

glucuroconjugación y la betaoxidación.

No acelera su propia degradación, ni la de otras sustancias tales como los estroprogestágenos, ni las antivitaminas K. La fijación proteica, esencialmente a la albúmina, es dosis-dependiente y saturable. Para concentraciones plamáticas totales de 60 a 100 mg/l de Ácido Valproico, la fracción libre es en general del 6 al 15 %. En la insuficiencia renal, la proporción de fracción libre tiende a aumentar.

La eliminación de la fracción libre es esencialmente renal, siendo en parte bajo forma inalterada (valproato libre y conjugado), y en parte, en forma de metabolitos.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

El Ácido Valproico es administrado vía oral. El Ácido Valproico está indicado como monoterapia y terapia adjunta en crisis parciales complejas en adultos y pacientes pediátricos desde los 10 años de edad, y en crisis de ausencia simples y complejas. Como la dosificación de Ácido Valproico se titula en forma ascendente, los niveles sanguíneos de fenobarbital, carbamacepina, y/o fenitoína se pueden ver afectados (ver PRECAUCIONES -Interacciones medicamentosas).

Crisis parciales complejas: Para adultos o niños de 10 años o mayores.

Monoterapia: Proval no ha sido estudiado sistemáticamente como terapia inicial. Los pacientes deben iniciar la terapia con una dosis de 10 a 15 mg/kg/día. La dosis debe aumentarse en 5 a 10 mg/kg/semana para alcanzar una respuesta clínica óptima. Ordinariamente, la respuesta clínica óptima es alcanzada con dosis diarias menores a 60 mg/kg/día. Si no se ha alcanzado una respuesta clínica satisfactoria, los niveles plasmáticos deben ser medidos para determinar si se encuentran dentro del rango terapéutico usualmente aceptado (50 a 100 µg/ml). No se pueden realizar ninguna recomendación en relación a la seguridad del uso de valproato a dosis mayores de 60 mg/kg/día. La probabilidad de trombocitopenia aumenta significativamente a concentraciones totales de valproato en sangre mayores a 110 µg/ml en mujeres y 135 µg/ml en hombres. El beneficio de un control mejorado de crisis por un aumento en la dosis, debe ser evaluado contra la posibilidad de una mayor incidencia de reacciones adversas.

La dosis concomitante de droga antiepiléptica (AED) puede ser generalmente reducida aproximadamente en 25% cada dos semanas. Esta reducción puede comenzar con la iniciación del tratamiento con **Proval**, o retrasada 1 o 2 semanas si se teme que puedan manifestarse crisis con tal reducción. La velocidad y duración de la discontinuación del AED concomitante puede ser altamente variable, y los pacientes deben ser monitoreados de cerca durante este período ante un aumento de las frecuencias de las crisis.

Terapia adjunta: Proval puede ser agregado al régimen del paciente a una dosis de 10 a 15 mg/kg/día. La dosis puede aumentarse en 5 a 10 mg/kg/semana para alcanzar una respuesta clínica óptima. Ordinariamente, la respuesta clínica óptima es alcanzada con dosis diarias menores a 60 mg/kg/día. Si no se ha alcanzado una respuesta clínica satisfactoria, los niveles plasmáticos deben ser medidos para determinar si se encuentran dentro del rango terapéutico usualmente aceptado (50 a 100 µg/ml). No se puede realizar ninguna recomendación en relación a la seguridad del uso de valproato a dosis mayores de 60 mg/kg/día. Si la dosis total diaria supera los 250 mg debe ser administado en dosis separadas.

En un ensayo de terapia adjunta para crisis parciales complejas en el cual los pacientes recibían carbamacepina o fenitoína junto con comprimidos de Ácido Valproico, no fue necesario ajustar la dosis de carbamacepina o fenitoína (ver ENSAYOS CLÍNICOS). De todas maneras, dado que el valproato puede interactuar con estos u otros AEDs concomitantemente administrados así como otras drogas (ver Interacciones medicamentosas), se recomiendan determinaciones periódicas de concentraciones plasmáticas de AEDs concomitantes durante el comienzo de la terapia (ver PRECAUCIONES -Interacciones medicamentosas).

