ESTA CARA
A LA VISTA

15 mm

20613

10 mm

Anticonceptivos hormonales que contienen estrógeno
Los anticonceptivos hormonales que contienen estrógeno pueden aumentar la eliminación de valproato, lo que puede resultar en una disminución de la concentración de valproato y un aumento potencial de la frecuencia de las convulsiones. Los prescriptores deben monitorear las concentraciones séricas de valproato y la respuesta clínica al agregar o descontinuar productos que contienen estrógeno.
Felbamato
Un estudio que involucró la administración conjunta de 1200 mg/día de felbamato con valproato a pacientes con epilepsia (n=10) reveló un aumento en la concentración máxima media de valproato en un 35% (de 86 a 115 mcg/mL) en comparación con el valproato solo. El aumento de la dosis de felbamato a 2400 mg/día aumentó la concentración máxima media de valproato a 133 mcg/mL (otro aumento del 16%). Puede ser necesaria una disminución en la dosis de valproato cuando se inicia la terapia con felbamato.
rifampicina
Un estudio que involucró la administración de una dosis única de valproato (7 mg/kg) 36 horas después de 5 noches de dosificación diaria con rifampicina (600 mg) reveló un aumento del 40% en el aclaramiento oral de valproato. Puede ser necesario ajustar la dosis de valproato cuando se coadministra con rifampicina.
Fármacos para los que no se ha observado interacción o una interacción probablemente sin importancia clínica
antiácidos
Un estudio que involucró la administración conjunta de 500 mg de valproato con antiácidos comúnmente administrados (Maalox, Trisogel y Titralac - dosis de 160 mEq) no reveló ningún efecto sobre el grado de absorción de valproato.
clorpromazina
Un estudio que involucró la administración de 100 a 300 mg/día de clorpromazina a pacientes esquizofrénicos que ya recibían valproato (200 mg dos veces al día) reveló un aumento del 15% en los niveles mínimos de valproato en plasma.
haloperidol
Un estudio que involucró la administración de 6 a 10 mg/día de haloperidol a pacientes esquizofrénicos que ya estaban recibiendo valproato (200 mg dos veces al día) no reveló cambios significativos en los niveles plasmáticos mínimos de valproato.
Cimetidina y Ranitidina
La cimetidina y la ranitidina no afectan la depuración del valproato.
Efectos del valproato sobre otras drogas
Se ha descubierto que el valproato es un inhibidor débil de algunas isoenzimas P450, epóxido hidrasa y glucuronosiltransferasas. La siguiente lista proporciona información sobre la posible influencia de la administración conjunta de valproato en la farmacocinética o la farmacodinámica de varios medicamentos comúnmente recetados. La lista no es exhaustiva, ya que continuamente se informan nuevas interacciones.
Fármacos para los que se ha observado una interacción potencialmente importante con el valproato
Amitriptilina/ Nortriptilina
La administración de una dosis oral única de 50 mg de amitriptilina a 15 voluntarios normales (10 hombres y 5 mujeres) que recibieron valproato (500 mg dos veces al día) resultó en una disminución del 21% en el aclaramiento plasmático de amitriptilina y una disminución del 34% en el aclaramiento neto de nortriptilina. Se han recibido informes raros posteriores a la comercialización del uso simultáneo de valproato y amitriptilina que resultaron en un aumento del nivel de amitriptilina. El uso concomitante de valproato y amitriptilina rara vez se ha asociado con toxicidad. Se debe considerar el control de los niveles de amitriptilina en pacientes que toman valproato concomitantemente con amitriptilina. Se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis de amitriptilina/nortriptilina en presencia de valproato.
Carbamazepina/ carbamazepina-10,11-epóxido
Los niveles séricos de carbamazepina (CBZ) disminuyeron un 17% mientras que los de carbamazepina-10,11 epóxido (CBZ-E) aumentó en un 45% con la administración conjunta de valproato y CBZ a pacientes epilépticos.
Clonazepam
El uso concomitante de valproato y clonazepam puede inducir un estado de ausencia en pacientes con antecedentes de convulsiones de tipo ausencia.
diazepam
El valproato desplaza al diazepam de sus sitios de unión a la albúmina plasmática e inhibe su metabolismo.
La coadministración de valproato (1500 mg diarios) aumentó la fracción libre de diazepam (10 mg) en un 90% en voluntarios sanos (n=6). El aclaramiento plasmático y el volumen de distribución del diazepam libre se redujeron en un 25% y un 20%, respectivamente, en presencia de valproato. La vida media de eliminación de diazepam se mantuvo sin cambios tras la adición de valproato.
etosuximida
El valproato inhibe el metabolismo de la etosuximida. La administración de una dosis única de 500 mg de etosuximida con valproato (800 a 1600 mg/día) a voluntarios sanos (n=6) se acompañó de un aumento del 25% en la vida media de eliminación de la etosuximida y una disminución del 15% en su aclaramiento total en comparación con la etosuximida sola. Los pacientes que reciben valproato y etosuximida, especialmente junto con otros anticonvulsivos, deben ser monitoreados por alteraciones en las concentraciones séricas de ambos medicamentos.
lamotrigina
En un estudio de estado estacionario que involucró a 10 voluntarios sanos, la vida media de eliminación de lamotrigina aumentó de 26 a 70 horas con la administración conjunta de valproato (un aumento del 165%). La dosis de lamotrigina debe reducirse cuando se coadministra con valproato. Se han informado reacciones cutáneas graves (como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica) con la administración concomitante de lamotrigina y valproato. Consulte el prospecto de lamotrigina para obtener detalles sobre la dosificación de lamotrigina con la administración concomitante de valproato.
fenobarbital
Se encontró que el valproato inhibe el metabolismo del fenobarbital. La coadministración de valproato (250 mg dos veces al día durante 14 días) con fenobarbital a sujetos normales (n=6) resultó en un aumento del 50% en la vida media y una disminución del 30% en el aclaramiento plasmático de fenobarbital (dosis única de 60 mg). La fracción de la dosis de fenobarbital excretada sin cambios aumentó en un 50% en presencia de valproato.
Hay evidencia de depresión severa del SNC, con o sin elevaciones significativas de las concentraciones séricas de barbitúricos o valproato. Todos los pacientes que reciben terapia concomitante con barbitúricos deben ser monitoreados de cerca por toxicidad neurológica. Si es posible, se deben obtener las concentraciones séricas de barbitúricos y, si corresponde, disminuir la dosis de barbitúricos.
La primidona, que se metaboliza a un barbitúrico, puede participar en una interacción similar con el valproato.
fenitoína
