



CCEF-RC-0434-2024

SISTEMA NACIONAL DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS CERTIFICADO DE CONDICIONES DE COMERCIALIZACIÓN

El Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" de conformidad con lo establecido en los artículos 1, 18 y 19 de la Ley de Medicamentos, publicada en la Gaceta Oficial de la República Bolivariana de Venezuela N° 37.006 del 03 de agosto de 2.000 establece las siguientes condiciones de comercialización a ser cumplidas:

NOMBRE DEL PRODUCTO: **CIRBIA 250 mg / 5 mL SOLUCIÓN ORAL**

NOMBRE (S) GENÉRICO (S) / PRINCIPIO (S) ACTIVO (S): **VALPROATO SÓDICO**

DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL (DCI): **ACIDO VALPROICO**

CLASIFICACIÓN: **ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA**

CATEGORIA DEL PRODUCTO: "C"

No. REGISTRO SANITARIO: **E.F.43.926/24**

FECHA DE APROBACION: **26-12-2024**; VIGENTE HASTA: **26-12-2031**

FABRICANTE: **MEGALABS VZL, C.A. / VENEZUELA**

FABRICANTE ADICIONAL: **NO APLICA**

FABRICANTE ENVASADOR: **NO APLICA**

FABRICANTE ENVASADOR ADICIONAL: **NO APLICA**

FABRICANTE(S) DEL PRINCIPIO ACTIVO: **ASSURGEN PHARMA PRIVATE LIMITED / INDIA**

REPRESENTANTE / TITULAR DEL REGISTRO: **MEGALABS VZL, C.A.**

FARMACÉUTICO PATROCINANTE: **MINELLA RESTIFO BONAIUTO**

PROPIETARIO: **MEGALABS VZL, C.A. / VENEZUELA**

DE ACUERDO AL ARTÍCULO 35 DE LA LEY DE MEDICAMENTOS, DEBE COMUNICAR A LOS PRESCRIPTORES LO SIGUIENTE:

Indicaciones Terapéuticas:

Tratamiento de epilepsia (crisis complejas parciales y crisis de ausencia simples y complejas).

Tratamiento de trastornos maníacos.

Prevención de crisis de migraña.

Posología aprobada:

Dosis:

Epilepsia (crisis complejas parciales y crisis de ausencia simples y complejas):

Adultos: niños mayores de 11 años:

Iniciar con 15 - 30 mg/kg/día e incrementar 5 - 10 mg/kg/día a intervalos semanales hasta lograr la respuesta terapéutica deseada y acorde con la tolerancia del paciente.

La dosis diaria debe dividirse cada 8 a 12 horas.

Niños y adolescentes:

Lactantes y niños (de 28 días y niños menores 11 años): Iniciar con 15 - 30 mg/kg/día e incrementar 5 - 10 mg/kg/día a intervalos semanales hasta lograr la respuesta terapéutica deseada y acorde con la tolerancia del paciente. La dosis diaria debe dividirse cada 8 a 12 horas.

Para la conversión a monoterapia: si el paciente está en tratamiento con otros antiepilépticos introducir progresivamente valproico durante 2 - 8 semanas, disminuyendo al mismo tiempo en 1/3 o 1/4 parte la dosis del antiepiléptico en uso.

Código de verificación #SREF-00030V0EF0E52024011579N82025#

Este certificado puede ser verificado en la dirección electrónica

www.inhrr.gob.ve/fichasfarma/formweb/buscar_medimento.php

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos. Caracas-República Bolivariana de Venezuela, Cód. Postal 1041.

Teléfono: (058-02122191622). Portal Web <http://www.inhrr.gob.ve>. RIF: G-20000101-1

A-PEGC-029/Modelo para Elaborar Certificados (Rev.0/Fecha:31/05/2024)



CCEF-RC-0434-2024

Niños mayores de 11 años: Iniciar con 15 - 30 mg/kg/día e incrementar 5 - 10 mg/kg/día a intervalos semanales hasta lograr la respuesta terapéutica deseada y acorde con la tolerancia del paciente.
La dosis diaria debe dividirse cada 8 a 12 horas.

Manía:

Adultos: Iniciar con 25 mg/kg/día e incrementar gradualmente hasta obtener la respuesta terapéutica deseada y acorde con la tolerancia del paciente. La dosis media diaria normalmente está comprendida entre 1.000 y 2.000 mg de valproato. La dosis diaria debe dividirse cada 8 a 12 horas.

Prevención de crisis de migraña:

Adultos: Iniciar con 500 mg una vez al día por 1 semana e incrementar después a 500 mg cada 12 horas.