Crisis simples y complejas de ausencia: La dosis inicial recomendada es de 15 mg/kg/día, incrementando en intervalos de una semana en 5 a 10 mg/kg/día hasta que se logre un control de las crisis o que los efectos adversos impidan mayores incrementos. La dosis máxima recomendada es de 60 mg/kg/día. Si la dosis total diaria supera los 250 mg debe ser administrado en dosis separadas.

No se ha establecido una buena correlación entre dosis diaria, niveles séricos y efecto terapéutico. Sin embargo, se considera que los niveles séricos de valproato terapéutico para la mayoría de los pacientes con crisis de ausencia, entran dentro del rango de 50 a 100 µg/ml. Algunos pacientes pueden ser controlados con niveles séricos menores o mayores que este rango (ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Como la dosificación de Ácido Valproico se titula en forma ascendente, los niveles sanguíneos de fenobarbital y/o fenitoína pueden estar afectados (ver PRECAUCIONES).

Las drogas antiepilépticas no deben ser interrumpidas abruptamente en pacientes a los cuales se le administra la droga para prevenir crisis mayores, debido a la alta probabilidad de una precipitación en el estado epiléptico acompañada por hipoxia y amenaza de muerte.

La siguiente tabla es una guía para la dosis diaria inicial:

Guía para la dosis de Ácido Valproico (15mg/kg/día)				
Peso (kg)	Dosis diaria total (mg)	5 ml de jarabe		
		Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3
10-24,9	250	0	0	1
25-39,9	500	1	0	1
40-59,9	750	1	1	1
60-74,9	1000	1	1	2
75-89,9	1250	2	1	2

Posología en ancianos: Debido al descenso en el clearance de valproato y la posibilidad de una gran sensibilidad a la somnolencia en ancianos, la dosis inicial debe ser reducida en este tipo de pacientes. La dosis debe ser aumentada más lentamente y con un monitoreo regular de fluidos y absorción nutricional, deshidratación, somnolencia, y otros racciones adversas. Se debe considerar una reducción de la dosis o discontinuación del uso de valproato en pacientes con una disminución en la absorción de comida o fluidos y en pacientes con somnolencia excesiva. La dosis terapética final debe ser alcanzada sobre la base tanto de tolerancia como de la respuesta clínica (ver ADVERTENCIAS).

Reacciones adversas relacionadas con la dosis: La frecuencia de efectos adversos (enzimas hepáticas particularmente altas y trombocitopenia) puede estar relacionada a la dosis. La probabilidad de trombocitopenia parece incrementar significativamente a concentraciones totales de valproato ≥110 µg/ml (en mujeres) o 135 µg/ml (en hombres) (ver PRECAUCIONES).

El beneficio de una mejoría en los efectos terapéuticos utilizando dosis más altas, debe ser evaluado contra la posibilidad de una mayor incidencia de reacciones adversas.

Irritación gastrointestinal: Aquellos pacientes que experimenten irritación G.I, pueden ser

beneficiados con la administración de la droga con la comida, o aumentando lentamente la dosis desde el nivel inicial más bajo.

Instrucciones para su uso: Proval se debe administrar preferentemente durante o después de las comidas, acompañado con medio vaso de agua o de leche, pero no bebidas alcohólicas.

Proval se acompaña de un vaso dosificador.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los componentes de la Especialidad Medicinal. Hepatitis aguda y crónica.

Antecedentes familiares de hepatitis severa, especialmente medicamentosa.

Insuficiencia hepática severa y trastornos graves de la coagulación.

Trastornos del metabolismo de aminoácidos ramificados y del ciclo de la urea.

PROVAL NO SERÁ ADMINISTRADO A PACIENTES CON ENFERMEDAD O DISFUNCIÓN HEPÁTICASIGNIFICATIVA.

