FICHA TÉCNICA DE FERBIN® JARABE.

COMPOSICIÓN: Cada 5 ml de jarabe contienen 250 mL de ácido valproico, excipientes c.s.

MECANISMO DE ACCIÓN: el ácido valproico incrementa los niveles cerebrales del ácido gama-amino butírico (GABA), un neurotransmisor inhibitorio.

Adicionalmente, influencia la conductancia (capacidad de transporte a través de los conductos iónicos de la membrana) de los iones sodio y potasio, con un efecto depresor directo sobre la membrana neuronal.

Está comprobado que la epilepsia se debe a descargas neuronales exageradas en las cuales hay una disminución importante del GABA (ácido gamma aminobutírico), principal neuroinhibidor del SNC. Independientemente de la etiología de la epilepsia, los niveles del GABA se encuentran disminuidos.

El mecanismo por el cual el ácido valproico actúa como preventivo en la migraña, no está bien establecido. Este fármaco al ser GABA-adrenérgico y tener acción sobre los receptores GABA, incluyendo aquellos del rafe dorsal, provoca una disminución de la descarga de las neuronas serotoninérgicas, previniendo la vasodilatación observada en las crisis de migraña.

Estos efectos antimigrañosos también pueden estar relacionados con la reducción de la hiperexcitabilidad ocasionada por el glutamato.

INDICACIONES:

Monoterapia y como terapia coadyuvante, en el tratamiento de pacientes con crisis complejas parciales que se producen en forma aislada o en asociación con otros tipos de crisis, terapia coadyuvante y única en el tratamiento de las crisis de ausencia simples y complejos y complementariamente en los pacientes con múltiples tipos de crisis que incluyen las crisis de ausencia. Tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar, profilaxis de cefaleas del tipo migraña.

USOS CLÍNICOS:

- Epilepsia del tipo pequeño mal.

- Monoterapia y terapia auxiliar en pacientes con ataques epilépticos parciales o complejos que se producen solos o asociados con otros tipos de ataques simples y complejos y adicionalmente en aquellos pacientes con ataques epilépticos de varios tipos que incluyan aún los que no presentan ataques.
- En la epilepsia mioclónica y atónica se considera droga de elección. En las crisis de ausencia (simples o complejas) el ácido valproico es de elección. En las crisis generalizadas tónico clónicas. Formas mixtas de epilepsia.
- Como estabilizador del ánimo en enfermedad bipolar
- Como profilaxis de los ataques de migraña.

CONTRAINDICACIONES:

El ácido valproico no debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o con disfunción hepática significativa. Está contraindicado en pacientes en quienes se sepa tengan desordenes mitocondriales causados por mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial (POLG, ej: síndrome de Alpers o Alpers-Huttenlocher y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche desordenes relacionados con POLG). Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al ácido valproico. Está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea. Está contraindicado para profilaxis de cefalea por migraña en mujeres embarazadas y en pacientes con porfiria.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Hepatotoxicidad: se ha observado insuficiencia hepática que resulta en la muerte de los pacientes que recibieron ácido valproico. Normalmente estos incidentes ocurrieron durante los primeros seis meses de tratamiento. Una hepatotoxicidad seria o fatal puede ir precedida de síntomas inespecíficos tales como malestar, debilidad, letargo, edema facial, anorexia y vómitos. En los pacientes con epilepsia, también puede producirse una pérdida de control de las crisis. Los pacientes deben vigilarse estrechamente por la aparición de estos síntomas. Deben realizarse pruebas de la función hepática, antes de la terapia y a intervalos frecuentes a partir de entonces, especialmente durante los primeros seis meses. Sin embargo, los médicos no deben confiar totalmente en la bioquímica del suero, ya que estas pruebas pueden no ser anormales en todos los casos, aunque también deben considerar los