Por lo general la respuesta terapéutica óptima se logra con dosis menores de 60 mg/kg/día y niveles plasmáticos de ácido valproico entre 50 y 100 mcg/mL (entre 50 y 125 mcg/mL en pacientes con manía).

Niños y adolescentes:

Niños ≥ 5 años y adolescentes ≤ 16 años: 10 - 15 mg/kg/día dividido en dos dosis. Dosis máxima 250 mg/dosis.

Niños > 16 años: 250 mg 2 veces al día. Dosis máxima 1000 mg/día.

Dosis máxima:

Epilepsia: Adultos y niños > 10 años: 60 mg/kg/día.

Manía: Adultos: 60 mg/kg/día.

Prevención de crisis de migraña. Adultos: 1 g/día y niños: 250 mg/dosis.

El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

Dosis en poblaciones especiales:

Insuficiencia renal:

No se requieren ajustes de dosificación.

Insuficiencia hepática:

No se requieren ajustes de dosificación.

Edad avanzada (≥ 65 años):

Dado que muchos de estos pacientes presentan limitaciones en su capacidad depurativa y, por lo general, son más propensos a los efectos adversos de los medicamentos, se recomienda en ellos iniciar tratamiento con dosis menores a las recomendadas e incrementos a intervalos mayores.

Modo de uso:

La administración es por vía oral. La solución oral se puede tomar en medio vaso de agua azucarada o no, pero nunca con bebidas carbonatadas, y preferentemente durante el curso de las comidas.

Advertencias:

Generales:

Valproato tiene un alto potencial teratogénico y los niños expuestos en el útero a valproato tienen un riesgo alto de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo.

Con el uso del ácido valproico se han descrito casos graves y ocasionalmente fatales de insuficiencia hepática. Por lo general, la patología ocurre durante los primeros 6 meses del tratamiento y puede cursar en su fase prodrómica con síntomas inespecíficos que incluyen: malestar general, debilidad, fatiga, astenia, somnolencia, anorexia, dolor abdominal y vómitos. La evidencia disponible indica que la incidencia es mayor en pacientes pediátricos con politerapia anticonvulsivante, con trastornos convulsivos graves, lesión cerebral, retraso mental y/o enfermedad metabólica o degenerativa congénita.

Aunque la incidencia declina progresivamente con la edad de los pacientes, la misma no desaparece del todo.

Código de verificación #SREF-00030V0EF0E52024011579N82025#

Este certificado puede ser verificado en la dirección electrónica

www.inhrr.gob.ve/fichasfarma/formweb/buscar_medimento.php

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos. Caracas-República Bolivariana de Venezuela, Cód. Postal 1041.

Teléfono: (058-02122191622). Portal Web <http://www.inhrr.gob.ve>. RIF: G-20000101-1

A-PEGC-029/Modelo para Elaborar Certificados (Rev.0/Fecha:31/05/2024)



CCEF-RC-0434-2024

Por ello, durante el tratamiento (en especial los primeros 6 meses) se debe prestar particular atención a cualquier manifestación precoz y/o resultado de laboratorio que sugiera disfunción hepática y, en tal caso, suspender de inmediato la medicación y evaluar la situación. Así mismo, se debe instruir a los pacientes (o a sus familiares en caso de niños) a informar al médico tan pronto como sea posible si se presenta alguno de los síntomas antes señalados.

Antes de iniciar un tratamiento con ácido valproico, y periódicamente durante su desarrollo, se debe evaluar la función hepática.

Cuando se prescriba ácido valproico se recomienda administrarlo en monoterapia en niños menores de 3 años; sin embargo, debe sopesarse el beneficio potencial de ácido valproico frente al riesgo de insuficiencia hepática o pancreatitis en estos pacientes antes de iniciar el tratamiento.

En pacientes que reciben ácido valproico, tanto niños como adultos, se han reportado casos graves de pancreatitis, algunos con desenlace fatal. La condición se inicia con síntomas que incluyen: dolor abdominal (que empeora al comer), anorexia, náuseas, vómito y sensibilidad al palpar el abdomen.

Si durante el tratamiento se presenta alguna de tales manifestaciones, se debe suspender la medicación e informar de inmediato al médico. Se debe informar e instruir a los pacientes (o a sus familiares en caso de niños) en tal sentido.

Dado que el uso de ácido valproico se ha asociado a la ocurrencia de encefalopatía hiperamonémica, ocasionalmente mortal, se debe advertir a los pacientes la importancia de notificar de inmediato al médico si durante el tratamiento se presentan los síntomas de dicha condición, los cuales incluyen: letargia, vómitos, ataxia y cambios repentinos del estado anímico. Los individuos con historia familiar o personal de trastornos del ciclo de la urea resultan particularmente susceptibles a esta posibilidad.