El valproato desplaza a la fenitoína de sus sitios de unión a la albúmina plasmática e inhibe su metabolismo hepático. La coadministración de valproato (400 mg TID) con fenitoína (250 mg) en voluntarios normales (n=7) se asoció con un aumento del 60% en la fracción libre de fenitoína. El aclaramiento plasmático total y el volumen aparente de distribución de fenitoína aumentaron un 30% en presencia de valproato. Tanto el aclaramiento como el volumen aparente de distribución de la fenitoína libre se redujeron en un 25%.
En pacientes con epilepsia, ha habido informes de convulsiones intercurrentes que ocurren con la combinación de valproato y fenitoína. La dosis de fenitoína debe ajustarse según lo requiera la situación clínica.
propofol
El uso concomitante de valproato y propofol puede conducir a un aumento de los niveles sanguíneos de propofol. Reducir la dosis de propofol cuando se coadministre con valproato. Vigile de cerca a los pacientes en busca de signos de aumento de la sedación o depresión cardiorrespiratoria.
rufinamida
Según un análisis farmacocinético poblacional, el aclaramiento de rufinamida disminuyó con el valproato.
Las concentraciones de rufinamida aumentaron entre <16% y 70%, dependiendo de la concentración de valproato (observándose los mayores aumentos en pacientes pediátricos con altas dosis o concentraciones de valproato). Los pacientes estabilizados con rufinamida antes de que se les prescriba valproato deben comenzar la terapia con valproato en una dosis baja y ajustar la dosis a una dosis clínicamente efectiva. De manera similar, los pacientes que toman valproato deben comenzar con una dosis de rufinamida inferior a 10 mg/kg por día (pacientes pediátricos) o 400 mg por día (adultos).
tolbutamida
A partir de experimentos *in vitro* , la fracción libre de tolbutamida aumentó del 20% al 50% cuando se añadió a muestras de plasma tomadas de pacientes tratados con valproato. Se desconoce la relevancia clínica de este desplazamiento.
warfarina
En un estudio *in vitro* , el valproato aumentó la fracción libre de warfarina hasta en un 32,6%. Se desconoce la relevancia terapéutica de esto; sin embargo, se deben monitorear las pruebas de coagulación si se instaura una terapia con valproato en pacientes que toman anticoagulantes.
Zidovudina
En seis pacientes que eran seropositivos para el VIH, la depuración de zidovudina (100 mg cada 8 h) disminuyó en un 38% después de la administración de valproato (250 o 500 mg cada 8 h); la vida media de zidovudina no se vio afectada.
Fármacos para los que no se ha observado interacción o una interacción probablemente sin importancia clínica
Paracetamol
El valproato no tuvo efecto sobre ninguno de los parámetros farmacocinéticos del paracetamol cuando se administró simultáneamente a tres pacientes epilépticos.
clozapina
En pacientes psicóticos (n=11), no se observó interacción cuando se coadministró valproato con clozapina.
Litio
La coadministración de valproato (500 mg dos veces al día) y carbonato de litio (300 mg tres veces al día) a voluntarios masculinos normales (n=16) no tuvo efecto sobre la cinética en estado estacionario del litio.
Lorazepam
La administración concomitante de valproato (500 mg dos veces al día) y lorazepam (1 mg dos veces al día) en voluntarios varones normales (n=9) se acompañó de una disminución del 17% en el aclaramiento plasmático de lorazepam.
Olanzapina
No es necesario ajustar la dosis de olanzapina cuando se administra de forma concomitante con valproato. La coadministración de valproato (500 mg dos veces al día) y olanzapina (5 mg) a adultos sanos (n=10) provocó una reducción del 15% en la C_{max} y una reducción del 35% en el AUC de la olanzapina.
Esteroides anticonceptivos orales
La administración de una dosis única de etinilestradiol (50 mcg)/levonorgestrel (250 mcg) a 6 mujeres en tratamiento con valproato (200 mg dos veces al día) durante 2 meses no reveló ninguna interacción farmacocinética.
Topiramato
La administración concomitante de valproato y topiramato se ha asociado con hiperamonemia con y sin encefalopatía. La administración concomitante de topiramato con valproato también se ha asociado con hipotermia en pacientes que han tolerado cualquiera de los dos fármacos solos. Puede ser prudente examinar los niveles de amoníaco en sangre en pacientes en los que se ha informado el inicio de hipotermia.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
Embarazo
Registro de exposición durante el embarazo
Existe un registro de exposición durante el embarazo que monitorea los resultados del embarazo en mujeres expuestas a medicamentos antiepilépticos (FAE), incluido el divalproato de sodio, durante el embarazo.
Resumen de riesgos
Para su uso en la profilaxis de las migrañas, el valproato está contraindicado en mujeres embarazadas y en mujeres en edad fértil que no usan métodos anticonceptivos efectivos.
Para su uso en la epilepsia o el trastorno bipolar, el valproato no debe usarse para tratar a mujeres que están embarazadas o que planean quedar embarazadas, a menos que otros medicamentos no hayan logrado controlar adecuadamente los síntomas o sean inaceptables de otro modo. Las mujeres con epilepsia que quedan embarazadas mientras toman valproato no deben discontinuar el valproato abruptamente, ya que esto puede precipitar el estado epiléptico con hipoxia materna y fetal resultante y peligro para la vida.
El uso de valproato materno durante el embarazo por cualquier indicación aumenta el riesgo de malformaciones congénitas, particularmente defectos del tubo neural, incluida la espina bífida, pero también malformaciones que afectan a otros sistemas del cuerpo (por ej., defectos craneofaciales, incluidas hendiduras orales, malformaciones cardiovasculares, hipospadias, malformaciones de las extremidades). Este riesgo depende de la dosis; sin embargo, no se puede establecer una dosis umbral por debajo de la cual no exista ningún riesgo. La exposición intrauterina al valproato también puede provocar problemas de audición o pérdida de la audición. La politerapia con valproato con otros FAE se ha asociado con una mayor frecuencia de malformaciones congénitas en comparación con la monoterapia con FAE. El riesgo de anomalías estructurales importantes es mayor durante el primer trimestre; sin embargo, pueden ocurrir otros efectos graves en el desarrollo con el uso de valproato durante el embarazo. Se ha demostrado que la tasa de malformaciones congénitas entre los bebés nacidos de madres epilépticas que usaron valproato durante el embarazo es aproximadamente cuatro veces mayor que la tasa entre los bebés nacidos de madres epilépticas que usaron otras monoterapias anticonvulsivas.
Los estudios epidemiológicos han indicado que los niños expuestos al valproato en el útero tienen puntajes de CI más bajos y un mayor riesgo de trastornos del neurodesarrollo en comparación con los niños expuestos a otro FAE en el útero o a ningún FAE en el útero.
Un estudio observacional ha sugerido que la exposición a Productos de valproato durante el embarazo aumenta el riesgo de trastornos del espectro autista.

