

**COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN
PROLONGADA
VIA ORAL**

CRONOVAL® ER 500

Ácido Valproico 500 mg

Composición:

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:
Ácido Valproico (equivalente a 538,10 mg. de
Divalproato de sodio).....500 mg.
Excipientes.....c.s.

Mecanismo de Acción:

Su mecanismo de acción principal parece relacionado con un aumento de la acción inhibitoria del neurotransmisor GABA. También se ha encontrado que el fármaco inhibe la actividad neuronal al incrementar la conductancia del potasio.

Farmacocinética:

Después de la administración oral, el valproato de sodio es absorbido rápida y casi completamente en el tracto gastrointestinal.

Al administrarse con alimentos la absorción del fármaco se retrasa, pero no disminuye. Se obtiene el máximo de la concentración plasmática en 1 a 4 horas luego de su ingestión. La concentración del valproato de sodio en el líquido cefalorraquídeo es similar a la concentración libre en plasma. Difunde a través de la placenta y se excreta en la leche materna en concentraciones muy bajas. La concentración plasmática en estado de equilibrio se alcanza rápidamente (3 a 4 días) tras la administración oral. El efecto antiepiléptico se correlaciona mejor con el nivel plasmático de la droga que con la dosis administrada por vía oral. El control de las crisis convulsivas se alcanza al administrar dosis múltiples y llegar al estado estacionario. La formulación de liberación prolongada evita los picos de concentración plasmática (los cuales están relacionados con la toxicidad y los efectos adversos) asegurando la regularidad del control de los pacientes y disminuyendo el riesgo de las crisis interdictas. El valproato de sodio se une fuertemente a las proteínas plasmáticas; esta unión es dosis dependiente y saturable. Aunque la molécula de valproato puede ser dializada, sólo se excreta en forma libre (aprox. 10%). La semivida es de 8 a 20 horas aproximadamente. Habitualmente es más corta en los niños. La excreción es renal.

Indicaciones:

El valproato de sodio está indicado en el tratamiento de epilepsias generalizadas o parciales:

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

También está indicado en episodios maníacos asociados a trastorno bipolar.

Posología:

Dosis usual en adultos: Los comprimidos de liberación prolongada se administran una vez al día, en pacientes bien controlados, debido a que, con esta presentación, se producen niveles séricos más estables. La dosis habitual en adolescentes y adultos es de 20 a 30 mg/kg/día. En ancianos se aconseja una dosis de 15 a 20 mg/kg/día.

Con respecto a la dosis de liberación inmediata es necesario administrar dosis un 12% superior del valproato de sodio de liberación prolongada, para mantener el mismo nivel plasmático. Es conveniente medir los niveles séricos para ajustar la dosis, especialmente si el paciente está recibiendo tratamiento con otros fármacos antiepilépticos. Si se trata de un paciente no sometido a ningún otro tratamiento antiepiléptico, la obtención de la dosis total diaria deberá efectuarse en etapas sucesivas, incrementando la dosis inicial cada 2 o 3 días hasta alcanzar la posología óptima en el plazo de una semana. Si se trata de un paciente en tratamiento con otros antiepilépticos, se debe introducir el valproato de sodio progresivamente durante 2 a 8 semanas, disminuyendo al mismo tiempo en una tercera o cuarta parte la dosis del antiepiléptico en uso, sobre todo cuando se trata de fenobarbital o fenitoina. La dosis límite en adultos de valproato de sodio, es de 60 mg por kg de peso corporal al día.

Observación: La discontinuación del tratamiento o el cambio a otro antiepiléptico, debe hacerse en forma gradual, con objeto de evitar el desencadenamiento o el incremento en la frecuencia de las convulsiones.

Modo de Uso:

Se recomienda tomar los comprimidos de liberación prolongada por vía oral, con un vaso de agua junto con las comidas, para evitar la irritación gastrointestinal. Los comprimidos deben tomarse enteros sin masticar o partir.

Contraindicaciones:

Ácido valproico está contraindicado en las siguientes situaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo
- Hepatitis aguda o crónica.
- Antecedentes personales o familiares de hepatitis grave, especialmente la relacionada con fármacos.
- Porfiria hepática.
- Pacientes con trastornos del ciclo de la urea (ver sección Precauciones y advertencias).
- Valproato está contraindicado en las siguientes situaciones en pacientes con trastornos mitocondriales conocidos causados por mutaciones en el gen nuclear que codifica la enzima mitocondrial polimerasa y (POLG), p. ej., el síndrome de Alpers-Huttenlocher, y en niños menores de 2 años en los que se sospecha que padecen un trastorno relacionado con la POLG (ver sección Precauciones y advertencias).