ADVERTENCIAS:

Hepatotoxicidad: Ha ocurrido insuficiencia hepática fatal en pacientes que reciben Ácido Valproico. Estos incidentes han ocurrido habitualmente durante los primeros seis meses de tratamiento. La hepatotoxicidad sería o fatal puede estar precedida por síntomas inespecíficos tales como malestar, debilidad, letargia, edema facial, anorexia y vómitos. En pacientes con epilepsia también puede ocurrir una pérdida de control de la crisis. Los pacientes serán monitoreados estrechamente por la aparición de estos síntomas. Antes del tratamiento deberán realizarse tests de la función hepática y luego a intervalos frecuentes, especialmente, durante los primeros seis meses. Sin embargo, los médicos no deberán confiar totalmente en la bioquímica sérica dado que estos tests pueden no ser anormales en todas las circunstancias pero también considerarán los resultados de una cuidadosa historia clínica y examen físico. Se deberá observar precaución cuando se administre Ácido Valproico a pacientes con una historia previa de enfermedad hepática. Los pacientes tratados con múltiples anticonvulsivantes y los niños: aquellos con trastornos congénitos, metabólicos, aquellos con trastomos convulsivos severos acompañados por retardo mental, y aquellos con enfermedad orgánica cerebral pueden ser de particular riesgo. La experiencia ha indicado que los niños menores de 2 años se encuentran en un riesgo considerablemente aumentado de desarrollar hepatotoxicidad fatal y aquellos con las condiciones antes mencionadas. Cuando el Ácido Valproico sea utilizado en este grupo de pacientes, deberá ser utilizado con extrema precaución y como único agente. Los beneficios del control de las crisis deberán ser evaluados contra los riesgos. Por encima de esta población, la experiencia en epilepsia indicó que la incidencia en hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

La droga deberá ser discontinuada inmediatamente en presencia de disfunción hepática significativa, sospechada o aparente.

En algunos casos la disfunción hepática progresó a pesar de la discontinuación de la droga.

La frecuencia de efectos adversos (particularmente enzimas hepáticas elevadas) puede ser dosis-dependiente. El beneficio terapéutico que puede acompañar a las mayores dosis, deberá por lo tanto ser evaluado contra la posibilidad de una mayor incidencia de efectos adversos.

Pancreatitis: Se han reportado casos fatales de pancreatitis tanto en niños como en adultos que recibían valproato. Algunos de los casos fueron descriptos como hemorrágicos con una rápida progresión desde síntomas iniciales a la muerte. Algunos casos han ocurrido poco después del uso inicial o después de varios años de uso. El índice basado en los casos reportados, excede el esperado en la población general y han habido casos en los que la pancreatitis fue recurrente después de la readministración de valproato. El dolor abdominal, náuseas, vómitos, y/o anorexia pueden ser síntomas de pancreatitis que requieren una frecuente evaluación médica. Si se diagnostica pancreatitis, el uso de valproato debe ser discontinuado. Se debe iniciar un tratamiento alternativo para la condición médica subyacente como se indique clínicamente.

Somnolencia en ancianos: En un ensayo multicentro a doble-ciego de valproato en pacientes ancianos con demencia (edad promedio = 83 años), las dosis fueron incrementadas en 125 mg/día a una dosis de 20 mg/kg/día. Una proporción significativamente más alta de pacientes a los que se le administraba valproato mostraron somnolencia comparados con aquellos que recibieron plabebo, y a pesar de que no sea estadísticamente significativo, hubo una proporción más alta de pacientes con deshidratación. Discontinuaciones por somnolencia fueron también significativamente más altas que con placebo. En algunos pacientes con somnolencia (aproximadamente la mitad), se registró una reducción en la absorción nutricional y pérdida de peso. Existe una tendencia de los pacientes que experimentaron estos eventos a tener una concentración de albúmina menor a la línea de base, menor clearance de valproato, y un BUN más alto. En pacientes ancianos, la dosis debe ser incrementada más lentamente y con un monitoreo regular de absorción nutricional y de fluidos, deshidratación, somnolencia, y otras recciones adversas. Se debe considerar una reducción de la dosis o discontinuación del uso de valproato en pacientes con una disminución en la absorción de comida o de fluidos y en pacientes con somnolencia excesiva (ver POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Uso en embarazo: De acuerdo a informes publicados y no publicados, el Ácido Valproico puede provocar efectos teratogénicos tales como defectos del tubo neural (espina bifida) en la descendencia de mujeres que reciben la droga durante el embarazo.

