg/día, es aconsejable establecer un régimen de administración fraccionada en dos o tres tomas.

**Monoterapia inicial.** La posología de inicio de tratamiento es de 10 a 15 mg/kg/día, con aumentos paulatinos semanales de 5 a 10 mg/kg/día hasta el control de los accesos o hasta un máximo de 60 mg/kg/día. Por lo general no se requieren dosis más elevadas para alcanzar los niveles plasmáticos terapéuticos aceptados habitualmente (50-100 µg/ml).

**Conversión a monoterapia:** Comenzar igualmente con 10-15 mg/kg/día, con incrementos de 5-10 mg/kg/semana hasta lograr la respuesta clínica óptima, sin superar una dosis máxima de 60 mg/kg/día. Por lo general la dosis de la medicación antiépiléptica previa podrá reducirse satisfactoriamente en alrededor de un 25% cada 2 semanas. Esta reducción puede comenzar-se al inicio del tratamiento con **Ácido Valproico** o bien postergarse por 1-2 semanas, especialmente cuando fuera probable la aparición de episodios convulsivos durante la misma.

**Terapia adjunta:** Comenzar igualmente con 10-15 mg/kg/día, con incrementos de 5-10 mg/kg/semana hasta lograr la respuesta clínica óptima, sin superar una dosis máxima de 60 mg/kg por día. Si bien debe considerarse la posibilidad de que el **Ácido Valproico** interactúe con otros antiépilépticos administrados concomitantemente, en los estudios realizados no fue necesario ajustar las dosis de Carbamazepina ni Fenitoína.

Toda vez que se considere no haber logrado la respuesta clínica esperada con los ajustes posológicos efectuados se podrá recurrir a la medición de niveles plasmáticos a fin de establecer si se encuentran dentro del rango terapéutico.

En caso de reemplazo de tratamiento desde formulaciones con menor contenido de **Ácido Valproico** o **Valproato de Magnesio**, continuar con la cantidad total diaria de **Exibral** equivalente a la posología anterior.

Situaciones especiales que pueden requerir ajustes en la posología.

##### Insuficiencia hepática (Ver "Contraindicaciones")

Deberá tenerse en cuenta que es frecuente observar, especialmente al comienzo del tratamiento con **Ácido Valproico**, un aumento aislado y transitorio de las transaminasas, generalmente sin manifestaciones clínicas. En estos casos puede ser necesario reconsiderar la posología e intensificar el control evolutivo del compromiso hepático.

##### Insuficiencia renal

En caso de insuficiencia renal en los que la fijación proteica esté disminuida, aumentarán las concentraciones plasmáticas de **Ácido Valproico** libre, lo cual puede requerir una reducción de la dosis.

##### Pacientes de edad avanzada

Dado que las modificaciones de los parámetros farmacocinéticos observadas en estos pacientes no parecen ser significativas, no siempre requerirán ajustes de la posología. La dosis se establecerá en estos casos en función de la respuesta clínica.

##### Contraindicaciones

El **Ácido Valproico** no deberá administrarse a pacientes con enfermedad hepática o disfunción hepática significativa.

Hipersensibilidad conocida al **Ácido Valproico** o a alguno de los componentes de la formulación.

##### Advertencias

###### Reacciones hepáticas

Se han reportado casos de extrema gravedad de insuficiencia hepática en pacientes que recibían **Ácido Valproico** y sus derivados. Habitualmente, estos se registraron durante los primeros 6 meses de tratamiento. La hepatotoxicidad severa o de extrema gravedad puede ser precedida por síntomas específicos, tales como malestar general, debilidad, letargia, edema facial, anorexia y vómitos. En pacientes epilépticos también se podrá perder el control de la crisis. Los pacientes deberán ser estrechamente vigilados para detectar la aparición de estos síntomas. Deberán realizarse pruebas de la función hepática antes de iniciar la terapéutica y a intervalos frecuentes durante la misma, especialmente en los primeros seis meses de tratamiento. Sin embargo, los médicos no deberán confiar solamente en la bioquímica sérica, ya que estas pruebas pueden no ser anormales en todos los casos, sino que también deberán considerarse los resultados de cuidadosos exámenes físicos e historia clínica.