resultados de una cuidadosa historia clínica provisional y del examen físico. Debe tenerse precaución al administrar productos de ácido valproico a pacientes con antecedentes de enfermedad hepática. Los pacientes tratados con varios anticonvulsivantes, los niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, con trastornos de ataques severos acompañados de retraso mental y con enfermedades cerebrales orgánicas, pueden estar en riesgo particular. La experiencia ha indicado que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente. Cuando el ácido valproico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse frente a los riesgos. Por encima de este grupo de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores. El medicamento debe suspenderse inmediatamente en presencia de disfunción hepática significativa, sospechosa o aparente. En algunos casos, la disfunción hepática progresó a pesar de la discontinuación del fármaco. El ácido valproico está contraindicado en pacientes que tengan desordenes mitocondriales conocidos causados por mutaciones en la dna polimerasa mitocondrial ? (POLG; ej: síndrome de Alpers-Huttenlocher) y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche que tengan un desorden asociado a POLG. La falla hepática inducida por ácido valproico y la muertes asociadas al hígado se han reportado en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados por mutaciones en el gen para la DNA polimerasa mitocondrial (POLG) (ej: síndrome de Alpers-Huttenlocher) en una tasa mayor que los pacientes sin estos síndromes. Los desordenes relacionados a la POLG deben sospecharse en pacientes con historia familiar o síntomas sugestivos de desordenes relacionados a la POLG, incluyendo pero no limitados a encefalopatía inexplicada, epilepsia refractaria (focal, mioclónica) estatus epiléptico como presentación, retrasos del desarrollo, retraso psicomotor, neuropatía axonal sensorimotora, miopatía cerebelar, ataxia, oftalmoplegía, o migraña complicada con aura occipital. Testear mutaciones de POLG debe realizarse acorde a la práctica clínica vigente para el diagnóstico de dichos desordenes. En pacientes mayores a dos años de edad, en quienes clínicamente se sospeche alguna enfermedad mitocondrial hereditaria, el ácido valproico solo debe ser usado después que otros anticonvulsivantes han fallado. Este grupo de pacientes deben ser

monitorizados estrictamente durante el tratamiento con el ácido valproico por el desarrollo de lesiones hepáticas agudas mediante seguimiento clínico y monitoreo paraclínico de función hepática. **Pancreatitis**: se han reportado casos de pancreatitis mortal en niños y adultos que reciben ácido valproico. Algunos de los casos han sido descritos como hemorrágicos con rápida progresión de los síntomas iniciales hasta la muerte. Algunos casos han ocurrido poco después de su uso inicial, así como después de varios años de uso. La tasa basada en los casos reportados supera la esperada en la población general y ha habido casos en que la pancreatitis recurrió después de un redesafío con el ácido valproico. En los estudios clínicos, hubo dos casos de pancreatitis sin etiología alternativa en 2.416 pacientes, representando 1.044 paciente-año de experiencia. Los pacientes y guardianes deben ser advertidos que el dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia, podrían ser síntomas de pancreatitis que requieren una pronta evaluación médica. Si se diagnostica la pancreatitis, normalmente deberá suspenderse el ácido valproico. El tratamiento alternativo para la condición médica subyacente debe iniciarse tal como sea clínicamente indicado. **Trastornos del ciclo de la urea**: encefalopatía hiperamonémica, a veces mortal, se ha reportado después de la iniciación de la terapia del valproico en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, un grupo de anomalías genéticas poco comunes, particularmente la deficiencia de la ornitina transcarbamilasa. Antes de comenzar la terapia del ácido valproico, debe considerarse en los pacientes siguientes una evaluación de los UCD: 1) con una historia de encefalopatía inexplicable o coma, encefalopatía asociada con carga de proteínas, encefalopatía relacionadas con el embarazo o postparto, retraso mental inexplicable o historia de amoníaco o glutamina elevados en plasma; 2) aquellos con vómitos y letargo cíclicos, irritabilidad extrema episódica, ataxia, BUN bajo, evasión de proteínas; 3) aquellos con antecedentes familiares de ucd o una historia familiar de muertes infantiles inexplicables (especialmente hombres); 4) aquellos con otros signos o síntomas de UCD. Los pacientes que desarrollan síntomas de la encefalopatía hiperamonémica inexplicable mientras reciben terapia con ácido valproico, deben recibir tratamiento inmediato (incluida la interrupción de la terapia con ácido valproico,) y ser evaluados por trastornos subyacentes del ciclo de la urea. **Comportamiento y pensamientos suicidas**: se ha reportado un aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en los pacientes que toman AED para cualquier indicación. El mayor riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con AED se observó tan