En estudios con animales, la administración de valproato durante el embarazo resultó en malformaciones estructurales fetales similares a las observadas en humanos y déficits neuroconductuales en la descendencia en dosis clínicamente relevantes.
Ha habido informes de hipoglucemia en recién nacidos y casos mortales de insuficiencia hepática en lactantes después del uso materno de valproato durante el embarazo.
Las mujeres embarazadas que toman valproato pueden desarrollar insuficiencia hepática o anomalías de la coagulación, como trombocitopenia, hipofibrinogenemia y/o disminución de otros factores de la coagulación, lo que puede provocar complicaciones hemorrágicas en el recién nacido, incluida la muerte.
Las pruebas de diagnóstico prenatal disponibles para detectar defectos del tubo neural y otros defectos deben ofrecerse a las mujeres embarazadas que usan valproato.
La evidencia sugiere que la suplementación con ácido fólico antes de la concepción y durante el primer trimestre del embarazo disminuye el riesgo de defectos congénitos del tubo neural en la población general. No se sabe si el suplemento de ácido fólico reduce el riesgo de defectos del tubo neural o disminución del coeficiente intelectual en los hijos de mujeres que reciben valproato. La suplementación con ácido fólico en la dieta, tanto antes de la concepción como durante el embarazo, se debe recomendar de forma rutinaria a las pacientes que usan valproato.
Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defecto congénito, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4% y del 15 al 20%, respectivamente.
Consideraciones clínicas
Riesgo materno y/o embrionario/fetal asociado a la enfermedad
Para prevenir convulsiones mayores, las mujeres con epilepsia no deben suspender el valproato de forma abrupta, ya que esto puede precipitar un estado epiléptico con hipoxia materna y fetal resultante y peligro para la vida.
Incluso las convulsiones menores pueden representar algún peligro para el embrión o el feto en desarrollo. Sin embargo, se puede considerar la suspensión del fármaco antes y durante el embarazo en casos individuales si la gravedad y la frecuencia del trastorno convulsivo no representan una amenaza grave para la paciente.
Reacciones adversas maternas
Las mujeres embarazadas que toman valproato pueden desarrollar anomalías de la coagulación, como trombocitopenia, hipofibrinogenemia y/o disminución de otros factores de la coagulación, lo que puede provocar complicaciones hemorrágicas en el recién nacido, incluida la muerte. Si se usa valproato durante el embarazo, los parámetros de coagulación deben monitorearse cuidadosamente en la madre. Si es anormal en la madre, estos parámetros también deben controlarse en el recién nacido.
Los pacientes que toman valproato pueden desarrollar insuficiencia hepática. También se han informado casos fatales de insuficiencia hepática en bebés expuestos a valproato en el útero después del uso materno de valproato durante el embarazo.
Se ha informado hipoglucemia en recién nacidos cuyas madres tomaron valproato durante el embarazo.
Datos
Humano
Defectos del tubo neural y otras anomalías estructurales
Existe una gran cantidad de evidencia que demuestra que la exposición al valproato en el útero aumenta el riesgo de defectos del tubo neural y otras anomalías estructurales. Según los datos publicados por la Red Nacional de Prevención de Defectos Congénitos de los CDC, el riesgo de espina bífida en la población general es de aproximadamente 0,06 a 0,07% (6 a 7 en 10.000 nacimientos) en comparación con el riesgo después de la exposición al valproato en el útero, que se estima en aproximadamente 1 al 2% (100 a 200 en 10.000 nacimientos).
El Registro de Embarazo NAAED ha informado una tasa de malformación importante del 9 al 11 % en los hijos de mujeres expuestas a un promedio de 1000 mg/día de monoterapia con valproato durante el embarazo. Estos datos muestran un riesgo hasta cinco veces mayor de cualquier malformación importante tras la exposición a valproato en el útero en comparación con el riesgo tras la exposición en el útero a otros FAE tomados como monoterapia. Las principales malformaciones congénitas incluyeron casos de defectos del tubo neural, malformaciones cardiovasculares, defectos craneofaciales (por ej., hendiduras orales, craneosinostosis), hipospadias, malformaciones de las extremidades (por ej., pie zambo, polidactilia) y otras malformaciones de diversa gravedad que afectan a otros sistemas corporales.
Efecto sobre el coeficiente intelectual y los efectos del desarrollo neurológico
Los estudios epidemiológicos publicados han indicado que los niños expuestos al valproato en el útero tienen puntajes de coeficiente intelectual (CI)más bajos que los niños expuestos a otro FAE en el útero o a ningún FAE en el útero. El más grande de estos estudios es un estudio de cohorte prospectivo realizado en los Estados Unidos y el Reino Unido que encontró que los niños con exposición prenatal al valproato (n=62) tenían puntajes de CI más bajos a los 6 años (97 [IC del 95% 94-101]) que los niños con exposición prenatal a los otros tratamientos de monoterapia con fármacos antiepilépticos evaluados: lamotrigina (108 [IC 95% 105-110]), carbamazepina (105 [IC 95% 102-108]) y fenitoína (108 [IC 95% 104 –112]). No se sabe cuándo ocurren los efectos cognitivos en los niños expuestos al valproato durante el embarazo. Debido a que las mujeres de este estudio estuvieron expuestas a los FAE durante el embarazo, no se pudo evaluar si el riesgo de disminución del coeficiente intelectual estaba relacionado con un período de tiempo particular durante el embarazo.
Aunque los estudios disponibles tienen limitaciones metodológicas, el peso de la evidencia respalda una asociación causal entre la exposición al valproato en el útero y los efectos adversos posteriores en el desarrollo neurológico, incluidos aumentos en los trastornos del espectro autista y el trastorno por déficit de atención/ hiperactividad (TDAH). Un estudio observacional ha sugerido que la exposición a productos de valproato durante el embarazo aumenta el riesgo de trastornos del espectro autista. En este estudio, los niños nacidos de madres que habían usado productos con valproato durante el embarazo tenían un riesgo 2,9 veces mayor (intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,7-4,9) de desarrollar trastornos del espectro autista en comparación con los niños nacidos de madres que no habían estado expuestas a productos con valproato durante el embarazo.
Los riesgos absolutos de trastornos del espectro autista fueron del 4,4 % (IC del 95%: 2,6%-7,5%) en niños expuestos al valproato y del 1,5% (IC del 95%: 1,5%-1,6%) en niños no expuestos a productos con valproato.
Otro estudio observacional encontró que los niños que estuvieron expuestos al valproato en el útero tenían un mayor riesgo de TDAH (HR ajustado 1,48; IC del 95%: 1,09-2,00) en comparación con los niños no expuestos. Debido a que estos estudios fueron de naturaleza observacional, las conclusiones con respecto a una asociación causal entre la exposición al valproato en el útero y un mayor riesgo de trastorno del espectro autista y TDAH no pueden considerarse definitivas.
Otro
Hay informes de casos publicados de insuficiencia hepática fatal en hijos de mujeres que usaron valproato durante el embarazo.
Animal