Deberá observarse precaución cuando se administre **Exibral** a pacientes con antecedentes de hepatopatía. Los pacientes que reciben múltiples anticonvulsivantes, los niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, aquellos con severos trastornos convulsivos acompañados de retardo mental y aquellos con enfermedad cerebral orgánica pueden constituir un grupo de particular riesgo. La experiencia ha indicado que los niños menores de 2 años están expuestos a un riesgo considerablemente mayor de hepatotoxicidad de extrema gravedad, especialmente si reúnen las condiciones mencionadas precedentemente. Cuando se utilice en estos pacientes, **Exibral** deberá emplearse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios terapéuticos deberán ser evaluados frente a los riesgos. Por encima de este grupo etario la experiencia en epilepsia ha demostrado que la incidencia de hepatotoxicidad de extrema gravedad en grupos de pacientes de edades progresivamente mayores decrece considerablemente.

La droga deberá suspenderse inmediatamente ante la sospecha o evidencia de disfunción hepática significativa. En algunos casos, la disfunción hepática ha progresado a pesar de haberse interrumpido la administración de la droga. La frecuencia de efectos adversos (particularmente elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia) puede ser dosis-dependiente. Por lo tanto, los beneficios terapéuticos que pueden acompañar a dosis más altas deberán evaluarse frente a la posibilidad de una mayor incidencia de efectos adversos.

###### Teratogénesis

El **Ácido Valproico** puede producir efectos teratogénicos, tales como malformaciones del tubo neural (p.ej. espina bifida). Por lo tanto, su administración a mujeres en edad fértil, requiere que se evalúe la relación beneficio/riesgo de su uso ante el riesgo fetal. Esto es de especial importancia cuando el objetivo es tratar cuadros reversibles espontáneamente o infrecuentemente asociados con daño permanente o grave (p.ej. migraña).

###### Reacciones pancreáticas

Se han reportado casos de pancreatitis de extrema gravedad, tanto en niños como en adultos que recibían **Ácido Valproico**. Algunos casos han sido descritos como hemorragias con una rápida progresión a la gravedad desde el comienzo de los síntomas. Se han descrito casos tanto al poco tiempo de iniciar el tratamiento como después de varios años de uso. Los síntomas típicos son abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia, pueden ser manifestaciones de una pancreatitis y requiere rápida evaluación médica. Si se confirmara el diagnóstico, deberá discontinuarse el **Ácido Valproico**, e iniciarse un tratamiento alternativo si lo requiera el cuadro clínico.

###### Somnolencia en pacientes de edad avanzada

En asociación con el uso de **Ácido Valproico** en ancianos se ha descrito una incidencia significativamente mayor de somnolencia, comparada con placebo, y asimismo una ingesta de nutrientes reducida, deshidratación y pérdida de peso y su consecuente alteración de los valores de laboratorio.

###### Reacción adversa trombocitopenia

La frecuencia de aparición de trombocitopenia (así como la elevación de transaminasas hepáticas) puede ser dependiente de la dosis. Los estudios evidenciaron, con una dosis promedio de 50 mg/kg/día de **Ácido Valproico**, recuentos  $<75.000$  plaquetas/mm<sup>3</sup>. Aproximadamente 50% de los pacientes retornaron a valores normales cuando se suspendió el tratamiento, los restantes normalizaron sus recuentos durante el tratamiento por lo que el mismo no fue suspendido.

##### Precauciones

Es recomendable, antes de la iniciación de un tratamiento o antes de un acto quirúrgico, realizar pruebas de la coagulación y un recuento plaquetario, dado que se han descrito con el uso del **Ácido Valproico** casos de trombocitopenia y de trastornos de la coagulación.

