HF 1089R02 PANTONE NEGRO C – FRENTE

• Si una mujer planea un embarazo o queda embarazada, la terapia con Valproato debe ser detenida.
• En las mujeres que planean quedar embarazadas deben hacerse todos los esfuerzos para cambiar al tratamiento con otras opciones de tratamiento, si es posible.
Si una mujer planea un embarazo Para la indicación de epilepsia, si una mujer planea quedar embarazada, un especialista (preferiblemente con experiencia en el tratamiento de la epilepsia), debe volver a evaluar el Tratamiento con Divalproato de sodio/Valproato/Ácido Valproico y considerar opciones de tratamiento alternativas. Se debe hacer todo lo posible para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción, a menos que la salud de la mujer embarazada y el(los) niño(s) por nacer dependan de la terapia. Si el cuidado no es posible, la mujer debe recibir más asesoramiento sobre los riesgos del Divalproato de sodio/Valproato/Ácido Valproico para los embriones para apoyar su toma de decisiones informada con respecto a los riesgos de la medicación.
Mujeres embarazadas: Divalproato de sodio/Valproato/Ácido Valproico como tratamiento para la manía y profilaxis de las crisis de migraña están contraindicadas para su uso durante el embarazo. Divalproato de sodio/Valproato/Ácido Valproico como tratamiento para la epilepsia están contraindicadas en el embarazo a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado (Ver secciones de Contraindicaciones y Advertencias). Si una mujer está tomando Divalproato de sodio/Valproato/Ácido Valproico, si una mujer que usa Divalproato de sodio/Valproato/Ácido Valproico queda embarazada, debe ser derivada inmediatamente a un especialista (preferentemente para considerar opciones de tratamiento alternativas, si es posible, para la epilepsia durante el embarazo). Si no se considera una opción adecuada, puede continuar un trabajo particular de muerte para la madre y el niño(s) por nacer, si es posible.
Si, a pesar de los riesgos conocidos de Divalproato de sodio/Valproato/Ácido Valproico en el embarazo y después de una cuidadosa consideración del tratamiento alternativo preferiblemente por el especialista, en circunstancias excepcionales una mujer embarazada debe recibir Divalproato de sodio/Valproato/Ácido Valproico para la epilepsia, se recomienda que:
• Que la dosis efectiva más baja y divida la dosis diaria de Divalproato de sodio/Valproato/Ácido Valproico en varias dosis pequeñas para tomar durante todo el día. El uso de una formulación de liberación prolongada puede ser preferible para evitar fluctuaciones en el nivel de fármaco en la sangre.
• Suplementos Ellase secretor de Paradoja y Forma de Ácido folico.
Todas las pacientes con Divalproato de sodio/Valproato/Ácido Valproico equematas al embrazo deben consultar una monitorización prenatal especializada para detectar y tratarlo posible aparición de defectos en el tubo neural u otras malformaciones.
Otros Alopecia 6 3
Se han comunicado trastornos del crecimiento, depresión, psicosis, episodios hipercinéticos, hiperactividad, disminución, hostilidad, agitación, alteración en la atención, comportamiento anormal, trastornos en el aprendizaje y deterioro del comportamiento.
Musculoesquelético Disfibrinogenemia Se ha notificado informes de disminución de la masa ósea, potencialmente derivado en osteoporosis y osteopenia, durante el tratamiento prolongado con anticonvulsivantes. Incidencia desconocida Osteopenia, osteoporosis y fractura en pacientes tratados con terapia a largo plazo. Ejemplo de fármacos que ejercen la epilepsia que se encuentran en tratamiento crónico con Valproato.
Hematológicos Trombocitopenia e inhibición de la fase secundaria de la agregación plaquetaria relegado *in vivo* alteración del tiempo de sangrado, petequias, equimosis, formación de hematomas, epistaxis y hemorragia (Ver Precauciones - Generales e Interacciones Medicamentosas). Se han observado casos de trombocitosis relativa, anemia, leucopenia, anemia macrocítica y macrocitosis. Se recomienda un recuento de plaquetas, un deterioro de frágiles, sumado a la medula ósea, parcheptoria, anemia aplástica, agranulocitosis y pancitopenia intermitente aguda.
Se debe ser cuidadoso observar estrictamente el tiempo de las transaminasas (por ejemplo TGO y TGP) y de la LDH, las que pueden ser dosis-dependientes. Ellase secretor de Paradoja y Forma de Ácido folico Ellase secretor de la bilirrubina sérica y alteraciones en otras pruebas de la función hepática. Estos resultados pueden ser reflejo de hepatotoxicidad potencial. Ver Advertencias y Precauciones.
Endocrinos Menstruación irregular, amenorrea secundaria, hipertrofia mamaria, galactorrea y tumefacción de mamas en varones. Se ha notificado hiperandrogenismo en mujeres que presentan síndrome de ovarios poliquísticos y en casos de hombreros y hemorragias espontáneas.
Se ha producido un aumento de peso a lo largo del tratamiento.
Se ha producido hiperglicemia en pacientes con coma hiperosmolar en mujeres en edad fértil, sólo debe tomarse con suficiente información, después de una adecuada entrevista de la paciente con su médico tratante sobre los aspectos relevantes del embarazo y una evaluación de los riesgos y beneficios que los beneficios superen el riesgo de malformaciones en el feto.
Un número reducido de personas que estuvieron en tratamiento con anticoagulantes como Acido folico Ellase secretor de Paradoja y Forma de Ácido folico o sustitutos, se han producido hemorragias graves, en algunos casos letales, o sustitos. Si un cualquier momento tiene estos problemas, contacte inmediatamente con su médico.
Uso de otras medicamentos Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier medicamento, incluso los adquiridos sin receta médica, homeopáticos, plantas medicinales y productos naturales con o sabal ya que puede ser necesario interrumpir el tratamiento o ajustar la dosis.
Interacciones Ellase secretor de Paradoja y Forma de Ácido folico
Medicamentos que afectan al efecto del DEPAKENE o viceversa. Entre estos medicamentos se incluyen: Neuroléptico (medicamentos utilizados para trabar trastornos psicóticos).
Ellase secretor de Paradoja y Forma de Ácido folico
Benzodiazepinas (medicamentos utilizados para dormir o para trabar la ansiedad).
Otros medicamentos utilizados para el tratamiento de la epilepsia, incluyendo Fenobarbital, Fenitoina, Primidona, Lamotrigina (ver Ellase secretor de Paradoja y Forma de Ácido folico). Ellase secretor de Paradoja y Forma de Ácido folico
Carbapenemes Lamotrigina y Ácido folico(ver Ellase secretor de Paradoja y Forma de Ácido folico).
Ellase secretor de Paradoja y Forma de Ácido folico (ver Ellase secretor de Paradoja y Ellase secretor de Paradoja y Forma de Ácido folico).
Ellase secretor de Paradoja y Forma de Ácido folico
Ellase secretor de Paradoja y Forma de Ácido folico
Ellase secretor de Paradoja y Forma de Ácido folico