En estudios de toxicidad en el desarrollo realizados en ratones, ratas, conejos y monos, se produjeron tasas aumentadas de anomalías estructurales fetales, retraso del crecimiento intrauterino y muerte embriofetal después de la administración de valproato a animales preñados durante la organogénesis en dosis clínicamente relevantes (calculadas sobre una base corporal superficie [mg/m^2] base). Valproato indujo malformaciones de múltiples sistemas de órganos, incluidos defectos esqueléticos, cardíacos y urogenitales. En ratones, además de otras malformaciones, se han informado defectos del tubo neural fetal después de la administración de valproato durante períodos críticos de organogénesis, y la respuesta teratogénica se correlacionó con los niveles máximos del fármaco materno. También se informaron anomalías conductuales (incluidos déficits cognitivos, locomotores y de interacción social) y cambios histopatológicos cerebrales en crías de ratones y ratas expuestas prenatalmente a dosis clínicamente relevantes de valproato.
Lactancia
Resumen de riesgos
El valproato se excreta en la leche humana. Los datos en la literatura publicada describen la presencia de valproato en la leche humana (rango: 0,4 mcg/mL a 3,9 mcg/mL), correspondiente a 1% al 10% de los niveles séricos maternos. Las concentraciones séricas de valproato recolectadas de lactantes amamantados de 3 días después del nacimiento a 12 semanas después del parto oscilaron entre 0,7 mcg/mL y 4 mcg/mL, que fueron del 1 % al 6% de los niveles de valproato sérico materno. Un estudio publicado en niños de hasta seis años de edad no informó efectos adversos en el desarrollo o cognitivos después de la exposición al valproato a través de la leche materna.
No hay datos para evaluar los efectos de divalproato de sodio en la producción o excreción de leche.
Consideraciones clínicas
Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de divalproato de sodio de la madre y cualquier efecto adverso potencial en el bebé amamantado por divalproato de sodio o por la afección materna subyacente.
Controle al bebé amamantado para detectar signos de daño hepático, como ictericia y hematomas o sangrado inusuales. Ha habido informes de insuficiencia hepática y anomalías de la coagulación en los hijos de mujeres que usaron valproato durante el embarazo.
Datos
Humano
En un estudio publicado, se obtuvieron muestras de leche materna y sangre materna de 11 pacientes con epilepsia que tomaban valproato en dosis que oscilaban entre 300 mg/día y 2400 mg/día en los días 3 a 6 posnatales. En 4 pacientes que tomaban valproato solo, la leche materna contenía una concentración promedio de valproato de 1,8 mcg/mL (rango: 1,1 mcg/mL a 2,2 mcg/mL), que correspondía al 4,8% de la concentración plasmática materna (rango: 2,7% a 7,4%). En todos los pacientes (7 de los cuales estaban tomando otros FAE concomitantemente), se obtuvieron resultados similares para la concentración en leche materna (1,8 mcg/mL, rango: 0,4 mcg/mL a 3,9 mcg/mL) y la proporción de plasma materno (5,1%, rango: 1,3% a 9,6%).
Un estudio publicado de 6 pares de madres e hijos lactantes midió los niveles de valproato sérico durante el tratamiento materno para el trastorno bipolar (750 mg/día o 1000 mg/día). Ninguna de las madres recibió valproato durante el embarazo y los bebés tenían entre 4 y 19 semanas de edad en el momento de la evaluación. Los niveles séricos infantiles oscilaron entre 0,7 mcg/ml y 1,5 mcg/ml. Con niveles de valproato en suero materno cerca o dentro del rango terapéutico, la exposición infantil fue del 0,9% al 2,3% de los niveles maternos. Del mismo modo, en 2 informes de casos publicados con dosis maternas de 500 mg/día o 750 mg/día durante la lactancia de lactantes de 3 meses y 1 mes, la exposición infantil fue del 1,5% y el 6% de la de la madre, respectivamente.
Un estudio observacional multicéntrico prospectivo evaluó los efectos del desarrollo neurológico a largo plazo del uso de FAE en niños. Se inscribieron mujeres embarazadas que recibían monoterapia para la epilepsia con evaluaciones de sus hijos a las edades de 3 y 6 años. Las madres continuaron la terapia con FAE durante el período de lactancia. Los CI ajustados medidos a los 3 años para niños amamantados y no amamantados fueron 93 (n=11) y 90 (n=24), respectivamente. A los 6 años, las puntuaciones de los niños amamantados y no amamantados fueron 106 (n=11) y 94 (n=25), respectivamente (p=0,04). Para otros dominios cognitivos evaluados a los 6 años, no se observaron efectos cognitivos adversos de la exposición continua a un FAE (incluido el valproato) a través de la leche materna.
Hembras y Machos con Potencial Reproductivo
Anticoncepción
Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos efectivos mientras toman valproato.
Esto es especialmente importante cuando se considera el uso de valproato para una afección que generalmente no se asocia con una lesión permanente o la muerte, como la profilaxis de las migrañas.
Esterilidad
Ha habido informes de infertilidad masculina coincidentes con la terapia con valproato.
En estudios con animales, la administración oral de valproato en dosis clínicamente relevantes resultó en efectos reproductivos adversos en machos.
Uso pediátrico
La experiencia ha indicado que los pacientes pediátricos menores de dos años tienen un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones antes mencionadas.
Cuando se utilice divalproato de sodio en este grupo de pacientes, se debe utilizar con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse frente a los riesgos. Por encima de los 2 años de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.
Los niños más pequeños, especialmente aquellos que reciben medicamentos inductores de enzimas, requerirán dosis de mantenimiento más altas para alcanzar las concentraciones de valproato total y libre objetivo. Los pacientes pediátricos (es decir, entre 3 meses y 10 años) tienen aclaramientos expresados en peso (es decir, ml/min/kg) un 50% más altos que los adultos. A partir de los 10 años, los niños tienen parámetros farmacocinéticos que se aproximan a los de los adultos.
La variabilidad en la fracción libre limita la utilidad clínica de monitorear las concentraciones séricas totales de ácido valproico. La interpretación de las concentraciones de ácido valproico en niños debe incluir la consideración de factores que afectan el metabolismo hepático y la unión a proteínas.
Ensayos clínicos pediátricos
Divalproato de sodio se estudió en siete ensayos clínicos pediátricos.
Dos de los estudios pediátricos fueron ensayos doble ciego controlados con placebo para evaluar la eficacia de divalproato de sodio ER para las indicaciones de manía (150 pacientes de 10 a 17 años, 76 de los cuales estaban en divalproato de sodio ER) y migraña (304 pacientes de 12 a 17 años, 231 de los cuales estaban en divalproato de sodio ER). No se estableció la eficacia ni para el tratamiento de la migraña ni para el tratamiento de la manía. Las reacciones adversas relacionadas con el fármaco más comunes (informadas >5% y el doble de la tasa de placebo) notificadas en el estudio controlado de manía pediátrica fueron náuseas, dolor abdominal superior, somnolencia, aumento de amoníaco, gastritis y erupción cutánea.
Los cinco ensayos restantes fueron estudios de seguridad a largo plazo. Se realizaron dos estudios pediátricos de seis meses para evaluar la seguridad a largo plazo de divalproato de sodio ER para la indicación de manía (292 pacientes de 10 a 17 años). Se realizaron dos estudios pediátricos de doce meses para evaluar la seguridad a largo plazo de divalproato de sodio ER para la indicación de migraña (353 pacientes de 12 a 17 años). Se realizó un estudio de doce meses para evaluar la seguridad de divalproato de sodio Sprinkle Capsules en la indicación de convulsiones parciales (169 pacientes de 3 a 10 años).
En estos siete ensayos clínicos, la seguridad y la tolerabilidad de divalproato de sodio en pacientes pediátricos demostraron ser comparables a las de los adultos.