Existen múltiples informes en la literatura clínica que indican que el uso de las drogas antiepilépticas durante el embarazo resultan en una incidencia aumentada de defectos congénitos en la descendencia aunque los datos son más extensos con el uso de trimetadiona, parametadiona, fenitoina y fenobarbital, los informes indican una posible asociación similar con el uso de otras drogas antiepilépticas. Por lo tanto, las drogas antiepilépticas serán administradas a mujeres con posibilidades de embarazo sólo si está claramente demostrado que son esenciales en el manejo de sus convulsiones.

La incidencia de defectos del tubo neural en el feto puede estar aumentada en madres que reciben valproato durante el primer trimestre del embarazo. Los centros para control de enfermedades han estimado que el riesgo de tener hijos con espina bifida en mujeres expuestas a Ácido Valproico es de aproximadamente el 1 al 2 %.

Se han informado otras anomalías congénitas (por ejemplo: defectos craneofaciales, malformaciones cardiovasculares y anomalías comprendiendo varios sistemas corporales), compatibles e incompatibles con la vida. No hay datos disponibles suficientes para determinar la incidencia de estas anomalías congénitas.

La mayor incidencia de anomalías congénitas en mujeres tratadas con drogas antiepilépticas con trastomos convulsivos no pueden ser considerados como una relación causa-efecto.

Existen problemas metodológicos intrínsecos para obtener datos adecuados sobre la teratogenicidad de una droga en seres humanos; factores genéticos o la condición epiléptica por si misma pueden ser más importantes que el tratamiento con la droga para contribuir a anomalías congénitas.

Los pacientes que reciben valproato pueden desarrollar anomalías de la coagulación. Si el valproato es usado durante el embarazo, los parámetros de coagulación deberán ser monitoreados

cuidadosamente.

Estudios en animales han demostrado que el valproato induce teratogenicidad. Estudios en ratas y mujeres (humanos) demostraron el pasaje de la droga a la placenta. Dosis mayores de 65 mg/kg/día administradas a ratones y ratas preñadas produjeron anomalídadess del esqueleto en la descendencia, primariamente comprometidas las costillas y vértebras; dosis mayores de 150 mg/kg/día administradas a conejos preñados produjeron en la descendencia resorción fetal y primariamente, anomalídadess del tejido blando. En ratas se observó que una dosis relacionada, retardó el comienzo del alumbramiento. El crecimiento postnatal y la sobrevivida de la progenie fue afectado adversamente, particularmente cuando la droga se suministró en el transcurso de toda la gestación y en la primera parte del período de lactación.

Las drogas antiepilépticas no deberán ser discontinuadas en pacientes en los que la droga es administrada para prevenir crisis mayores, debido a la fuerte posibilidad de precipitar un estado epiléptico con la correspondiente hipoxia y riesgo para la vida. En casos individuales, donde la severidad y frecuencia del trastomo convulsivo sean tales que el retiro de la medicación no posee un riesgo serio para el paciente, podrá considerarse la discontinuación antes de o durante el embarazo, aunque no puede ser dicho con ninguna seguridad que aún crisis menores no posean algún peligro para el desarrollo embriofetal.

El médico tratante deberá evaluar estas consideraciones al tratar o aconsejar a mujeres epilépticas en edad fértil.

Si esta droga es utilizada durante el embarazo o si el paciente se embaraza mientras toma la droga, la misma deberá ser advertida del peligro potencial para el feto. Los tests para detectar defectos del tubo neural y otros, utilizando procedimientos corrientemente aceptados, deberán ser considerados como parte del cuidado de rutina prenatal en mujeres en edad fértil que reciban valproato.