HF 1089R02 PAINTONE NEGRO G – DORSO

entre las formulaciones de bipiridyl no son importantes desde el punto de vista clínico. La coadministración de productos orales conteniendo bipiridyl con sal conteniendo y/ o reemplazo entre las distintas formulaciones de bipiridyl no afectan la cinética de la paraquat. Los resultados de estudios en animales con otros productos químicos agrícolas (por Fisiología - Farmacología - Metabolismo). Sin embargo, cualquier variación en la posología o el agregado o interrupción de medicaciones concomitantes normalmente deberían ser acompañadas por un estricto monitoreo del estado clínico y de las concentraciones plasmáticas de bipiridyl.

Distribución Unión a las proteínas: La unión del bipiridyl a las proteínas plasmáticas depende de la concentración del bipiridyl y de la concentración de proteínas. Es del 5% a 1 µg/ml y del 1% a 10 µg/ml. *Vd:* La unión del bipiridyl a las proteínas se reduce en los ancianos, en pacientes con hepatopatías crónicas, pacientes con insuficiencia renal y en presencia de otras drogas (por ejemplo Aspirina).

Metabolismo: El bipiridyl no se metaboliza en el hombre. Interacciones Medicamentosas (por ejemplo Fenitoina, Carbamazepina, Warfarina y Salicylates) (Ver Interacciones Medicamentosas).

Distribución en el SNC: Las concentraciones de bipiridyl en el líquido cefalorraquídeo se aproximan a las concentraciones libres en el plasma (alrededor del 10% de la concentración total).