Dado que el principio activo puede producir depresión del SNC, debe recomendarse al paciente precaución en la realización de tareas que requieran especial atención (manejo de autos, máquinas, etc.). El uso de otros depresores (p.ej. alcohol) incrementa los riesgos.

En pacientes con tratamiento antiépiléptico previo, el reemplazo de otras drogas por el **Ácido Valproico** se deberá realizar en forma gradual y progresiva.

Si la medicación es administrada juntamente con otros agentes anticonvulsivantes, sus acciones farmacológicas pueden potenciarse recíprocamente; por lo tanto, debe realizarse un adecuado ajuste de la dosis para evitar efectos de sobredosificación.

El **Ácido Valproico** es eliminado por la orina en forma de metabolito cetónico, esto puede dar falsos resultados en los tests de cetona en orina.

##### Interacciones Medicamentosas

Las drogas que afectan el nivel de expresión de las enzimas hepáticas, particularmente aquellas que elevan los niveles de las glucuronosiltransferasas, pueden aumentar el *clearance* del **Valproato**. Por ej.: la fenitoína, la carbamazepina y el fenobarbital (o la primidona) pueden duplicar el *clearance* del **Valproato**. Por lo tanto, los pacientes bajo monoterapia generalmente presentarán vidas medias más largas y concentraciones más elevadas que los pacientes que reciben *cooterapia* con drogas antiépilépticas.

Por el contrario, los inhibidores de las enzimas del citocromo P450, por ej. los anti-depresivos, ejercen poco efecto sobre el *clearance* del **Valproato** debido a que la oxidación mediada por los microsomas del citocromo P450 es una vía metabólica secundaria de relativamente poca importancia en comparación con la glucuronización y la betaoxidación.

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

La siguiente lista proporciona información sobre el potencial de influencia de varias medicaciones de prescripción corriente sobre la farmacocinética del **Valproato**. Esta lista sólo refleja los concimientos actuales y puede sufrir modificaciones, ya que continuamente se está informando de nuevas interacciones.

**Alcohol:** El **Ácido Valproico** puede potenciar la actividad depresora del alcohol sobre el SNC.

**Aspirina:** Un estudio que comprendió la coadministración de aspirina a dosis antiépticas (11 a 16 mg/kg) con **Valproato** en niños reveló una disminución en la unión a la proteína y una inhibición del metabolismo del **Valproato**. La fracción libre de **Valproato** se cuadruplicó en presencia de la aspirina en comparación con el **Valproato** solo. La vía de la betaoxidación que comprende el 2-E-ácido valproico, 3-OH-ácido valproico y 3-ceto-ácido valproico, disminuyó del 25% de los metabolitos totales excretados con **Valproato** sólo a 8,3% en presencia de aspirina. Se deberá observar precaución al coadministrar **Valproato** y aspirina.

**Carbamazepina/carbamazepina-10,11-epóxido:** Los niveles séricos de carbamazepina (CBZ) disminuyeron un 17%, mientras que los de carbamazepina-10,11-epóxido (CBZ-E) aumentaron en un 45% con la coadministración de **Valproato** y CBZ a pacientes epilépticos.

**Clonazepam:** El empleo concomitante de **Ácido Valproico** y clonazepam puede inducir estados de ausencia en pacientes con antecedentes de crisis de ausencia.

**Etosuximida:** El **Valproato** inhibe el metabolismo de la etosuximida. La administración de una sola dosis de 500 mg de etosuximida con **Valproato** (800 a 1600 mg/día) a voluntarios sanos se vio acompañada por un incremento del 25% en la vida media de eliminación de la etosuximida y una disminución del 15% en su *clearance* total en comparación con la etosuximida sola. Los pacientes que reciben **Valproato** y etosuximida, especialmente junto con otros anticonvulsivantes, deberán ser controlados para detectar alteraciones en las concentraciones séricas de ambas drogas.