Toxicología Animal Juvenil
En estudios de valproato en animales inmaduros, los efectos tóxicos no observados en animales adultos incluyeron displasia retiniana en ratas tratadas durante el período neonatal (desde el día 4 posnatal) y nefrotoxicidad en ratas tratadas durante los períodos neonatal y juvenil (desde el día 14 posnatal).
La dosis sin efecto para estos hallazgos fue menor que la dosis humana máxima recomendada en mg/m^2.
Uso geriátrico
Ningún paciente mayor de 65 años se inscribió en ensayos clínicos prospectivos doble ciego de manía asociada con la enfermedad bipolar. En un estudio de revisión de casos de 583 pacientes, 72 pacientes (12%) tenían más de 65 años de edad. Un mayor porcentaje de pacientes mayores de 65 años reportaron lesión accidental, infección, dolor, somnolencia y temblor. La interrupción del valproato se asoció ocasionalmente con los dos últimos eventos. No está claro si estos eventos indican un riesgo adicional o si son el resultado de una enfermedad médica preexistente y el uso concomitante de medicamentos entre estos pacientes.
Un estudio de pacientes ancianos con demencia reveló somnolencia relacionada con el fármaco y discontinuación por somnolencia. La dosis inicial se debe reducir en estos pacientes, y se debe considerar la reducción de la dosis o la suspensión en pacientes con somnolencia excesiva.
No hay suficiente información disponible para discernir la seguridad y eficacia del valproato para la profilaxis de las migrañas en pacientes mayores de 65 años.