temprano como una semana después de comenzar el tratamiento con AED y persistió a lo largo de la duración del tratamiento evaluado. El riesgo relativo de pensamientos o comportamientos suicidas fue mayor en los ensayos clínicos para la epilepsia que en los ensayos clínicos psiquiátricos o de otras condiciones, pero las diferencias del riesgo absoluto fueron similares para la epilepsia y las indicaciones psiquiátricas. Los pacientes tratados con un AED para cualquier indicación deben ser supervisados por la aparición o empeoramiento de la depresión, pensamientos o comportamientos suicidas y/o cambios inusuales en el estado de ánimo o del comportamiento. Al prescribir el ácido valproico, o cualquier otro AED debe sopesarse el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas frente al riesgo de la enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se prescriben los AED están asociadas con morbilidad y un aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas. Si surgen durante el tratamiento pensamientos o comportamientos suicidas, el prescriptor debe considerar si la aparición de estos síntomas en cualquier paciente determinado puede estar relacionada con la enfermedad a tratar. Los pacientes, sus cuidadores y familias deben ser informados que los AED aumentan el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas y deben ser advertidos de la necesidad de estar alerta por la aparición o empeoramiento de los signos y síntomas de depresión, cambios inusuales en el estado de ánimo o comportamiento o la aparición de pensamientos o comportamientos suicidas, o pensamientos acerca de autolesionarse. Los comportamientos de preocupación deben ser informados inmediatamente a los prestadores de servicios de salud. **Interacción con antibióticos carbapenem**: los antibióticos carbapenem (tales como, ertapenem, imipenem, meropenem) pueden reducir las concentraciones del ácido valproico en suero a niveles subterapéuticos, provocando la pérdida del control de las crisis. Las concentraciones del ácido valproico en suero deben vigilarse frecuentemente después de iniciar la terapia con el carbapenem. La terapia antibacteriana o anticonvulsiva alternativa debe considerarse si las concentraciones del ácido valproico en suero caen significativamente o si se deteriora el control de las crisis. **Somnolencia en los ancianos**: en un estudio doble ciego, multicéntrico del ácido valproico, en pacientes ancianos con demencia (con edad promedio de 83 años de edad), las dosis aumentaron a 125 mg/día hasta una dosis objetivo de 20 mg/kg/día. Una proporción significativamente mayor de pacientes con ácido valproico, tuvo somnolencia en comparación con el placebo y aunque no

tuvo poder estadístico, hubo una mayor proporción de pacientes con deshidratación. Las interrupciones de la terapia por somnolencia también fueron significativamente superiores que con el placebo. En algunos pacientes con somnolencia (aproximadamente la mitad), hubo una reducida ingesta nutricional asociada con una pérdida de peso. Se observó una tendencia en los pacientes que experimentaron estos eventos con una concentración basal de albúmina inferior, menor eliminación de ácido valproico, y un bun superior. En pacientes de edad avanzada, la dosis debe aumentarse más lentamente y existir supervisión periódica de la ingesta de líquidos y nutricional, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. Las reducciones de la dosis o la interrupción del ácido valproico, deben considerarse en los pacientes con reducida ingesta de alimentos o de líquidos y en los pacientes con somnolencia excesiva. **Trombocitopenia**: la frecuencia de efectos adversos (especialmente enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. En un estudio clínico del ácido valproico, como monoterapia en pacientes con epilepsia, 34/126 pacientes (27%) que recibieron en promedio aproximadamente una dosis de 50 mg/kg/día, tuvieron al menos un valor de plaquetas = 75 x 10^9/l. Aproximadamente la mitad de estos pacientes descontinuó el tratamiento y su recuento de plaquetas regresó a la normalidad. En los pacientes restantes, los recuentos de plaquetas se normalizaron con el tratamiento continuo. En este estudio, la probabilidad de trombocitopenia pareció aumentar significativamente a concentraciones totales del ácido valproico, = 110 µg/ml (en mujeres) o = 135 µg/ml (en varones). En consecuencia, debe sopesarse el beneficio terapéutico que puede acompañar a las dosis más altas, frente a la posibilidad de una mayor incidencia de efectos adversos. **Mujeres con potencial de quedar embarazadas**: debido al riesgo del feto de malformaciones congénitas mayores (incluyendo defectos del tubo neural) el ácido valproico debe ser considerado en mujeres con potencial de quedar embarazadas solamente que el riesgo haya sido extensamente discutida con la paciente y sopesada versus los beneficios potenciales del tratamiento. Esto es especialmente importante cuando el uso de ácido valproico, considerado para tratar una condición que usualmente no está asociada con lesión permanente o muerte (ej: migraña). Las mujeres con potencial de quedar embarazadas deben usar un método anticonceptivo eficaz mientras usan ácido valproico. **Uso en el embarazo**: desde que el uso del ácido valproico, se ha asociado a ciertos defectos de defectos congénitos, las mujeres en edad reproductiva que estén considerando el uso de