**Felbamato:** Las concentraciones medias de **Valproato** en estado constante pueden aumentar en un 28% a 54% cuando se agrega felbamato al tratamiento de pacientes epilépticos estabilizados con **Valproato**. Podrán requerirse menores dosis de **Valproato** cuando se lo administre concomitantemente con felbamato.

**Lamotrigina:** La vida media de eliminación de la lamotrigina aumentó de 26 a 70 horas cuando se coadministró **Valproato**. La dosis de lamotrigina deberá ser reducida cuando se coadministre.



nistren ambas drogas.

**Lito:** La coadministración de Valproato (500 mg 2 veces por día) y carbonato de litio (300 mg tres veces por día) a hombres sanos no afectó la cinética del litio en el estado estable. Fenobarbital: El Valproato demostró inhibir el metabolismo del fenobarbital. La fracción de la dosis de fenobarbital excretada sin modificar aumentó un 50% en presencia de Valproato.

Existe evidencia que el **Ácido Valproico** puede reducir el **clearance** no renal (aumento del 50% en la vida media y disminución del 30% en el **clearance** plasmático del fenobarbital -dosis única de 60 mg-). Este fenómeno puede provocar severa depresión del SNC. También se ha informado que la combinación de **Ácido Valproico** y fenobarbital produce depresión del SNC sin elevaciones significativas en los niveles séricos de ambas drogas.

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

**Fenitoína:** El Valproato desplaza a la fenitoína de sus sitios de unión a la albúmina plasmática e inhibe su metabolismo hepático. La coadministración de Valproato (400 mg tres veces por día) y fenitoína (250 mg) en voluntarios sanos fue asociada con un incremento del 60% en el **clearance** libre de la fenitoína. El **clearance** plasmático total y el volumen de distribución aparente de la fenitoína aumentaron un 30% en presencia de Valproato. Tanto el **clearance** como el volumen de distribución aparente de la fenitoína libre se vieron reducidos en un 25%.

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

**Primidona:** La primidona se metaboliza a un barbiturato y, por lo tanto, puede interactuar con el Valproato de forma idéntica o similar al fenobarbital.

**Warfarina:** En un estudio in vitro, el Valproato aumentó la fracción libre de warfarina hasta un 32,6%. Se desconoce la relevancia terapéutica de este dato, sin embargo, se deberá controlar los parámetros de coagulación cuando se administre **Exibral** a pacientes que reciben anticoagulantes.

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

**Antibióticos:** Un estudio durante el cual se coadministraron 500 mg de Valproato con antibióticos no reveló ningún efecto sobre el grado de absorción del mismo.

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

**Haloperidol:** En un estudio en el que se administraron de 6 a 10 mg/día de haloperidol a pacientes esquizofrénicos que ya recibían Valproato (200 mg, 2 veces al día) no se registraron cambios significativos en los niveles plasmáticos mínimos de Valproato.

**Diazepam:** El Valproato desplaza al diazepam de sus sitios de unión a la albúmina plasmática e inhibe su metabolismo. La coadministración de Valproato (1500 mg diarios) aumentó la fracción libre de diazepam (10 mg) en un 90% en voluntarios sanos. El **clearance** plasmático y el volumen de distribución del diazepam libre se redujeron en un 25% y 20%, respectivamente, en presencia del Valproato. La vida media de eliminación del diazepam no se vio alterada con el agregado de Valproato.

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

**Zidovudina:** En 6 pacientes HIV seropositivos, el **clearance** de zidovudina (100 mg c/8 h) disminuyó en un 38% después de la administración de Valproato (250 a 600 mg c/8 h); la vida media de la zidovudina no se vio alterada.

**Paracetamol:** El Valproato no afectó ninguno de los parámetros farmacocinéticos del paracetamol cuando se lo administró concomitantemente a pacientes epilépticos.

**Amiripitina/Nortriptina:** La administración de una dosis oral única de 50 mg de amiripitina a 15 voluntarios sanos (10 hombres y 5 mujeres) que recibían Valproato (500 mg, 2 veces al día) produjo una disminución del 21% en el **clearance** plasmático de la amiripitina y del 34% en el **clearance** neto de la nortriptina.

