



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

DIVALPROATO SODICO (ACIDO VALPROICO)

2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antiepilépticos
Código ATC: N03AG.01

3.1. Farmacodinamia

El divalproato sódico es un compuesto estable de coordinación constituido por ácido valproico y valproato sódico en proporción 1:1 molar formado a partir de la neutralización parcial de ácido valproico con hidróxido de sodio. Tras su ingestión es convertido rápidamente en ácido valproico en el tracto gastrointestinal.

El ácido valproico es un derivado sintético de ácido carboxílico con propiedades anticonvulsivantes. Aunque no se conoce con exactitud su mecanismo de acción, la evidencia experimental sugiere que podría ser debida, al menos en parte, a un aumento de las concentraciones cerebrales del neurotransmisor inhibitorio ácido gamma-aminobutírico (GABA). En modelos animales se ha observado que el ácido valproico inhibe a las enzimas GABA-transferasa y aldehído succínico deshidrogenasa involucradas en el catabolismo del GABA.

La experiencia clínica con el ácido valproico ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la epilepsia y, adicionalmente, ha sido usado también con éxito en la profilaxis de la cefalea por migraña y en el manejo de episodios agudos de manía y otros desórdenes psiquiátricos.

3.2. Farmacocinética

Luego de su conversión en ácido valproico en el estómago se absorbe en casi un 100% (80-90% cuando se usan formas de liberación prolongada), generando concentraciones plasmáticas pico en 3-5 horas con formas de liberación convencional, 4-8 horas con formas de cubierta entérica y 7-14 horas con formas de liberación prolongada. Los alimentos pueden reducir la velocidad de la absorción pero no su magnitud. Independientemente de la forma de dosificación usada, el fármaco alcanza su nivel en estado estable en aproximadamente 3-4 días con terapia continua y produce un efecto terapéutico apreciable en 7-15 días,





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

coincidente con una concentración plasmática de ácido valpróico total (unido y no unido a proteínas) entre 50 y 100 mcg/ml.

Se une a proteínas plasmáticas en un 10-20%. Exhibe un volumen de distribución de 11 L (ácido valpróico total) y 92 L (ácido valpróico libre); se excreta en la leche materna y difunde a través de la placenta.

Se metaboliza extensamente (95%) en el hígado por oxidación y glucuronidación rindiendo productos activos e inactivos que se excretan, junto a un 3% de ácido valpróico inalterado, por la orina y en muy escasa proporción por la heces y con el aire expirado. Su vida media de eliminación es de 9-16 horas y se incrementa en pacientes con insuficiencia hepática.

3.3. Información pre-clínica sobre seguridad

En estudios de toxicidad crónica en ratas y perros jóvenes con dosis orales de ácido valpróico iguales o hasta 1.4 veces superiores a las equivalentes usadas en humanos se observó atrofia testicular, degeneración de los vasos deferentes y espermatogénesis reducida, además de cambios pulmonares y prostáticos.

Los estudios de carcinogenicidad en ratas y ratones expuestos por 2 años a dosis orales diarias de ácido valpróico 10-50% menores a las equivalentes usadas en humanos revelaron una incidencia incrementada de fibrosarcomas subcutáneos y de adenomas pulmonares benignos. El significado de tales hallazgos para los humanos es desconocido

No hubo evidencia de mutagenicidad asociada al ácido valpróico en los ensayos respectivos.

Los ensayos de teratogenicidad en ratas, ratones, conejos y monos con dosis orales desde 0.5 hasta 2 veces superiores a las equivalentes en humanos mostraron defectos de cierre del tubo neural y malformaciones esqueléticas, cardíacas y urogenitales, además de anomalías conductuales, retardo en el crecimiento y muerte de las crías.

4. INDICACIONES

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

Tratamiento de trastornos maníacos.

Prevención de crisis de migraña





5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Liberación convencional:

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

Adultos y niños mayores de 10 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 valpróico entre 50 y 100 mcg/ml (entre 50 y 125 mcg/mL en pacientes con manía).

Liberación prolongada

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

Niños: 15 mg- 30 mg/ kg/ día, una vez al día.

Adulto: 1000 mg/ día, una vez al día

Manía

La dosis inicial: 25 mg/kg/día, administrado 1 vez al día. La dosis se debe aumentar lo más rápido posible hasta alcanzar la dosis terapéutica más baja que produce el efecto clínico. La dosis recomendada máxima es 60 mg/kg/día.

Prevención de crisis de migraña.

Adultos: Iniciar con 500 mg una vez al día por 1 semana e incrementar después a 1000 mg una vez al día.

5.2. Dosis máxima diaria

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.

5.3. Dosis en pacientes especiales

Insuficiencia renal: No se requieren ajustes de dosificación.

Insuficiencia hepática: No se requieren ajustes de dosificación.