PRECAUCIONES:

Disfunción hepática: Ver CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS.

Pancreatitis: Ver ADVERTENCIAS.

Generales: Debido a informes de trombocitopenia, inhibición de la fase secundaria de la agregación plaquetaria y parámetros anormales de la coagulación (por ejemplo: fibrinógeno bajo) se recomienda realizar recuento de plaquetas y test de coagulación antes de iniciar la terapia y a intervalos periódicos. Se recomienda que los pacientes que reciben Ácido Valproico sean monitoreados para recuento plaquetario y parámetros de la coagulación antes de una cirugía programada. La evidencia de hemorragia, equimosis o un trastorno de hemostasia / coagulación es una indicación para reducir la dosis de Ácido Valproico o abandonar la terapia.

Se han informado hiperamonemia con ó sin letargia ó coma y puede estar presente en ausencia de tests anormales de función hepática. Las elevaciones asintomáticas de amonio son más comunes que las elevaciones sintomáticas, y cuando se presentan, requieren un monitoreo más frecuente. Si ocurrieran síntomas clínicamente significativos, el tratamiento con Ácido Valproico será modificado o discontinuado.

Dado que el Ácido Valproico puede interactuar con drogas administradas concomitantemente, las cuales son capaces de inducción enzimática, se recomiendan mediciones periódicas de la concentración plasmática de valproato y drogas concomitantes durante el curso temprano del tratamiento (ver Interacciones medicamentosas).

El Ácido Valproico es eliminado parcialmente en la orina como un metabolito cetónico, el cual puede llevar a falsas interpretaciones en los tests de cetonas urinarias. Han habido informes de función tiroidea alterada asociada con el valproato. El significado clínico de esto se desconoce.

Información para el paciente: Los pacientes deben ser advertidos que el dolor abdominal, náuseas, vómitos, y/o anorexia pueden ser síntomas de pancreatitis y por lo tanto, requieren una anuente evaluación médica.

Debido a que el Ácido Valproico puede producir depresión del SNC, especialmente cuando se combine con otros depresores del SNC (por ejemplo: alcohol), los pacientes deberán ser advertidos de no realizar actividades peligrosas tales como manejar automóviles u operar maquinaria peligrosa hasta que sepan que la droga no les provoca somnolencia.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

Efectos de las drogas co-administradas en el clearance de valproato:

Las drogas que afectan el nivel de expresión de enzimas hepáticas, particularmente aquellas que elevan los niveles de glucuronosiltransferasas, pueden incrementar el clearance de valproato. Por ejemplo la fenitoína, carbamacepina y fenobarbital (o primidona) pueden duplicar el clearance de valproato. Por lo tanto, los pacientes con monoterapia generalmente tendrán vidas medias más largas y mayores concentraciones que aquellos que reciban politerapia con drogas antiepilépticas. En contraposición, las drogas que inhiben las isoenzimas citocromo P450, por ejemplo antidepresivos, pueden tener menor efecto en el clearance de valproato debido a que la oxidación mediada por citocromo P450 microsomal es una vía metabólica secundaria relativamente menor comparada con la glucuronización y beta-oxidación.

Debido a estos cambios en el clearance de valproato, se debe incrementar el monitoreo de concentraciones de valproato y drogas concomitantes siempre que se comience o discontínúe el uso de drogas que induzcan enzimas.

La siguiente lista provee información acerca del potencial de influencia de varias de las drogas comúnmente recetadas en la farmacocinética del valproato.

Drogas para las cuales se observó una interacción potencialmente importante:

Aspirina: se observó una disminución en la fijación de las proteínas y una inhibición en el metabolismo del valproato. Se debe tener cuidado si el valproato y la aspirina son administrados concomitantemente.

Felbamato: se debe disminuir la dosis de valproato cuando se inicie la terapia con felbamato, ya que éste aumenta la concentración media de valproato.