Los antiepilépticos en general, y entre ellos el ácido valproico, pueden generar en algunos pacientes pensamientos anormales e ideación suicida. Por ello, durante el tratamiento se debe prestar especial atención a la ocurrencia de depresión (o a su agravamiento si ya existía), inestabilidad emocional y cambios o alteraciones repentinas de conducta, e informar al médico si ello sucede. Se debe advertir de tal posibilidad e involucrar en la vigilancia a los familiares, acompañantes, cuidadores o responsables del paciente.

Ante la ocurrencia de hematomas o hemorragias espontáneas durante el tratamiento con ácido valproico se debe considerar la posibilidad de trombocitopenia. Dicha anomalía suele ocurrir con más frecuencia en pacientes con dosis iguales o superiores a 50 mg/kg/día. Según la gravedad del caso podría ser necesario reducir la dosificación del medicamento o, inclusive, suspenderlo. En pacientes que van a ser sometidos a cirugía se recomienda la realización previa de conteo plaquetario, tiempo de sangrado y pruebas de coagulación.

Como el ácido valproico puede ocasionar mareos, somnolencia, confusión y trastornos de coordinación, podría también afectar negativamente la capacidad de concentración y la habilidad para conducir vehículos y operar maquinarias. Se debe advertir a los pacientes tal posibilidad.

La eficacia y seguridad del divalproato sódico para el tratamiento de manía y profilaxis de migraña en pacientes menores de 18 años no ha sido establecida.

Debido a que en pacientes epilépticos la suspensión brusca del tratamiento con ácido valproico puede generar una crisis convulsiva, se recomienda hacerlo (en caso de ser necesaria la retirada) de manera gradual.

Se debe advertir a los pacientes la necesidad de tomar el medicamento con apego estricto al horario que se establezca y a no alterar las dosis o suspender el tratamiento sin el conocimiento del médico.

El uso simultáneo de otros anticonvulsivantes amerita ajustar las dosis individuales de acuerdo a la concentración plasmática de los fármacos.

Durante el tratamiento los pacientes no deben ingerir alcohol.

Este producto contiene propilenglicol entre sus excipientes, el cual en dosis altas y por tiempo prolongado tiene efectos depresores del sistema nervioso central, aparato cardiovascular y hemolítico.

Precauciones:

Ver Advertencias.

Embarazo:

El ácido valproico ha resultado teratogénico en animales de experimentación y existe evidencia clínica de malformaciones en neonatos cuyas madres recibieron el fármaco durante el embarazo.

Código de verificación #SREF-00030V0EF0E52024011579N82025#

Este certificado puede ser verificado en la dirección electrónica

www.inhrr.gob.ve/fichasfarma/formweb/buscar_medimento.php

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos. Caracas-República Bolivariana de Venezuela, Cód. Postal 1041.

Teléfono: (058-02122191622). Portal Web <http://www.inhrr.gob.ve>. RIF: G-20000101-1

A-PEGC-029/Modelo para Elaborar Certificados (Rev.0/Fecha:31/05/2024)



CCEF-RC-0434-2024

Se han notificado defectos del tubo neural, hipospadia, dismorfia facial, malformaciones en extremidades, malformaciones cardiovasculares y anomalías múltiples que incluyen varios órganos o sistemas con una incidencia superior a la registrada con otros antiepilépticos. Se ha sugerido, inclusive, una asociación entre la exposición a ácido valpróico durante la gestación y el riesgo de retraso mental. Sin embargo, y frente al riesgo que supone tanto para la madre como para el feto una epilepsia no controlada, el uso de ácido valpróico durante el embarazo podría considerarse en situaciones de extrema necesidad, en las que los beneficios del tratamiento a la madre superen claramente los riesgos potenciales sobre el feto y otros fármacos resulten inefectivos o estén contraindicados.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que a criterio médico el balance riesgo-beneficio sea favorable.

Lactancia:

Dado que se ha demostrado que el ácido valpróico se distribuye en la leche materna y que no se conoce la seguridad de su uso durante la lactancia, se deberá decidir entre discontinuar la medicación o el amamantamiento sopesando los beneficios a la madre derivados de la terapia y los riesgos que supone para el niño la suspensión temporal o definitiva de la lactancia.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

Enfermedad hepática o insuficiencia hepática significativa.

Trastornos del ciclo de la urea.

Embarazo y lactancia.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$).

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Muy raras ($< 1/10.000$).

Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio).

Trastornos congénitos, familiares y genéticos:

Frecuencia no conocida: Trastornos del espectro autista, malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Frecuentes: Anemia, trombocitopenia.