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

**Anticonceptivos esteroides orales:** La administración de una dosis única de etinilestradiol (50 µg)/levonorgestrel (250 µg) a 6 mujeres bajo tratamiento con Valproato (200 mg, 2 veces al día) durante 2 meses no reveló ninguna interacción farmacocinética.

**Carcinogénesis:** Se administró **Ácido Valproico** a ratas Sprague Dawley y ratones ICR (HA/ICR) a dosis de 80 y 170 mg/kg/día durante dos años. A pesar de haberse observado una variedad de neoplasmas en ambas especies, los hallazgos principales fueron un incremento estadísticamente significativo en la incidencia de fibrosarcomas subcutáneos en las ratas macho que recibieron altas dosis de **Ácido Valproico** y una tendencia dosis-dependiente estadísticamente significativa de adenomas pulmonares benignos en los ratones macho que recibieron **Ácido Valproico**. Se desconoce el significado de estos hallazgos para los seres humanos.

**Mutagénesis:** Se han llevado a cabo estudios con Valproato en modelos bacterianos y mamíferos. Estos estudios no aportaron evidencia de potencial mutagénico para el Valproato.

**Fertilidad:** Estudios de toxicidad crónica llevados a cabo en ratas y perros jóvenes y adultos demostraron reducida espermatogénesis y atrofia testicular a dosis mayores de 200 mg/kg por día en ratas y mayores a 90 mg/kg/día en perros. Los estudios de fertilidad de segmento 1 realizados en ratas demostraron que dosis de hasta 350 mg/kg/día durante 60 días no afectaron la fertilidad. Se desconoce el efecto del Valproato sobre el desarrollo testicular y sobre la producción espermática y la fertilidad en seres humanos.

#### **Embarazo**

De acuerdo con trabajos publicados y no publicados, el **Ácido Valproico** puede producir efectos teratogénicos, tales como defectos del tubo neural (por ej., Espina bífida), en los hijos de mujeres que reciben la droga durante el embarazo.

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

Los centros para el control de enfermedades han estimado que el riesgo de una mujer que recibe **Ácido Valproico** de dar a luz un hijo con espina bífida es de aproximadamente 1 a 2%. Este riesgo es similar al de las mujeres no epilépticas que han tenido hijos con defecto del tubo neural (anencefalia y espina bífida).

Se ha informado también de otras anomalías congénitas (por ej. defectos craneofaciales, malformaciones cardiovasculares y anomalías que comprometen varios sistemas orgánicos), compatibles y no compatibles con la vida. No se dispone de datos suficientes como para determinar la incidencia de estas anomalías congénitas. La mayor incidencia de defectos congénitos en mujeres con trastornos convulsivos tratadas con fármacos antiépilepticos no puede considerarse como una relación de causa/efecto. Existen problemas metodológicos intrínsecos para obtener datos adecuados sobre la teratogénesis del fármaco en seres humanos; factores genéticos o el estado epiléptico mismo pueden contribuir más a las anomalías congénitas que el tratamiento farmacológico.

Las pacientes que reciben Valproato pueden desarrollar anomalías en la coagulación. Una paciente que presentaba fibrinógeno bajo mientras tomaba múltiples anticonvulsivantes, incluyendo Valproato, dio a luz un bebé con fibrinógeno bajo que posteriormente falleció de hemorragia. Si se empleara Valproato durante el embarazo, los parámetros de coagulación deberán ser cuidadosamente controlados.

Se ha informado de insuficiencia hepática, con posterior muerte de un recién nacido y de un lactante, después del uso de Valproato durante el embarazo.

Los estudios llevados a cabo en mujeres también demostraron que el Valproato indujo teratogénesis.