Rifampicina: se obeservó un aumento en el clearance oral de valproato. Se debe hacer un ajuste en la dosis de valproato cuando es administrado concomitantemente con rifampicina.

Drogas para las cuales no se observó interacción o se observó una interacción clínicamente insignificante:

Anticídicos: los estudios no revelaron ningún efecto en el alcance de absorción de valproato.

Ctiopromaxina: se observó un pequeño incremento en los niveles plasmáticos de valproato.

Haloperidol: los estudios no revelaron cambios significativos en los niveles de valproato en el plasma.

Cimetidina y Ranitidina: la cimetidina y ranitidina no afectan el clearance de valproato.

Efectos del Valproato en otras drogas:

El valproato es un débil inhibidor de algunas isoenzimas P450, epoxidhrasas y glucuroniltransferasas.

La siguiente lista provee información acerca del potencial de influencia de la administración

concomitante de valproato en la farmacocinética o farmacodinámica de varias de las drogas comúnmente recetadas. La lista no es exhaustiva debido a que continuamente se informan nuevas interacciones.

Drogas para las cuales se observó una interacción potencialmente importante:
Amitriptilina/ Nortriptilina: descenso del clearance en plasma de amitriptilina y del clearance neto de nortriptilina. El uso concurrente de valproato y amitriptilina ha sido con poca frecuencia asociado con toxicidad. Se debe considerar monitoreo de los niveles de amitriptilina para pacientes que tomen valproato concomitantemente con amitriptilina. Se deberá disminuir la dosis de amitriptilina/nortriptilina en presencia de valproato.

Carbamacepina/Carbamacepina-10,11-epóxido: los niveles séricos de carbamacepina (CBZ) disminuyeron, mientras que los de carbamacepina-10,11-epóxido (CBZ-E) aumentaron con la co-administración de valproato.

Clonazepam: el uso concomitante de Ácido Valproico y clonazepam puede inducir a estados de ausencia en pacientes con antecedentes de desórdenes de ausencia.

Diazepam: el valproato desplaza al diazepam de sus sitios de fijación de albúmina en el plasma e inhibe su metabolismo. La vida media de eliminación de diazepam permaneció constante tras la adición de valproato.

Etosuximida: el valproato inhibe el metabolismo de la etosuximida. Los pacientes que reciban valproato y etusuximida, especialmente combinados con otros anticonvulsivantes, deben ser monitoreados por alteraciones en las concentraciones séricas de ambas drogas.

Lamotrigina: el valproato produce un aumento en la vida media de eliminación de la lamotrigina. La dosis de lamotrigina debe ser reducida cuando se la co-administra con valproato.

Fenobarbital: el valproato inhibe el metabolismo del fenobarbital. Existe evidencia que el valproato puede producir un incremento en las concentraciones séricas de fenobarbital producido por la insuficiencia del clearance renal. Este fenómeno puede causar una depresión severa del SNC, con o sin elevaciones significativas de las concentraciones séricas de valproato o barbiturato. Todos los pacientes que reciban una terapia concomitante con barbiturato deben ser monitoreados atentamente para descartar toxicidad neurológica. De ser posible, se deben obtener las concentraciones séricas de barbiturato y si se lo considera apropiado, disminuir la dosis del mismo.
Primidona: es metabolizada a barbiturato y por lo tanto, puede estar involucrada en una interacción similar con valproato.

Fenitoína: el valproato desplaza a la fenitoína de sus sitios de fijación de albúmina en el plasma e inhibe su metabolismo hepático. En pacientes con epilepsia, han habido informes de crisis convulsivas importantes con la combinación de valproato y fenitoína. De todos modos, se han informado aumentos de la concentración plasmática total de fenitoína; así como también, una caída inicial con subsecuentes aumentos en las concentraciones totales de fenitoína. Adicionalmente, se ha reportado disminución de las concentraciones séricas totales de fenitoína con un aumento de las concentraciones libres de fenitoína versus las unidas a la proteína. Se debe ajustar la dosis de fenitoína de acuerdo a la situación clínica.