Poco frecuentes: Pancitopenia, leucopenia.

Raras: Supresión de la médula ósea, aplasia pura de células rojas, agranulocitosis, anemia macrocítica, macrocitosis.

Trastornos del sistema inmunológico:

Raras: Prurito generalizado, fotosensibilidad, anafilaxia, síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Frecuentes: hiponatremia, incremento de peso.

Raras: obesidad, hiperamonemia.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos):

Raras: Síndrome mielodisplásico.

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuentes: Temblor.

Código de verificación #SREF-00030V0EF0E52024011579N82025#

Este certificado puede ser verificado en la dirección electrónica

www.inhrr.gob.ve/fichasfarma/formweb/buscar_medimento.php

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos. Caracas-República Bolivariana de Venezuela, Cód. Postal 1041.

Teléfono: (058-02122191622). Portal Web <http://www.inhrr.gob.ve>. RIF: G-20000101-1

A-PEGC-029/Modelo para Elaborar Certificados (Rev.0/Fecha:31/05/2024)



CCEF-RC-0434-2024

Frecuentes: Trastornos extrapiramidales, estupor, somnolencia, convulsiones, fallo de memoria, dolor de cabeza, nistagmo, mareo (tras la inyección intravenosa, puede aparecer mareo al cabo de unos minutos y por lo general se resuelve espontáneamente en pocos minutos).

Poco frecuentes: Coma, encefalopatía, letargo, parkinsonismo reversible, ataxia, parestesia, agravamiento de las convulsiones: demencia reversible asociada a atrofia cerebral reversible, trastorno cognitivo y diploplía.

Trastornos del oído y laberinto:

Frecuentes: sordera.

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: Náuseas.

Frecuentes: Vómitos, trastorno gingival (principalmente hiperplasia gingival), estomatitis, dolor en la parte superior del abdomen, diarrea aparece frecuentemente en algunos pacientes al comienzo del tratamiento y desaparece normalmente después de unos pocos días, sin interrumpir el tratamiento.

Poco frecuentes: Pancreatitis que puede llegar a ser mortal.

Trastornos hepatobiliares:

Frecuentes: lesión hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: Enfermedades de las uñas y lecho ungüeo, hipersensibilidad, alopecia transitoria y/o relacionada con la dosis.

Poco frecuentes: Angioedema, erupción, trastornos del pelo (como textura anormal, cambios de color, crecimiento anormal del pelo).

Raras: Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, Síndrome DRESS (Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos).

Desconocida: Hiperpigmentación.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Poco frecuentes: Disminución de la densidad ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes en tratamiento prolongado con ácido valproico.

Raros: Lupus eritematoso sistémico, rabdomiólisis.

Trastornos endocrinos:

Poco frecuentes: Síndrome de Secreción Inadecuada de la Hormona Antidiurética (SIADH), hiperandrogenismo (hirsutismo, virilización, acné, alopecia de patrón masculino y/o andrógenos elevados).

Raras: Hipotiroidismo.

Trastornos renales y urinarios:

Frecuentes: Incontinencia urinaria.

Poco frecuentes: Insuficiencia renal.

Raras: Enuresis, nefritis túbulo intersticial, síndrome de Fanconi reversible.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Frecuentes: Dismenorrea.

Poco frecuente: Amenorrea.

Raras: Infertilidad masculina, ovario poliquístico.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Poco frecuentes: Hipotermia, edema periférico no grave.

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.

Exploraciones complementarias:

Raras: Disminución de los factores de coagulación (al menos uno), pruebas de coagulación anómalas (como tiempo de protrombina prolongado, tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado, tiempo de trombina prolongado, INR prolongado), déficit de biotina/déficit de biotinidasa.

Código de verificación #SREF-00030V0EF0E52024011579N82025#

Este certificado puede ser verificado en la dirección electrónica

www.inhrr.gob.ve/fichasfarma/formweb/buscar_medimento.php

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos. Caracas-República Bolivariana de Venezuela, Cód. Postal 1041.

Teléfono: (058-02122191622). Portal Web <http://www.inhrr.gob.ve>. RIF: G-20000101-1

A-PEGC-029/Modelo para Elaborar Certificados (Rev.0/Fecha:31/05/2024)



CCEF-RC-0434-2024

Frecuencia no conocida: Debido a que el valproato se excreta principalmente a través del riñón, parcialmente en forma de cuerpos cetónicos. La prueba de eliminación de cuerpos cetónicos puede dar falsos positivos en pacientes diabéticos.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada al uso del producto al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" a través de la página web: https://inhrr.gob.ve/?page_id=4493".