SOBREDOSIS
La sobredosis de valproato puede provocar somnolencia, bloqueo cardíaco, coma profundo e hipernatremia. Se han reportado muertes; sin embargo, los pacientes se han recuperado de niveles de valproato de hasta 2120 mcg/mL.
En situaciones de sobredosis, la fracción del fármaco que no se une a la proteína es alta y la hemodiálisis o la hemodiálisis en tándem más la hemoperfusión pueden provocar una eliminación significativa del fármaco. El beneficio del lavado gástrico o emesis variará con el tiempo transcurrido desde la ingestión. Deben aplicarse medidas generales de apoyo con especial atención al mantenimiento de una diuresis adecuada.
Se ha informado que la naloxona revierte los efectos depresores del SNC de la sobredosis de valproato.
Debido a que, en teoría, la naloxona también podría revertir los efectos antiepilépticos del valproato, debe usarse con precaución en pacientes con epilepsia.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con el centro de Toxicología (CIAT), Tel 1722.

PRESENTACIÓN
DIVALPREX® se presenta en envases conteniendo 20, 30 y 50 comprimidos gastrorresistentes.

CONSERVACIÓN
Conservar en su envase original a temperatura desde 15° C hasta 30° C. Proteger de la luz.
Referencia utilizada en los estudios de equivalencia biofarmacéutica: VALCOTE® comprimidos recubiertos, Abbott Laboratorios Argentina S.A.

NO DEJE MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Gador
Al cuidado de la vida

320613-002

Elaborado por Gador S.A. Bs. As., Argentina
Acondicionado por Laboratorio Gador S.A. N° 259
La Paz 2257 - Montevideo
Tel. 2401 64 44 - Email: uy-info@gador.com
D.T. Quím. Farm. Christian Díaz.
Reg. M.S.P. N° 45235 y 45236 - Ley 15443

Gador

DIVALPREX® 250 - 500
DIVALPROATO DE SODIO
(equivalente a 250 y 500 mg de ácido valproico)

Control médico recomendado
Industria argentina

Comprimidos recubiertos gastrorresistentes

Cada comprimido gastrorresistente de **DIVALPREX® 250** contiene:
Divalproato de sodio (equivalente a 250 mg de ácido valproico) .... 269,05 mg
Excipientes .... c.s.

Cada comprimido gastrorresistente de **DIVALPREX® 500** contiene:
Divalproato de sodio (equivalente a 500 mg de ácido valproico) .... 538,1 mg
Excipientes .... c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Anticonvulsivante. Código ATC: N03AG01