ácido valproico, deben ser aconsejadas acerca del riesgo asociado al uso de ácido valproico, durante el embarazo. El ácido valproico está contraindicado para la profilaxis de migraña durante el embarazo. La mujeres que sufran de epilepsia o trastorno bipolar que estén embarazadas o planeen quedar embarazadas no deben ser tratadas con ácido valproico, a no ser que otras terapias hayan fallado en obtener un adecuado control sintomático o son de otra manera inaceptables. En aquellas mujeres, los beneficios del tratamiento con ácido valproico, durante el embarazo aún pesan más que los riesgos. La medicación antiepiléptica no debe descontinuarse de manera abrupta en pacientes en quienes la medicación esté siendo administrada para evitar convulsiones mayores por la fuerte posibilidad de precipitar un estatus epiléptico con hipoxia concomitante y amenaza la vida. En casos individuales donde la severidad y frecuencia del desorden convulsivo sea tal que no pongan en riesgo para el paciente, descontinuar la droga debe ser considerado antes de y durante el embarazo. Sin embargo, no puede decirse con ninguna seguridad que incluso convulsiones menores no pongan algún riesgo para el embrión o feto en desarrollo. **Hiperamonemia**: se ha reportado hiperamonemia en asociación a la terapia con ácido valproico, y puede estar presente a pesar de tener pruebas de función hepática normal. En pacientes que desarrollen letargo o vómito inexplicados o cambios en el estado mental, se debe considerar una encefalopatía hiperamonémica y se deben medir los niveles de amonio. La hiperamonemia también debe considerarse en pacientes que presenten hipotermia. Si el amonio está aumentado, se debe descontinuar la terapia con ácido valproico. Las intervenciones apropiadas para manejar la hiperamonemia debe iniciarse y de manera subyacente investigar desordenes del ciclo de la urea. Elevaciones asintomáticas del amonio son más comunes y cuando se presentan, requieren un monitoreo cercano de niveles en plasma de amonio. Si la elevación persiste, descontinuar la terapia con ácido valproico, debe considerarse. **Hiperamonemia y encefalopatía asociada al uso concomitante de topiramato**: la administración concomitante de topiramato y ácido valproico se ha asociado con hiperamonemia con o sin encefalopatía en pacientes que han tolerado cada medicación por separado. Los síntomas clínicos de la hiperamonemia a menudo incluyen alteraciones agudas del nivel de conciencia y/o de la función cognitiva con letargo o vomito. La hipotermia también puede ser una manifestación de hiperamonemia. En muchos casos, signos y síntomas disminuyen al descontinuar cada droga. Se sabe que la monoterapia con topiramato

se asocia con hiperamonemia. Pacientes con problemas innatos del metabolismo o actividad mitocondrial hepática reducida pueden tener un riesgo incrementado de hiperamonemia con o sin encefalopatía. Aunque no se ha estudiado, una interacción entre el topiramato y el ácido valproico puede exacerbar defectos enmascarados existentes en personas susceptibles. **Hipotermia**: la hipotermia, definida como una caída involuntaria en la temperatura corporal a <35°c (95°F), se ha reportado en asociación con la terapia con ácido valproico, conjuntamente con y en ausencia de hiperamonemia. Esta reacción adversa puede ocurrir también en pacientes con administración simultánea de topiramato con ácido valproico, después de comenzar el tratamiento de topiramato o después de aumentar la dosis diaria del topiramato. Se debe considerar descontinuar el topiramato en pacientes que desarrollen hipotermia, que puede manifestarse por una variedad de anormalidades clínicas incluyendo letargo, confusión, coma y alteraciones significativas en sistemas de órganos mayores como el cardiovascular o respiratorio. El manejo clínico debe incluir examen de niveles de amonio. **Atrofia cerebral**: existen reportes post-mercadeo de atrofia cerebral y cerebelar reversible e irreversible temporalmente asociado con el uso de productos de ácido valproico. En algunos casos, los pacientes se han recuperado con secuelas permanentes. Las funciones motoras y cognitivas de pacientes con ácido valproico deben ser monitoreadas de manera rutinaria y el medicamento debe ser descontinuado ante la sospecha o signos aparentes de atrofia cerebral. Reportes de atrofia cerebral con varias formas de problemas neurológicos incluyendo retrasos del desarrollo y discapacidad psicomotora han sido reportados en niños que fueron expuestos in-útero a productos de ácido valproico, advertencias y precauciones generales: debido a informes de trombocitopenia, inhibición de la fase secundaria de la agregación de plaquetas y parámetros de coagulación anormal (por ejemplo, bajo fibrinógeno), se recomienda hacer recuentos de plaquetas y pruebas de coagulación antes de iniciar la terapia y a intervalos periódicos. Se recomienda que los pacientes que reciban ácido valproico, tengan recuentos de plaquetas y control de los parámetros de coagulación antes de una cirugía planeada. En un estudio clínico del ácido valproico, como monoterapia en pacientes con epilepsia, 34/126 pacientes (27%) que recibieron en promedio aproximadamente 50 mg/kg/día, tuvieron al menos un valor del recuento de plaquetas = 75 x 10^9/l. Aproximadamente la mitad de estos pacientes descontinuó el tratamiento y el recuento de plaquetas regresó a la normalidad. En los pacientes restantes, los recuentos de plaquetas