Interacciones con otros medicamentos:

Los antibióticos carbapenems (como imipenem, meropenem y ertapenem) pueden reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de ácido valproico y comprometer su eficacia terapéutica. Se desconoce el mecanismo.

El felbamato puede disminuir la depuración de ácido valproico y aumentar hasta en un 35% sus concentraciones plasmáticas, dando lugar a la posibilidad de reacciones adversas.

En un estudio *in vitro* se observó que el ácido valproico incrementaba la fracción de warfarina no unida a proteínas en un 32%, lo cual podría, teóricamente, suponer un riesgo aumentado de hemorragias.

El ácido valproico puede aumentar hasta en un 50% las concentraciones plasmáticas de fenobarbital por inhibición de su metabolismo hepático y, en consecuencia, provocar una excesiva depresión del sistema nervioso central (SNC).

El ácido valproico ha sido asociado con disminución de las concentraciones plasmáticas de fenitoína y consecuente reducción de su eficacia terapéutica, así como con aumento en las concentraciones de fenitoína libre y del riesgo de toxicidad.

El ácido acetilsalicílico puede desplazar al ácido valproico de su unión a proteínas y, a la vez, inhibir su metabolismo hepático.

En un estudio con voluntarios sanos el ácido valproico incrementa en un 165% el tiempo de vida media de eliminación de la lamotrigina.

Se ha descrito que el ácido valproico aumenta los niveles séricos del metabolito activo de la carbamazepina hasta de un 45% y, con ello, el riesgo de toxicidad.

La coadministración de ácido valproico y topiramato ha sido asociada con hipotermia y con hiperamonemia acompañada o no de encefalopatía.

El ácido valproico inhibe el metabolismo hepático de la etosuximida e incrementa su tiempo de vida media de eliminación hasta en un 25%.

El ácido valproico desplaza al diazepam de su unión a proteínas, a la vez que inhibe su metabolismo hepático.

La rifampicina puede aumentar hasta en un 40% el aclaramiento del ácido valproico reduciendo así sus niveles plasmáticos y, posiblemente, su eficacia terapéutica.

En pacientes VIH-seropositivos el aclaramiento de zidovudina se redujo en un 38% tras la administración de ácido valproico.

Se han descrito elevaciones discretas de los niveles plasmáticos de antidepresivos tricíclicos (como amitriptilina y nortriptilina) con la administración conjunta de ácido valproico.

El uso concomitante de ácido valproico y clonazepam ha provocado estados de ausencia en pacientes con antecedentes.

El consumo crónico de alcohol podría incrementar el potencial hepatotóxico del ácido valproico.

Su co-administración con otros agentes depresores del SNC, incluido el alcohol, puede provocar una excesiva sedación por efecto aditivo.

Neurolépticos, inhibidores de la MAO, antidepresivos y benzodiacepinas:

Ácido Valproico puede potenciar el efecto de otros psicotrópicos, como neurolépticos, inhibidores de la MAO, antidepresivos y benzodiazepinas; por tanto, se recomienda vigilancia clínica y ajustar la dosificación siempre que proceda.

Litio:

Ácido Valproico no tiene efecto sobre los niveles séricos de litio.

Fenobarbital:

Ácido Valproico incrementa las concentraciones plasmáticas de fenobarbital (a través de la inhibición del catabolismo hepático), con posible aparición de sedación grave, sobre todo en niños. En consecuencia, se recomienda ejercer una vigilancia clínica durante los 15 primeros días del tratamiento de combinación, reducir inmediatamente la dosis de fenobarbital si apareciera sedación, y determinar las concentraciones plasmáticas de fenobarbital siempre que proceda.

Código de verificación #SREF-00030V0EF0E52024011579N82025#

Este certificado puede ser verificado en la dirección electrónica

www.inhrr.gob.ve/fichasfarma/formweb/buscar_medimento.php

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos. Caracas-República Bolivariana de Venezuela, Cód. Postal 1041.

Teléfono: (058-02122191622). Portal Web <http://www.inhrr.gob.ve>. RIF: G-20000101-1

A-PEGC-029/Modelo para Elaborar Certificados (Rev.0/Fecha:31/05/2024)



CCEF-RC-0434-2024

Primidona:

Ácido valproico aumenta las concentraciones plasmáticas de primidona con intensificación de sus efectos adversos (como sedación); estos síntomas desaparecen en el tratamiento a largo plazo. Se recomienda vigilancia clínica, sobre todo al comienzo del tratamiento de combinación, reducir inmediatamente la dosis de primidona si apareciera sedación, y determinar las concentraciones plasmáticas de primidona siempre que proceda.