Ancianos: 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.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

La administración es por vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros sin masticar ni triturar con ayuda de un poco de agua en 1 o 2 tomas, preferentemente en el curso de las comidas. 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.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes (>1/10)
- Frecuentes (>1/100, <1/10)
- Poco frecuentes (>1/1000, <1/100)
- Raras (>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 del sistema sanguíneo y linfático

Frecuentes: Anemia, trombocitopenia, hemorragias.

Poco frecuente: Pancitopenia, leucopenia.

Raras: Supresión de la médula ósea, aplasia pura de células rojas, agranulocitosis, anemia macrocítica, macrocitosis, pruebas de coagulación alteradas (prolongaciones del tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada y del Cociente Normalizado Internacional -INR-).

Frecuencia no conocida: Porfiria intermitente aguda

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náuseas, vómitos, indigestión.

Frecuentes: Dolor abdominal, diarrea.





Poco frecuente: Trastornos del gusto, aumento del apetito, eructos, flatulencia, hematemesis, pancreatitis.

Trastornos hepato-biliares

Frecuentes: Elevación de las enzimas hepáticas.
Poco frecuentes: Hiperbilirrubinemia, falla hepática.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Hiponatremia, aumentos de peso.

Trastornos endocrinos

Poco frecuente: Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética.
Raras: Encefalopatía hiperamonémica en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, hiperglicemia, pruebas de función tiroidea alteradas.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuente: Frecuencia urinaria, incontinencia urinaria, cistitis.
Raras: Enuresis, síndrome de Fanconi reversible, nefritis intersticial.

Trastornos cardiovasculares

Poco frecuente: Palpitaciones, taquicardia, bradicardia, alteraciones de la presión arterial, arritmias, dolor en el pecho, vasculitis, edema periférico.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Temblor.
Frecuentes: Mareos, cefalea, estupor, somnolencia, depresión, confusión, nerviosismo, agresividad, pérdida de memoria, déficits de atención, pensamientos anormales, labilidad emocional.
Poco frecuente: Letargia, ataxia, incoordinación, parestesia, parkinsonismo reversible, cefalea, encefalopatía, coma.
Raras: Trastornos cognitivos, hiperactividad psicomotora, demencia reversible, cambios de personalidad, sueños anormales, psicosis, hostilidad, alucinaciones.

Trastornos respiratorios

Poco frecuente: Tos, sinusitis, rinitis, disnea.
Raras: Neumonía.

Trastornos músculo-esqueléticos

Poco frecuente: Debilidad muscular, mialgia, artralgia, calambres, dolor de espalda.
Frecuencia no conocida: Disminución de la densidad ósea, osteoporosis.





Trastornos del oído y laberinto

Frecuentes: Pérdida de la audición, tinitus.
Poco frecuente: Vértigo, otitis media.

Trastornos oculares

Frecuentes: Nistagmo, diplopía, ambliopía.
Poco frecuente: Conjuntivitis, dolor ocular.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: Dismenorrea.
Poco frecuente: Amenorrea.
Raras: Ovarios poliquísticos, galactorrea, infertilidad masculina.
Frecuencia no conocida: Vaginitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Alopecia transitoria, seborrea, sequedad de la piel.
Poco frecuente: Angioedema, erupción.
Raras: Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme.

Trastornos del sistema inmunológico

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

Trastornos generales

Poco frecuente: Malestar general, fiebre, escalofríos, hipo.
Raras: Síndrome mielodisplásico.
Frecuencia no conocida: Lupus eritematoso sistémico.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

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

El felbamato puede disminuir la depuración de ácido valpróico 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 valpróico incrementaba la fracción de warfarina no unida a proteínas en un 32%, lo cual podría, teóricamente, suponer un riesgo aumentado de hemorragias.

El ácido valpróico 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 valpróico 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 valpróico de su unión a proteínas y, a la vez, inhibir su metabolismo hepático.

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

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

La co-administración de ácido valpróico y topiramato ha sido asociada con hipotermia y con hiperamonemia acompañada o no de encefalopatía.

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

El ácido valpróico 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 valpróico 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 valpróico.

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

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





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

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

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

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

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

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Con el uso del ácido valpróico 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. 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 valpróico, y periódicamente durante su desarrollo, se debe evaluar la función hepática.

En pacientes que reciben ácido valpróico, 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.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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 valpróico 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 valpróico, 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 valpróico 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 valpróico 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 valpróico puede generar una crisis convulsiva, se recomienda hacerlo (en caso de ser necesaria la retirada) de manera gradual.



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





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.

8.2. Embarazo

El ácido valpróico ha resultado teratogénico en animales de experimentación y existe evidencia clínica de malformaciones en neonatos cuyas madres recibieron el fármaco durante el embarazo. Se han notificado defectos del tubo neural, hipospadias, 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.

8.3. 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.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.
Enfermedad hepática o insuficiencia hepática significativa.
Trastornos del ciclo de la urea.





10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

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

10.2. 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 valpróico 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 valpróico; 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.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETAS

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

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

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.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA



Gobierno **Bolivariano**
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la **Salud**

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