se normalizaron con el tratamiento continuo. En este estudio, la probabilidad de trombocitopenia pareció aumentar significativamente a varones). La evidencia de hemorragia, hematomas o de un trastorno de la hemostasis o de la coagulación, es una indicación para la reducción de la dosis o el retiro de la terapia. Dado que el ácido valproico, puede interactuar con medicamentos administrados simultáneamente, que son capaces de inducción enzimática, se recomienda evaluar periódicamente la concentración del valproico y de las drogas concomitantes en plasma al principio de la terapia el valproico es eliminado parcialmente en la orina como un metabolito ceto, que puede llevar a una interpretación errónea de la prueba de cetona en orina. Ha habido reportes de pruebas de la función tiroidea alterada, asociada con el valproico. Se desconoce la importancia clínica de estos reportes. Existen estudios in vitro que sugieren que el valproico estimula la replicación del virus del VIH y del CMV, bajo ciertas condiciones experimentales. Se desconoce la consecuencia clínica, si la hubiere. Además, la relevancia de estos hallazgos in vitro es incierta para los pacientes que reciben terapia antirretroviral máximamente supresora. No obstante, estos datos deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados de la vigilancia periódica de la carga viral de los pacientes infectados con el vih que recibieron valproico o de aquellos pacientes infectados clínicamente con el CMV. Los pacientes con una deficiencia de palmitoiltransferasa carnitina subyacente (CPT) tipo ii deben ser advertidos del mayor riesgo de rabdomiolisis cuando se toma valproico. **Reacciones de hipersensibilidad multiórgano**: se han reportado raramente reacciones de hipersensibilidad multiórgano, en estrecha asociación temporal después de la iniciación de la terapia del valproato, en pacientes adultos y pediátricos (tiempo promedio de detección 21 días; intervalo de 1 a 40). Aunque hubo un número limitado de reportes, muchos de estos casos resultaron en hospitalización y se informó de al menos una muerte. Los signos y síntomas de este desorden fueron diversos; sin embargo, los pacientes normalmente, aunque no exclusivamente, presentaron fiebre y erupción cutánea, asociadas con la participación de otros sistemas de órganos. Otras manifestaciones asociadas pueden incluir linfadenopatía, hepatitis, anomalías de la prueba de función hepática, anormalidades hematológicas (p. ej., eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia), prurito, nefritis, oliguria, síndrome hepatorrenal, artralgia y astenia. Debido a que el trastorno es variable en su expresión, pueden producirse otros síntomas y signos del sistema de órganos no observados aquí. Si se sospecha esta reacción, debe suspenderse la terapia con valproato y comenzar

un tratamiento alternativo. Aunque se desconoce la existencia de sensibilidad cruzada con otros medicamentos que producen este síndrome, la experiencia entre drogas asociada con hipersensibilidad multiórgano indicaría que sería una posibilidad.