Tratamiento de la epilepsia

- En el embarazo, a menos que no exista otro tratamiento alternativo adecuado (ver sección Precauciones y advertencias).
- En mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazos (ver sección Precauciones y advertencias).
- Tratamiento del trastorno bipolar**
- En el embarazo (ver sección Precauciones y advertencias).
- En mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazos (ver sección Precauciones y advertencias).

Reacciones Adversas:

Se han reportado las siguientes reacciones con el uso del valproato de sodio: náuseas, vómitos, diarrea, calambres abdominales y estreñimiento. Estos efectos son transitorios; raramente requieren que se descontinúe el fármaco y pueden ser minimizados administrando el medicamento con alimentos o iniciando la terapia con dosis bajas e incrementándolas gradualmente. También pueden presentarse de manera frecuente, casos de obesidad y de ovario poliquístico, sedación y somnolencia, especialmente en pacientes que están recibiendo otros anticonvulsivos, además de una pequeña elevación en las concentraciones séricas de aminotransferasas y lactato deshidrogenasa, dependiente de la dosis.

Ocasionalmente se han presentado petequias, hematomas y hemorragias, debido a que el valproato de sodio inhibe la fase secundaria de la agregación plaquetaria y puede prolongar los tiempos de coagulación. Raramente se han informado efectos dermatológicos: pérdida del cabello, erupción cutánea y eritema multiforme; Efectos psiquiátricos: trastornos emocionales, depresión, psicosis, agresividad, hiperactividad y deterioro del comportamiento; Efectos endocrinos: se han presentado informes de menstruaciones irregulares y amenorrea secundaria, y en raras ocasiones informes de crecimiento de mamas y galactorrea; Efecto pancreático: pancreatitis aguda, incluyendo en muy raras ocasiones, casos fatales; Efectos metabólicos: hiperaminoacidemia e hiperglicemia.

Precauciones y Advertencias:

Este producto debe de ser administrado con precaución, debido a que el valproato de sodio presenta un estrecho margen de seguridad terapéutica. Se han reportado algunos casos de hepatotoxicidad, por lo que las pruebas de la función del hígado deben ser realizadas antes de la terapia y después, a intervalos frecuentes, especialmente durante los primeros 6 meses. Los médicos no sólo deben tomar en cuenta las pruebas bioquímicas, ya que éstas pueden no ser anormales en todos los casos, sino que también deben considerar los resultados de una cuidadosa historia médica y los exámenes físicos.

Pueden ser de mayor riesgo los pacientes con terapias múltiples de anticonvulsivos, los niños, aquellos individuos con desórdenes metabólicos congénitos, aquellos con convulsiones severas acompañadas con letargo mental y aquellos con alteraciones orgánicas del cerebro.

La experiencia clínica indica que los niños menores de 2 años tienen un riesgo considera-blemente alto de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente los que presenten las características antes mencionadas. Cuando el valproato de sodio es usado en este grupo de pacientes, se debe administrar con extrema precaución y como único fármaco. Los beneficios del control de las convulsiones, deben ser considerados frente a los riesgos que tiene el uso de valproato de sodio en estos individuos.

El daño hepático grave o fatal puede ir precedido de síntomas inespecíficos tales como: incremento de la frecuencia de las convulsiones, malestar físico, pérdida de apetito, dolor epigástrico, vómitos, edema localizado o generalizado de varios tipos y letargia. Debe controlarse muy cuidadosamente la aparición de estos síntomas. Antes de una cirugía programada se recomienda realizar un recuento de plaquetas, así como el tiempo de protrombina. Cuando se sospeche la existencia de lupus eritematoso sistémico, el medicamento deberá ser administrado con especial cuidado.

No es recomendable una exposición prolongada al sol, ya que el valproato de sodio puede aumentar la sensibilidad de la piel frente al sol, provocando la aparición de manchas rojas.

No se aconseja la conducción de vehículos ni manejar maquinarias peligrosas o de precisión durante las primeras semanas de tratamiento con este medicamento. El alcohol puede incrementar la somnolencia producida por el valproato de sodio.