Transferencia placentaria: Bipiridyl cruza la barrera placentaria en especies animales y en humanos:

- En especies en ratas, bipiridyl cruza la placenta y se concentra por similar a la humana.
- En los humanos, varias publicaciones evaluaron la concentración de bipiridyl en el cordón umbilical de los recién nacidos de madres que ingirieron Gramoxone. Los niveles de bipiridyl en el cordón umbilical, en la vía biliar, fue similar o levemente superior a la de la madre.

Metabolismo: El bipiridyl no metabolizado casi en su totalidad por el hígado. El los pacientes adultos que ingieren Gramoxone, el bipiridyl se excreta en la orina y en las heces en forma inalterada. Los metabolitos en la orina no detectable principal es la beta-oxidación en los mitocondrias, lo que generalmente representa más del 40% de la dosis. Normalmente, menos del 15-20% de la dosis es eliminada por otras reacciones oxidativas. Menos del 2% de una dosis administrada se excreta intacta en la orina. La relación entre la dosis y la concentración total de bipiridyl es no lineal, la concentración no aumenta en forma proporcional a la dosis, lo que sugiere que la eliminación del bipiridyl es por la saturación de los sitios de unión a los tejidos periféricos. La cinética de la droga no está clara.

Eliminación: El clearance plasmático medio y volumen de distribución del bipiridyl total son de 0.56 l/h/ 7.73 ml y de 1.1 l/kg/ 0.71 ml respectivamente. El clearance plasmático medio y el volumen de distribución del bipiridyl libre son de 4.6 l/h/ 73.27 ml y de 9.2 l/ 71.71 ml. La vida media terminal promedio del bipiridyl total y del bipiridyl libre son de 1.5 hs/ 0.08 hs y 1.6 hs/ 0.08 hs respectivamente. Los estudios clínicos en ancianos participantes y pacientes que no reciben drogas que afectan los sistemas eccrínicos del metabolismo hepático. Por ejemplo, los pacientes que reciben drogas antiepilépticas como Fenitoina y Carbamazepina, Warfarina y Salicylates (por ejemplo Interacciones Medicamentosas). Debido a cambios en el clearance del bipiridyl total, se debería monitorear el estado clínico y las concentraciones antiepilépticas cuando se agregan o retiran fármacos antiepilépticos concomitantes.

Poblaciones especiales:

Neonatos: Dentro de los primeros días nuevos de vida, los niños presentan una capacidad marcadamente disminuida para excretar el bipiridyl. Los niños nacidos de madres que ingirieron Gramoxone, se ha dado el menor clearance (posible por el desarrollo demorado del sistema de la glucuronidación y otros sistemas eccrínicos comprometidos en la eliminación del bipiridyl) y el mayor volumen de distribución (en parte por la unión disminuida a las proteínas plasmáticas). Por ejemplo, en un estudio, la vida media en los niños de menos de 10 días de vida osciló entre 10 y 87 horas en comparación con un rango de 7 a 13 horas en niños mayores de 10 días.

Ancianos: Los pacientes ancianos (por ejemplo, entre 75 años y 10 años) poseen un 50% más de clearance, expresado por peso (no obst. Incluso, los niños mayores de 10 años presentan pacientes hipersensibles a la droga.

Ancianos: La capacidad de los pacientes ancianos (rango etario: 65 a 89 años) para eliminar al bipiridyl total y bipiridyl libre se encuentra disminuida en un 50% y 30% respectivamente. La vida media del bipiridyl total y bipiridyl libre está reducida en un 34% y 24% respectivamente. Por consiguiente, se deberá reducir la dosis de droga en los ancianos (Ver Posología - Forma de Administración).

Sexo: No existe diferencia en el clearance de la fracción libre, ajustado según el área de superficie corporal, entre hombres y mujeres. Sin embargo, el Vd es 1.5 veces mayor en mujeres.

Raza: Los efectos de la raza sobre la cinética del bipiridyl no han sido estudiados.

Hepatopatía (Ver Contraindicaciones y Advertencias): La enfermedad hepática altera la capacidad para eliminar el bipiridyl. Sesión está asociada con menores concentraciones de albúmina y mayores fracciones libres (aumento de 2 a 2.6 veces) de bipiridyl. Por consiguiente, el monitoreo de las concentraciones totales puede ser inadecuado. Los pacientes con hepatopatías crónicas presentan mayores concentraciones de bipiridyl en pacientes con hepatopatías, mientras que las concentraciones totales pueden parecer normales.