Tolbutamida: se sabe, a partir de experimentos in vitro, que la fracción no fijada de tolbutamida aumentó cuando se la agregó a muestras de plasma sacadas de pacientes tratados con valproato. La relevancia clínica de este desplazamiento se desconoce.

Warfarina: el valproato aumenta la fracción no fijada de warfarina. La relevancia terapéutica es desconocida; de todas maneras, se deben monitorear tests de coagulación si la terapia con Ácido Valproico es instituida en pacientes que reciben anticoagulantes.

Zidovudina: en estudios realizados sobre pacientes seropositivos para HIV, el clearance de zidovudina disminuyó tras la administración de valproato; la vida media de la zidovudina no se vió afectada.

Drogas para las cuales no se observó interacción o se observó una interacción clínicamente insignificante:

Acetaminofeno: el valproato no tuvo ningún efecto en ninguno de los parámetros farmacocinéticos del acetaminofeno cuando fue concurrentemente administrado en pacientes epilépticos.

Clozapina: en pacientes psicóticos, no se observó ninguna interacción cuando el valproato fue co-administrado con clozapina.

Litio: la co-administración de valproato y carbonato de litio no tuvo ningún efecto en la cinética del litio.

Lorazepam: la administración concomitante de valproato y lorazepam produjo un pequeño descenso en el clearance plasmático de lorazepam.

Anticonceptivos orales: no se conoce ninguna interacción farmacocinética. Existe evidencia sobre la asociación entre el uso de ciertos antiepilépticos y la falta de efectos de los anticonceptivos orales. Una explicación para esta interacción es que los antiepilépticos enzimo-inductores efectivamente bajan las concentraciones plasmáticas de las hormonas esteroides relevantes, resultando en una ovulación sin alteraciones. Sin embargo, otros mecanismos no relacionados a la inducción enzimática, pueden contribuir a la falta de efecto del anticonceptivo oral. La información clínica acerca de la interacción del valproato con anticonceptivos orales es mínima, ya que el valproato no es inductor significativo de la enzima y no se espera que produzca una disminución de las concentraciones de las hormonas esteroides.

Carcinogénesis: El Ácido Valproico fue administrado a ratas Spreague Dawley y a ratones a dosis de 80 y 170 mg/kg/día. Se observaron en ambas especies una variedad de neoplasias. Los principales hallazgos fueron estadísticamente significativos acrecentados por la incidencia de fibrosarcomas subcutáneos en ratas macho que recibieron altas dosis de Ácido Valproico y una tendencia estadísticamente significativa relacionada con la dosis de adenomas benignos pulmonares en ratones macho que recibieron Ácido Valproico. La importancia de estos hallazgos para el hombre es desconocida.

Mutagénesis: El valproato no demostró potencial mutagénico en un ensayo bacterial *in vitro* (prueba de Ames), no produjo efectos letales dominantes en ratones y no incrementó la frecuencia de aberración cromosomática en un estudio citogénico *in vivo* en ratas. Se ha informado de frecuencias altas en el intercambio de cromatíes hermanas (SCE) en un estudio de niños con epilepsia a los que se les administra valproato, pero esta asociación no se observó en otro estudio conducido en adultos.

Existe cierta evidencia que altas frecuencias de SCE pueden estar asociadas a la epilepsia. La importancia biológica de un incremento de la frecuencia de SCE se desconoce.

Fertilidad: Estudios de toxicidad crónica en ratas jóvenes y adultas y en perros demostraron espermatogénesis reducida y atrofia testicular a dosis mayores de 200 mg/kg/día en ratas y a dosis mayores de 90 mg/kg/día en perros. Estudios de fertilidad del segmento I han demostrado que dosis mayores de 350 mg/kg/día durante 60 días no tuvieron efecto en la fertilidad. El efecto del valproato sobre el desarrollo testicular y sobre la producción espermatíca en seres humanos se desconoce.
Embarazo: Embarazo categoría "D". Ver ADVERTENCIAS.