INDICACIONES Y USO
Manía
DIVALPREX® (divalproato de sodio) es un valproato y está indicado para el tratamiento de los episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar. Un episodio maníaco es un período definido de estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable. Los síntomas típicos de la manía incluyen presión al hablar, hiperactividad motora, menor necesidad de dormir, fuga de ideas, grandiosidad, falta de juicio, agresividad y posible hostilidad.
La eficacia del divalproato de sodio se estableció en ensayos de 3 semanas con pacientes que cumplían con los criterios del DSM-III-R para el trastorno bipolar que fueron hospitalizados por manía aguda.
La seguridad y eficacia del divalproato de sodio para uso a largo plazo en la manía, es decir, más de 3 semanas, no se ha demostrado en ensayos clínicos controlados. Por lo tanto, los proveedores de atención médica que elijan usar **DIVALPREX®** durante períodos prolongados deben reevaluar continuamente la utilidad a largo plazo del medicamento para el paciente individual.
Epilepsia
DIVALPREX® está indicado como monoterapia y terapia adyuvante en el tratamiento de pacientes con convulsiones parciales complejas que ocurren de forma aislada o en asociación con otros tipos de convulsiones. **DIVALPREX®** también está indicado para uso como terapia única y adyuvante en el tratamiento de crisis de ausencia simples y complejas, y como terapia adyuvante en pacientes con múltiples tipos de crisis que incluyen crisis de ausencia.
La ausencia simple se define como una opacidad muy breve del sensorio o pérdida de la conciencia acompañada de ciertas descargas epilépticas generalizadas sin otros signos clínicos detectables.
Ausencia compleja es el término utilizado cuando también están presentes otros signos.
Migraña
DIVALPREX® está indicado para la profilaxis de las migrañas. No hay evidencia de que el divalproato de sodio sea útil en el tratamiento agudo de las migrañas.
Limitaciones importantes
Debido al riesgo para el feto de disminución del coeficiente intelectual, trastornos del neurodesarrollo, defectos del tubo neural y otras malformaciones congénitas importantes, que pueden ocurrir muy temprano en el embarazo, el valproato no debe usarse para tratar a mujeres con epilepsia o trastorno bipolar que están embarazadas o que planee quedar embarazada a menos que otros medicamentos no hayan logrado controlar adecuadamente los síntomas o sean inaceptables. El valproato no debe administrarse a una mujer en edad fértil a menos que otros medicamentos no hayan logrado controlar adecuadamente los síntomas o sean inaceptables por otros motivos.
Para la profilaxis de los dolores de cabeza por migraña, **DIVALPREX®** está contraindicado en mujeres embarazadas y en mujeres en edad fértil que no usan métodos anticonceptivos efectivos.