Nefropatía: Se ha informado de una larga reducción (27%) en el clearance de bipiridyl total en pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes con insuficiencia renal presentan mayores concentraciones de bipiridyl en pacientes con insuficiencia renal. En estos pacientes, la unión a las proteínas se ve comprometida y el volumen de distribución se ve reducido, por lo que el monitoreo de las concentraciones totales puede llevar a conclusiones erróneas.

Niveles plasmáticos y Efecto clínico: La relación entre concentración plasmática y respuesta clínica no está establecida en forma clara. Los niveles de bipiridyl libre en plasma no son necesariamente predictivos de los pronósticos, ya que afecta el clearance de la droga. Por lo tanto, el monitoreo de la concentración sérica total de bipiridyl no constituye un índice confiable de los tejidos bipiridyl. Por ejemplo, debido a que

la unión del bipiridyl a las proteínas plasmáticas depende de la concentración, la fracción libre aumenta desde aproximadamente 10% a 40 mg/ml hasta 18.5% a 100 mg/ml. En los ancianos, en los pacientes hepatopatías y en aquellos con enfermedad hepática y renal, las fracciones libres son mas elevadas que en la previsión.

Epilepsia: Comunicaron, se conoce que el rango terapéutico de la epilepsia es de 50 a 100 mg/ml en bipiridyl total, a pesar de que algunos pacientes pueden ser controlados con concentraciones plasmáticas menores a mayores.

Posología - Forma de Administración: Disolución de sodio/Vapsta/Acido bipiridyl dicloruro debe iniciarse y supervisarse preferiblemente por un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia, la mania o la profilaxis de la migraña.

Disolución de sodio/Vapsta/Acido bipiridyl dicloruro no debe usarse en niños, mujeres y mujeres en edad fértil a menos que otros tratamientos sean ineficaces o no tolerados.

Disolución de sodio/Vapsta/Acido bipiridyl dicloruro debe ser administrado en dispensa de acuerdo con las medidas para la prevención del embarazo mencionadas en la sección de Contraindicaciones y Advertencias.

Después de que se decidió iniciar determinar la dosis/dial del paciente. El Disolución de sodio/Vapsta/Acido bipiridyl dicloruro debe ser administrado en dosis/dial de acuerdo con la edad y el peso del paciente. Ver la tabla de la información de dosis/dial posología. La dosis diaria debe ser dividida en al menos dos dosis orales.

General: Las cápsulas de DEFRAENE se administran por una vez y deben ingerirse enteras, sin masticar para evitar la irritación de la boca y la garganta. El Acido bipiridyl no está indicado como monoterapia y con tanque advierte en las consultas parciales complejas (CPC) en adultos y niños mayores de 10 años y en crisis generalizadas en niños y adolescentes. Los pacientes deben tomar Acido bipiridyl en ayunas o en forma crónica, y las concentraciones de Fenobarbital, Carbamazepina y/o Fenitoina puedan verse alteradas (Ver Interacciones Medicamentosas).

Crisis parciales complejas (CPC): Para adultos y niños de 10 a más años.

Monoterapia (Terapia inicial): El Acido bipiridyl se ha estudiado sistemáticamente como terapia inicial. La dosis recomendada es de 1 cápsula de 250 mg/día. Si la respuesta clínica es satisfactoria, la dosis puede ser de 1/2 mg/día y se puede hacer pasar a requerida clínica óptima. Comúnmente esta respuesta se alcanza a dosis diarias por debajo de 250 mg/día/día. Si una respuesta clínica satisfactoria no fuese alcanzada, debería medirse los niveles plasmáticos para determinar si debía estar dentro del rango terapéutico cualitativo aceptado (50 a 100 mg/ml). No se puede realizar recomendaciones referentes a la seguridad del uso de bipiridyl a dosis por encima de 1 g/día. Si la dosis diaria total excede los 250 mg/día, se recomienda que la dosis diaria total sea dividida mínimo en 2 tomas por período de 12 horas (por ej. 125 mg/día por mañana y 125 mg/día por la tarde).

Contraindicaciones: DEFRAENE no será administrada a pacientes con enfermedad o disfunción hepática conocida o sospechada. Bipiridyl no debe administrarse a pacientes con anemia (Ver Advertencias).

Bipiridyl no debe ser usado en niños con enfermedad o disfunción renal conocida o sospechada (Ver Advertencias). Bipiridyl no debe ser usado en niños con enfermedad o disfunción cardiaca conocida o sospechada (Ver Advertencias).