Fenitoína:

Ácido valproico reduce la concentración plasmática total de fenitoína. Por otra parte, incrementa la forma libre de fenitoína con posibles síntomas de sobredosificación (ácido valproico desplaza a la fenitoína de sus lugares de unión a las proteínas plasmáticas y reduce su catabolismo hepático). Por tanto, se recomienda vigilancia clínica y, cuando se determinen las concentraciones plasmáticas de fenitoína conviene evaluar la forma libre.

Carbamazepina:

Se ha descrito que la administración conjunta de ácido valproico y carbamazepina causa toxicidad clínica, el ácido valproico puede incrementar los niveles de carbamazepina hasta un nivel tóxico a pesar de que el nivel de carbamazepina se mantenga dentro del rango terapéutico. Se recomienda vigilancia clínica sobre todo al comienzo del tratamiento de combinación y ajustar la dosificación cuando proceda.

Lamotrigina:

El ácido valproico reduce el metabolismo de lamotrigina e incrementa la vida media de lamotrigina casi dos veces. Esta interacción puede dar lugar a un incremento de la toxicidad de lamotrigina, en particular rash cutáneo grave. Por lo tanto, se recomienda monitorización clínica y ajustar la dosis (reducir la dosis de lamotrigina) cuando proceda.

Zidovudina:

El ácido valproico puede incrementar la concentración plasmática de zidovudina dando lugar a un aumento de la toxicidad de este fármaco.

Nimodipino:

En pacientes tratados concomitantemente con valproato sódico y nimodipino, la exposición a nimodipino puede incrementarse un 50%. Por lo tanto, la dosis de nimodipino se debe disminuir en caso de hipotensión.

Etosuximida:

El ácido valproico incrementa la concentración de etosuximida en plasma, con el consiguiente riesgo de efectos adversos. Si se combinan ambos medicamentos se recomienda un control de los niveles plasmáticos de etosuximida.

Felbamato:

El ácido valproico puede disminuir hasta un 16% el aclaramiento medio del felbamato.

Olanzapina:

El ácido valproico puede disminuir las concentraciones plasmáticas de la olanzapina.

Rufinamida:

El ácido valproico puede dar lugar a un incremento en los niveles plasmáticos de rufinamida. Este incremento es dependiente de la concentración de ácido valproico. Debe tenerse precaución particularmente en niños ya que este efecto es mayor en esta población.

Propofol:

El ácido valproico puede incrementar los niveles en sangre de propofol. Cuando se administra conjuntamente con valproato, debe considerarse una reducción de propofol.

También se ven afectados el metabolismo y la unión a proteínas plasmáticas de otras sustancias como la codeína.

Efectos de otros medicamentos sobre el ácido valproico:

Antiepilépticos:

Los antiepilépticos con efecto inductor de enzimas (*fenitoína*, *fenobarbital* y *carbamazepina*) reducen las concentraciones séricas de ácido valproico y, por lo tanto, reducen su efecto. El uso concomitante con otros medicamentos inductores puede incrementar el riesgo de toxicidad hepática e hiperamonemia. En caso de tratamiento de combinación las dosis deben ajustarse en función de los niveles plasmáticos obtenidos.

Los niveles de metabolitos de ácido valproico pueden verse incrementados en caso de uso concomitante con fenitoína o fenobarbital. Por lo tanto, los pacientes tratados con estos dos medicamentos deben ser monitorizados cuidadosamente debido a la posible aparición de signos y síntomas de hiperamonemia

Código de verificación #SREF-00030V0EF0E52024011579N82025#

Este certificado puede ser verificado en la dirección electrónica

www.inhrr.gob.ve/fichasfarma/formweb/buscar_medimento.php

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos. Caracas-República Bolivariana de Venezuela, Cód. Postal 1041.

Teléfono: (058-02122191622). Portal Web <http://www.inhrr.gob.ve>. RIF: G-20000101-1

A-PEGC-029/Modelo para Elaborar Certificados (Rev.0/Fecha:31/05/2024)



CCEF-RC-0434-2024

La combinación de felbamato y ácido valproico aumenta las concentraciones séricas de ácido valproico. Por ello deben monitorizarse los niveles de ácido valproico.

Mefloquina:

La mefloquina incrementa el metabolismo del ácido valproico y posee un efecto convulsivo; por tanto, la administración concomitante puede producir convulsiones epilépticas.

Anticoagulantes factor dependiente de la vitamina K:

En caso de uso concomitante de anticoagulantes factor dependiente de la vitamina K se debe realizar una estrecha monitorización del índice de protombina.

Agentes de unión fuerte a proteínas:

En caso de uso concomitante de valproato con agentes de fuerte unión a proteínas (aspirina), se pueden incrementar los niveles séricos de ácido valproico libre.