Estudios en ratas y mujeres demostraron que la droga cruza la barrera placentaria. Dosis superiores a 65 mg/kg/día administradas a ratas y ratones preñados produjeron anomalías esqueléticas en la cría, con principal compromiso de costillas y vértebras. Dosis superiores a 150 mg/kg/día administradas a conejas preñadas produjeron resorción fetal y (principalmente) anomalías en los tejidos blandos en la descendencia. En las ratas, el comienzo de la parición se vio demorado de forma dosis dependiente. El crecimiento postnatal y la supervivencia de la prole se vieron adversamente afectados, particularmente cuando la administración de la droga se prolongó durante toda la gestación y el primer periodo de lactancia. Las medicaciones antiépilepticas no deberán suspenderse en forma abrupta en pacientes que reciben la droga para prevenir crisis mayores, debido a la fuerte posibilidad de precipitar el *status epilepticus* con presencia de hipoxia y riesgo de gravedad extrema. En los casos en los que la severidad y la frecuencia del trastorno convulsivo fueran tales que el retiro de la medicación no ofreciera ningún riesgo serio para la paciente, se podrá considerar la interrupción del fármaco antes y durante el embarazo. Sin embargo, aun hasta un ataque convulsivo leve puede presentar riesgo para el embrión o feto en desarrollo.

El médico deberá comparar los beneficios del tratamiento frente a los riesgos al tratar o aconsejar a mujeres en edad fértil. Si esta droga se empleara durante el embarazo, o si la paciente quedara embarazada durante el tratamiento, se deberá evaluar la situación respecto del riesgo potencial para el feto.

Como parte de los cuidados prenatales de rutina, se deberán realizar pruebas para detectar defectos del tubo neural u otras anomalías en mujeres embarazadas que reciben Valproato empleando procedimientos aceptados de uso corriente. Sólo el médico podrá decidir la administración del fármaco a pacientes embarazadas, evaluando la relación beneficio/riesgo.

#### **Lactancia**

El **Valproato** se excreta en la leche materna. Se ha informado que las concentraciones en la leche materna representan del 1 al 10% de las concentraciones séricas. Su efecto sobre el lactante se desconoce. Por lo tanto, se deberá suspender la lactancia si el médico resuelve indicar el fármaco.

#### **Reacciones Adversas**

La bibliografía registra distintos efectos adversos con el uso del **Ácido Valproico**. De acuerdo con su lugar de presentación en el organismo, se han descripto:

##### **Frecuentes (mayor del 10%).**

**Síntomas Generales:** Cefalea, astenia.

**Gastrointestinales:** Náuseas, vómitos, dispepsia, cólicos abdominales, diarrea.

**Sistema Nervioso:** Sedación (más frecuente en pacientes recibiendo terapia combinada y que cede al reducir la dosis del otro antiépileptico), temblor, diplopia, mareos.

**Hepáticos:** Son frecuentes las elevaciones ligeras de las transaminasas (SGOT, SGPT) y LDH, lo que parece estar en relación con la dosis.

##### **Ocasionales (1 al 10%).**

**Síntomas Generales:** Malestar general, escalofríos, síndrome febril, hipertermia, dolor torácico, dorsalgia, cervicalgia, contractura cervical.

**Cardiovasculares:** Hipertensión o hipotensión arterial, a veces postural, palpitations, taquicardia, vasodilatación cutánea.

**Gastrointestinales:** Constipación, incontinencia fecal, flatulencia, xerostomía, glositis, estomatitis, gastroenteritis, absceso periodontal, hematemesis, eructos, anorexia con pérdida de peso/incremento del apetito con aumento de peso.

**Sistema Nervioso:** Anormalidad del sueño, ansiedad, agitación, ataxia, nistagmus, alucinaciones, disartria, vértigo, incoordinación, parkinsonismo. Trastornos de la marcha, reacción catatónica, confusión, desorientación, hipertermia, hipocinesia, insomnio, parestesias, reflejos vivos, discinesia tardía, anomalía del pensamiento, amnesia, labilidad emocional, neurovismo. Trastornos de la personalidad, hipostesia, astenias.