Información para los pacientes: los pacientes y guardianes deben ser advertidos que el dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia podrían ser síntomas de pancreatitis y por lo tanto requieren prontamente una evaluación médica adicional. Debería informarse a los pacientes y guardianes de los signos y síntomas asociados con la encefalopatía hiperamonémica y sugerirles de informar al prescriptor si alguno de estos síntomas se producen. Ya que el ácido valproico puede producir depresión de SNC, especialmente cuando se combina con otro depresor del SNC (p. ej., alcohol), los pacientes deben ser advertidos de no participar en actividades peligrosas, tales como conducir un automóvil u operar maquinaria peligrosa, hasta que se sepa que no están somnolientos a causa del medicamento. Dado que el ácido valproico ha sido asociado con ciertos tipos de defectos de nacimiento, las pacientes femeninas en edad fértil que consideren el uso del divalproato sódico, deben ser advertidas de los riesgos asociados con el uso del divalproato sódico durante el embarazo. Existen raros reportes de residuo de la medicación en heces, algunos de los cuales se han observado en pacientes con trastornos gastrointestinales anatómicos (incluyendo ileostomía o colostomía) o funcionales, con tiempos acortados del tránsito GI. En algunos reportes se han observado residuos de la medicación en el contexto de diarrea. Se recomienda verificar los niveles del ácido valproico en plasma, en los pacientes que tienen residuos de la medicación en las heces y deberá vigilarse la condición clínica del paciente. Si es clínicamente indicado, podrá considerarse un tratamiento alternativo. **Uso pediátrico**: la experiencia indica que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente. Cuando el divalproato sódico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse contra los riesgos. Por encima de la edad de dos años, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores. Los niños más pequeños, especialmente aquellos que reciben medicamentos inductores enzimáticos, requerirán grandes dosis de mantenimiento para alcanzar el objetivo total y las

concentraciones del ácido valproico no ligado. La variabilidad en la fracción libre limita la utilidad clínica del monitoreo de la concentración total del ácido valproico en suero. La interpretación de las concentraciones del ácido valproico en niños debe incluir la consideración de factores que afectan el metabolismo hepático y el enlace a las proteínas. La toxicología básica y las manifestaciones patológicas del valproato de sodio en ratas neonatas (de 4 días de edad) y en ratas juveniles (14 días de edad), son similares a las observadas en las ratas adultas jóvenes. Sin embargo, se han reportado resultados adicionales, incluyendo alteraciones renales en ratas juveniles y alteraciones renales y displasia retiniana en ratas neonatas. Estos hallazgos se produjeron a la dosis de 240 mg/kg/día, una dosis aproximadamente equivalente a la máxima dosis diaria humana recomendada, sobre una base de mg/m2. No se observaron estos hallazgos a la dosis de 90 mg/kg ni al 40% de la máxima dosis diaria humana, sobre una base de mg/m2. **Uso geriátrico**: no se enrolaron pacientes mayores de 65 años en los estudios clínicos dobles ciegos prospectivos, de manía asociada con enfermedad bipolar. En un estudio de revisión de casos con 583 pacientes, 72 pacientes (12%) eran mayores de 65 años de edad. Un mayor porcentaje de pacientes mayores de 65 años reportó lesión accidental, infección, dolor, somnolencia y temblores. La interrupción del valproato estuvo asociada ocasionalmente con los dos últimos eventos. No está claro si estos eventos indican riesgos adicionales o si resultan de la enfermedad médica pre-existente y del uso simultáneo de medicación entre estos pacientes. Un estudio de pacientes de edad avanzada con demencia reveló somnolencia relacionada con la droga e interrupción de la droga debido a la somnolencia. Debe reducirse la dosis inicial en estos pacientes y deben considerarse reducciones de la dosis o descontinuación del tratamiento en pacientes con somnolencia excesiva.

POSOLOGIA Y DOSIFICACION: Iniciar con 15 mg/kg de peso al día, con incrementos de 5-10 mg cada semana, hasta lograr el control.
La dosis máxima recomendada es de 60 mg/kg de peso al día. Si la dosis es mayor a 250 mg/día, fraccionar en 2 o más tomas.

FARMACOCINÉTICA: El ácido valproico posee una absorción rápida por vía oral con una biodisponibilidad aproximada de 80%. El pico de concentración plasmática se observa entre 1

a 4 horas y se retarda con estómago lleno. El volumen de distribución se encuentra entre 0,1 y 0,4 L/kg. La concentración del valproato en plasma con efecto terapéutico está entre 50 y 100 mg/ml. Se liga a las proteínas plasmáticas en un 90%. La concentración en el LCR alcanza el 10% de la plasmática. Se metaboliza en hígado por conjugación, en menor medida por oxidación y por el sistema citocromo P-450 CYP2C9. Se excreta por orina, heces y leche materna. Su vida media es de aproximadamente 15 horas.

RESTRICCIONES ESPECIALES: Puede producir somnolencia y potenciar depresores del sistema nervioso central. Mantener fuera del alcance de los niños.

CONDICIONES DE COMERCIALIZACIÓN: Venta bajo fórmula médica

PRESENTACIÓN:

- FERBIN®, jarabe frasco por 120 mL con agradable sabor a cereza. Reg. San. INVIMA 2016M-0004827-R1