Cimetidina, fluoxetina o eritromicina:

El uso concomitante con cimetidina, fluoxetina o eritromicina puede incrementar las concentraciones séricas de ácido valproico (como consecuencia de la reducción del metabolismo hepático).

Carbapenems:

La administración de ácido valproico junto con antibióticos del grupo de los carbapenems, disminuye los niveles plasmáticos en un 60-100% en aproximadamente dos días. Debido al rápido comienzo y el grado de disminución, la administración conjunta de agentes carbapenems a pacientes estabilizados con ácido valproico no es aconsejable y debe evitarse.

Rifampicina:

Puede disminuir los niveles en sangre 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 administra conjuntamente con rifampicina.

Inhibidores de la proteasa:

Los inhibidores de la proteasa como lopinavir, ritonavir disminuyen los niveles plasmáticos de valproato cuando se administran concomitantemente.

Colestiramina:

La colestiramina puede llevar a una disminución de los niveles plasmáticos de valproato cuando se administran concomitantemente.

Productos que contienen estrógenos, incluidos los anticonceptivos hormonales que contienen estrógenos:

Los estrógenos son inductores de la UDP-glucuronosil transferasa (UGT) isómeros implicados en la glucuronización del valproato y 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 la eficacia de valproato (ver sección 4.4). Se debe considerar la monitorización de los niveles de valproato.

Sin embargo, el ácido valproico carece de efecto inductor enzimático; en consecuencia, no reduce la eficacia de agentes estrogestagénicos en mujeres que toman anticonceptivos hormonales.

Metamizol:

Metamizol puede disminuir los niveles séricos de valproato cuando se administran conjuntamente, lo que puede dar lugar a una posible disminución de la eficacia clínica del valproato. Los prescriptores deben monitorizar la respuesta clínica (control de convulsiones o control del estado de ánimo) y considerar según proceda, la monitorización de los niveles séricos de valproato.

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,

Quetiapina:

La administración conjunta de valproato y quetiapina puede incrementar el riesgo de neutropenia/leucopenia.

Clozapina:

El tratamiento concomitante con valproato y clozapina puede aumentar el riesgo de neutropenia y miocarditis inducida por clozapina. Si es necesario el uso concomitante de valproato con clozapina, se requiere una cuidadosa monitorización de ambos tratamientos.

Código de verificación #SREF-00030V0EF0E52024011579N82025#

Este certificado puede ser verificado en la dirección electrónica

www.inhrr.gob.ve/fichasfarma/formweb/buscar_medimento.php

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos. Caracas-República Bolivariana de Venezuela, Cód. Postal 1041.

Teléfono: (058-02122191622). Portal Web <http://www.inhrr.gob.ve>. RIF: G-20000101-1

A-PEGC-029/Modelo para Elaborar Certificados (Rev.0/Fecha:31/05/2024)



CCEF-RC-0434-2024

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

Interferencia con pruebas de laboratorio:

Debido a que algunos metabolitos del ácido valproico son cetonas, podrían producirse resultados falsos positivos en la determinación urinaria de cuerpos cetónicos.

El ácido valproico puede alterar los resultados de las pruebas de función tiroidea.

Sobredosis:

Signos y síntomas:

La sobredosis de divalproato sódico (ácido valproico) puede generar confusión, somnolencia, bloqueo cardíaco y coma profundo.

Tratamiento:

En caso de ingestión reciente (menos de 60 minutos) se deben practicar medidas orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal (emesis o lavado gástrico, según la condición del paciente, más carbón activado), seguido por tratamiento sintomático y de soporte, con énfasis en el mantenimiento de un adecuado gasto urinario.

Debido a la elevada concentración sérica de ácido valproico libre (no unido a proteínas) que cabe esperar en una sobredosificación, la hemodiálisis puede resultar efectiva para la remoción del fármaco.

Se ha reportado que la naloxona revierte la depresión central inducida por la sobredosis de ácido valproico; sin embargo, teóricamente podría también revertir el efecto anticonvulsivante. Por lo tanto, en caso de ser necesaria su administración se recomienda precaución si la circunstancia involucra a un paciente epiléptico.

TEXTOS DE ESTUCHES Y ETIQUETAS:

Vía de administración: Oral.

Indicaciones y Posología: A juicio del facultativo.

Advertencias:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Este producto contiene propilenglicol entre sus excipientes, el cual en dosis altas y por tiempo prolongado tiene efectos depresores del sistema nervioso central, aparato cardiovascular y hemolítico.

En el caso de presentar pérdida del apetito, mareos, debilidad general, somnolencia o cualquier otro síntoma, consultar inmediatamente al médico.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que el médico lo indique.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Debe evitarse el uso concomitante de salicilatos en niños menores de 3 años a causa del riesgo de toxicidad hepática.