**Respiratorias:** Disnea, rinitis, faringitis, sinusitis, bronquitis, aumento de la tos, síndrome gripal, infección, epistaxis.

**Dermatológicas:** Rash maculopapuloso, prurito generalizado, piel seca, forunculosis, caída transitoria del cabello, seborrea, lupus eritematoso discoide.

**Hematológicas:** Trombocitopenia, trastornos de la coagulación. Formación de ptequias, equimosis, hematomas o hemorragias.

**Metabólicas:** Edema facial y periférico.

**Pancreáticas:** Pancreatitis aguda, a veces de extrema gravedad. (Ver "Advertencias").

**Genitourinarias:** Incontinencia, dismenorrea, ginecorragia, disuria, polaquuria, vaginitis.

**Musculares:** Artralgias, artrosis, calambres en miembros inferiores, mialgias.

**Sentidos especiales:** Ambliopía/visión borrosa, conjuntivitis, disgeusia, acúfenos, sordera, otalgia, xeroftalmia, dolor ocular.

##### **Raras (menor del 1%).**

**Sistema Nervioso:** Atrofia cerebral y demencia reversibles. Casos raros de coma y encefalopatía con fiebre.

**Dermatológicas:** Fotodermatitis, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson. Casos raros de necrosis epidérmica tóxica.

**Psiquiátricas:** Trastornos emocionales, depresión, agresión, psicosis, hiperactividad, trastornos del comportamiento, hostilidad.

**Hepáticas:** Linfocitosis atípica, macrocitos, hipoalbuminemia, leucopenia, eosinofilia, anemia, porfiria aguda intermitente, supresión de médula ósea.

**Hepáticas:** Aumento de la bilirrubinemia y cambios anormales de algunos tests de función hepática. Estos resultados pueden estar reflejando fenómenos de hepatotoxicidad (Ver "Advertencias").

**Metabólicas:** Hiperamonemia, hiponatremia, deficiente secreción de HAD, casos raros de síndrome de Fanconi e hipergliccemia.

**Genitourinarias:** Eritrosis, infección urinaria.

**Musculares:** Debilidad.

**Sentidos especiales:** "Manchas oculares", oftalmía media.

**Endocrinas:** Irregularidades menstruales, amenorrea secundaria, ginecomastia, galactorrea, tumefacción de glándula parotídea. Pruebas de función tiroidea anormales.

Raros reportes espontáneos de poliquistosis ovárica sin relación causa-efecto establecida.

Cabe señalar que en razón que el **Ácido Valproico** es habitualmente utilizado junto con otros antiépilepticos, no es posible determinar en muchos casos si los efectos descriptos son provocados por este principio activo o por la asociación de medicamentos.

#### **Sobredosificación**

El cuadro clínico de una intoxicación aguda con Valproato muestra habitualmente: coma, con diverso grado de profundidad, con hipotonia muscular, hiporreflexia, miosis, disminución de la función respiratoria.

Las medidas terapéuticas incluyen: lavado gástrico en los primeros momentos; diuresis osmótica; vigilancia cardiorrespiratoria; eventualmente diálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un centro toxicológico, en especial:

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez; Tel. (011) 4992-9999/2247.

Hospital Dr. Alejandro Posadas; Tel. (011) 4654-6649 / 4658-7777.

Hospital de Niños Dr. Pedro de Elizalde; Tel. (011) 4300-2115.

**Presentación:** Envase conteniendo 120 ml.

**Conservar al abrigo del calor (no mayor de 30°C).**

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

Especialidad Médica autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente. Certificado Nro. 43.748.

Prospecto aprobado por la A.N.M.A.T. Disp. Nro. 541/05.

**Laboratorios Bagó S.A.**

Investigación y Tecnología Argentina  
Adm.: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF). Tel.: (011) 4344-2000/19. Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
Director Técnico: Julio C. Marangoni. Farmacéutico. Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA). Tel.: (0221) 425-9550/54. La Plata.