Uso durante el embarazo y la lactancia: El uso del valproato sódico durante el embarazo se asocia con malformaciones (a veces con retraso mental) del tipo de malformaciones faciales y de los dedos y uñas. El riesgo de una malformación se incrementa cuando se utiliza un tratamiento combinado con otros anticonvulsivantes. Las mujeres en edad fértil deben ser informadas sobre la necesidad de una planificación familiar antes de iniciar el tratamiento y debe vigilarse la circunstancia de un posible embarazo durante el tratamiento. Si se considera esencial el tratamiento con valproato sódico durante el embarazo, debe utilizarse la dosis mínima capaz de controlar las convulsiones, evitando la combinación con otros medicamentos. Ya que el valproato de sodio se distribuye en la leche materna, aunque en muy pequeña cantidad, y no se conocen los efectos potenciales en los lactantes, se recomienda administrar este fármaco con mucha precaución durante la lactancia.

Restricciones de Uso:

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

Interacciones:

Si el valproato sódico se combina con otros antiepilépticos, debe tenerse en cuenta que pueden observarse efectos recíprocos sobre las concentraciones plasmáticas: los antiepilépticos inductores enzimáticos como son fenobarbital, fenitoina y carbamazepina, incrementan la excreción del valproato de sodio y, por lo tanto, reducen su efecto. El uso concomitante con otros medicamentos inductores puede incrementar el riesgo de toxicidad hepática e hiperamonemia.

El felbamato incrementa linealmente, de forma dosis dependiente, la concentración plasmática del valproato de sodio libre en alrededor de un 18%. La mefloquina incrementa la rotura del valproato de sodio y puede también producir un incremento de la frecuencia de las convulsiones y, por lo tanto, la administración concomitante puede producir convulsiones epilépticas. Puede elevarse la concentración sérica del valproato de sodio por la administración simultánea de cimetidina, flouxetina y eritromicina.

El uso concomitante de valproato sódico y anticoagulantes (warfarina) o ácido acetilsalicílico puede incrementar la tendencia a hemorragia.

El ácido acetilsalicílico reduce también la unión a proteínas plasmáticas del valproato de sodio. Por lo tanto, es recomendable una vigilancia regular de la coagulación sanguínea.

El valproato sódico y el ácido acetilsalicílico no deben administrarse conjuntamente en casos de fiebre y dolor, principalmente en bebés y niños. Es posible que medicamentos potencialmente hepatotóxicos, incluyendo el alcohol, puedan exacerbar la toxicidad hepática.

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

El valproato de sodio inhibe el metabolismo de la lamotrigina. Por lo tanto, debe reducirse la dosis de lamotrigina, si se utilizan ambos medicamentos simultáneamente. El valproato sódico incrementa la concentración de etosuximida en plasma, con el consiguiente riesgo de efectos adversos. Si se combinan ambos medicamentos se recomienda un control de los niveles plasmáticos de etosuximida. El valproato de sodio puede incrementar la concentración plasmática de felbamato en aproximadamente un 50%.

También se ven afectados el metabolismo y la unión a proteínas plasmáticas de otras sustancias como la codeína. Cuando el valproato sódico se combina con barbitúricos, benzodiazepinas (ej. diazepam, lorazepam, clonazepam), neurolepticos o antidepressivos puede potenciar los efectos centrales supresores de estos medicamentos.

Sobredosis:

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

Tratamiento: No se conoce un antídoto específico del valproato de sodio. Por lo tanto, el tratamiento debe limitarse a medidas generales para retirar el principio activo del cuerpo y mantener las funciones vitales. En caso de intoxicación oral, se realizará lavado gástrico y se administrará carbón activado, mejor antes de los 30 minutos después de la ingestión. En este caso es necesario una vigilancia médica intensiva. Puede ser útil la diuresis forzada o la hemodilísis.

La diálisis peritoneal es poco eficaz.

No hay una experiencia suficiente sobre la eficacia de la perfusión de carbón activado hematogénico o sobre el reemplazo completo de plasma o transfusión sanguínea.

Por esta razón, particularmente en niños, se recomienda el tratamiento hospitalario intensivo, sin técnicas especiales de desintoxicación, pero con control de la concentración plasmática.

En caso de sobredosis recurrir al Centro Nacional de Toxicología en Emergencias Médicas, sito en Gral. Santos y Teodoro S. Mongelós, Asunción, Paraguay. Tel.: (595-21) 220 418

Presentación:

Caja conteniendo 10 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

Caja conteniendo 30 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

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

Mantener fuera del alcance de los niños.



Elaborado por **Laboratorio de Productos ETICOS C.E.I.S.A. División Neuromédica**
Attilio Galfre N° 151 y Calle 1 - San Lorenzo, Paraguay
Tel.: (595-21) 521 390 - Industria Paraguaya.
laboratorio@eticos.com.py - www.eticos.com.py
D.T.: Q.F. Rosarito Paredes - Reg. N° 4.584.
Autorizado en Paraguay por la DINAVISIA.