Con este producto no ingiera bebidas alcohólicas.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

Precauciones:

Este producto puede causar somnolencia, durante su administración debe evitarse trabajos que impliquen coordinación y estados de alerta mental, como manejar vehículos u otro tipo de maquinaria.

Contraindicaciones:

Alergia a los componentes de la fórmula.

Embarazo y lactancia.

RÉGIMEN DE VENTA Y CONDICIÓN DE DISPENSACIÓN: CON PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO: Consérvese a temperaturas inferiores a 30 °C.

Código de verificación #SREF-00030V0EF0E52024011579N82025#

Este certificado puede ser verificado en la dirección electrónica

www.inhrr.gob.ve/fichasfarma/formweb/buscar_medimento.php

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos. Caracas-República Bolivariana de Venezuela, Cód. Postal 1041.

Teléfono: (058-02122191622). Portal Web <http://www.inhrr.gob.ve>. RIF: G-20000101-1

A-PEGC-029/Modelo para Elaborar Certificados (Rev.0/Fecha:31/05/2024)



CCEF-RC-0434-2024

PRIMER SISTEMA ENVASE CIERRE APROBADO PARA LA COMERCIALIZACIÓN:

Envase primario: FRASCO DE TEREFTALATO DE POLIETILENO (PET), COLOR ÁMBAR, TRASLÚCIDO.

Cierre: TAPA DE ROSCA DE ALUMINIO (ALU), CON RECUBRIMIENTO DE LACA EPOXI, COLOR BLANCO, OPACO, CON LINER DE POLIETILENO EXPANDIDO (PE - PEBD ESPUMADO - PE), COLOR BLANCO, OPACO.

Sello de Seguridad: PILFER PROOF DE ALUMINIO (ALU), COLOR BLANCO, OPACO.

Medida Dispensadora: VASO DE POLIPROPILENO (PP), INCOLORO, TRANSPARENTE.

Envase secundario: ESTUCHE DE CARTÓN.

SEGUNDO SISTEMA ENVASE CIERRE APROBADO PARA LA COMERCIALIZACIÓN:

Envase primario: FRASCO DE VIDRIO TIPO III, COLOR ÁMBAR, TRASLÚCIDO.

Cierre: TAPA DE ROSCA DE ALUMINIO (ALU), CON RECUBRIMIENTO DE LACA EPOXI, COLOR BLANCO, OPACO, CON LINER DE POLIETILENO EXPANDIDO (PE - PEBD ESPUMADO - PE), COLOR BLANCO, OPACO.

Sello de Seguridad: PILFER PROOF DE ALUMINIO (ALU), COLOR BLANCO, OPACO.

Medida Dispensadora: VASO DE POLIPROPILENO (PP), INCOLORO, TRANSPARENTE.

Envase secundario: ESTUCHE DE CARTÓN

PERIODO DE VALIDEZ:

Se le asigna al producto un período de validez tentativo de veinticuatro (24) meses, almacenado bajo las condiciones climáticas de Venezuela ($30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $75\% \pm 5\% \text{HR}$), en los sistemas envases cierre descritos.

PRESENTACIONES APROBADAS:

Venta al Público: Contentivo de 60, 80, 100, 120 y 180 mL.

Muestra Médica: Contentivo de 30, 60 y 120 mL.

CONSIDERACIONES ADICIONALES

Igualmente, se le informa que dispone de quince (15) días hábiles, para solicitar a la INSTITUCIÓN, la reconsideración de las exigencias señaladas ANTERIORMENTE. Transcurrido dicho lapso queda usted en la obligación de cumplir con las condiciones de uso bajo las cuales fue aprobado el producto.

El incumplimiento de alguna de las condiciones de comercialización será sancionado con la CANCELACIÓN del Registro Sanitario del producto.

Fecha de emisión: 24 de febrero de 2025

DRA. ESPERANZA BRICEÑO

Presidenta del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"
Según Decreto N° 4.687 de fecha 12 de mayo de 2022
Publicado en la Gaceta Oficial N° 42.375



230/303

Código de verificación #SREF-00030V0EF0E52024011579N82025#
Este certificado puede ser verificado en la dirección electrónica
www.inhrr.gob.ve/fichasfarma/formweb/buscar_medimento.php

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos. Caracas-República Bolivariana de Venezuela, Cód. Postal 1041.
Teléfono: (058-02122191622). Portal Web <http://www.inhrr.gob.ve>. RIF: G-20000101-1

A-PEGC-029/Modelo para Elaborar Certificados (Rev.0/Fecha:31/05/2024)

Página 10 de 10