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN
Los comprimidos de **DIVALPREX®** están destinados a la administración oral. Los comprimidos de **DIVALPREX®** deben tragarse enteros y no deben triturarse ni masticarse.
Se debe informar a los pacientes que tomen **DIVALPREX®** todos los días según lo prescrito. Si se olvida una dosis, debe tomarse lo antes posible, a menos que sea casi la hora de la siguiente dosis. Si se omite una dosis, el paciente no debe duplicar la siguiente dosis.
Manía
Los comprimidos de **DIVALPREX®** se administran por vía oral. La dosis inicial recomendada es de 750 mg al día en dosis divididas. La dosis debe aumentarse lo más rápido posible para lograr la dosis terapéutica más baja que produzca el efecto clínico deseado o el rango deseado de concentraciones plasmáticas. En ensayos clínicos de manía aguda controlados con placebo, los pacientes recibieron una respuesta clínica con una concentración plasmática mínima de entre 50 y 125 mcg/mL. Las concentraciones máximas se alcanzaron generalmente dentro de los 14 días. La dosis máxima recomendada es de 60 mg/kg/día.
No existe evidencia disponible de ensayos controlados para guiar a un médico en el manejo a largo plazo de un paciente que mejora durante el tratamiento con divalproato de sodio de un episodio maníaco agudo. Si bien en general se acepta que el tratamiento farmacológico más allá de una respuesta aguda en la manía es deseable, tanto para el mantenimiento de la respuesta inicial como para la prevención de nuevos episodios maníacos, no hay datos que respalden los beneficios de divalproato de sodio en dicho tratamiento a más largo plazo.
Aunque no hay datos de eficacia que aborden específicamente el tratamiento antimaníaco a largo plazo con divalproato de sodio, la seguridad de divalproato de sodio en el uso a largo plazo está respaldada por datos de revisiones de registros que involucran a aproximadamente 360 pacientes tratados con divalproato de sodio durante más de 3 meses.
Epilepsia
Los comprimidos de **DIVALPREX®** se administran por vía oral. **DIVALPREX®** está indicado como monoterapia y terapia adyuvante en crisis parciales complejas en adultos y pacientes pediátricos hasta los 10 años de edad, y en crisis de ausencia simples y complejas. A medida que la dosis de **DIVALPREX®** aumenta, las concentraciones de clonazepam, diazepam, etosuximida, lamotrigina, tolbutamida, fenobarbital, carbamazepina y/o fenitoína pueden verse afectadas.
Convulsiones parciales complejas
Para adultos y niños a partir de 10 años.
Monoterapia (Terapia Inicial)
Divalproato sódico no se ha estudiado sistemáticamente como terapia inicial. Los pacientes deben iniciar la terapia con 10 a 15 mg/ kg/día. La dosis debe aumentarse de 5 a 10 mg/kg/semana para lograr una respuesta clínica óptima. Normalmente, la respuesta clínica óptima se logra con dosis diarias inferiores a 60 mg/kg/día. Si no se ha logrado una respuesta clínica satisfactoria, se deben medir los niveles plasmáticos para determinar si están o no en el rango terapéutico generalmente aceptado (50 a 100 mcg/mL). No se puede hacer ninguna recomendación con respecto a la seguridad del uso de valproato en dosis superiores a 60 mg/kg/día.
La probabilidad de trombocitopenia aumenta significativamente con concentraciones plasmáticas mínimas totales de valproato superiores a 110 mcg/ml en mujeres y 135 mcg/ml en hombres. El beneficio de un mejor control de las convulsiones con dosis más altas debe sopesarse frente a la posibilidad de una mayor incidencia de reacciones adversas.
Conversión a Monoterapia
Los pacientes deben iniciar la terapia con 10 a 15 mg/kg/día. La dosis debe aumentarse de 5 a 10 mg/kg/semana para lograr una respuesta clínica óptima. Normalmente, la respuesta clínica óptima se logra con dosis diarias inferiores a 60 mg/kg/día. Si no se ha logrado una respuesta clínica satisfactoria, se deben medir los niveles plasmáticos para determinar si están o no en el rango terapéutico generalmente aceptado (50-100 mcg/mL). No se puede hacer ninguna recomendación con respecto a la seguridad del uso de valproato en dosis superiores a 60 mg/kg/día. La dosis concomitante del fármaco antiepiléptico (FAE) normalmente se puede reducir en aproximadamente un 25 % cada 2 semanas. Esta reducción puede iniciarse al inicio de la terapia con **DIVALPREX®**, o retrasarse de 1 a 2 semanas si existe la preocupación de que es probable que ocurran convulsiones con una reducción. La velocidad y la duración de la retirada del FAE concomitante pueden ser muy variables, y los pacientes deben ser monitoreados de cerca durante este período por si aumenta la frecuencia de las convulsiones.
Terapia adyuvante
Se puede agregar **DIVALPREX®** al régimen del paciente en una dosis de 10 a 15 mg/kg/día. La dosis puede aumentarse de 5 a 10 mg/kg/semana para lograr una respuesta clínica óptima. Normalmente, la respuesta clínica óptima se logra con dosis diarias inferiores a 60 mg/kg/día. Si no se ha logrado una respuesta clínica satisfactoria, se deben medir los niveles plasmáticos para determinar si están o no en el rango terapéutico generalmente aceptado (50 a 100 mcg/mL).
Sin recomendación respecto a la seguridad del uso de valproato en dosis superiores a 60 mg/kg/día. Si la dosis diaria total supera los 250 mg, debe administrarse en dosis divididas.
En un estudio de terapia adyuvante para convulsiones parciales complejas en el que los pacientes recibían carbamazepina o fenitoína además de valproato, no fue necesario ajustar la dosis de carbamazepina o fenitoína. Sin embargo, dado que el valproato puede interactuar con estos u otros FAE administrados simultáneamente, así como con otros medicamentos, se recomiendan determinaciones periódicas de la concentración plasmática de los FAE concomitantes durante el curso inicial de la terapia.
Crisis de ausencias simples y complejas
La dosis inicial recomendada es de 15 mg/kg/día, aumentando en intervalos de una semana de 5 a 10 mg/kg/día hasta que se controlen las convulsiones o los efectos secundarios impidan aumentos adicionales. La dosis máxima recomendada es de 60 mg/kg/día. Si la dosis diaria total supera los 250 mg, debe administrarse en dosis divididas.
No se ha establecido una buena correlación entre la dosis diaria, las concentraciones séricas y el efecto terapéutico. Sin embargo, se considera que las concentraciones séricas de valproato terapéutico para la mayoría de los pacientes con crisis de ausencia oscilan entre 50 y 100 mcg/mL. Algunos pacientes pueden controlarse con concentraciones séricas más bajas o más altas.
A medida que la dosis de **DIVALPREX®** se titula hacia arriba, las concentraciones sanguíneas de fenobarbital y/o fenitoína pueden verse afectadas.
Los medicamentos antiepilépticos no deben suspenderse abruptamente en pacientes a quienes se administra el medicamento para prevenir convulsiones mayores debido a la gran posibilidad de precipitar un estado epiléptico con hipoxia concomitante y amenaza para la vida.
En pacientes epilépticos que recibieron tratamiento previo con ácido valproico, los comprimidos de **DIVALPREX®** deben iniciarse con la misma dosis diaria y horario de dosificación. Después de estabilizar al paciente con las tabletas de **DIVALPREX®**, se puede elegir un programa de dosificación de dos o tres veces al día en pacientes seleccionados.
Migraña
DIVALPREX® está indicado para la profilaxis de las migrañas en adultos.
Los comprimidos de **DIVALPREX®** se administran por vía oral. La dosis inicial recomendada es de 250 mg dos veces al día. Algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis de hasta 1.000 mg/día. En los ensayos clínicos con divalproato de sodio, no hubo evidencia de que las dosis más altas condujeran a una mayor eficacia.
Consejos generales de dosificación
Posología en pacientes de edad avanzada
Debido a una disminución en el aclaramiento libre de valproato y posiblemente a una mayor sensibilidad a la somnolencia en los ancianos, la dosis inicial debe reducirse en estos pacientes. La dosis debe aumentarse más lentamente y con un control regular de la ingesta de líquidos y nutrientes, deshidratación, somnolencia y otras reacciones adversas.
Se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción del valproato en pacientes con disminución de la ingesta de alimentos o líquidos y en pacientes con somnolencia excesiva. La dosis terapéutica final debe alcanzarse sobre la base de tanto la tolerabilidad como la respuesta clínica.
Reacciones adversas relacionadas con la dosis
La frecuencia de los efectos adversos (en particular, enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. La probabilidad de trombocitopenia parece aumentar significativamente con concentraciones de valproato total de ≥110 mcg/ml (mujeres) o ≥135 mcg/ml (hombres). El beneficio de un efecto terapéutico mejorado con dosis más altas debe sopesarse frente a la posibilidad de una mayor incidencia de reacciones adversas.
Irritación gastrointestinal
Los pacientes que experimentan irritación gastrointestinal (GI) pueden beneficiarse de la administración del fármaco con alimentos o aumentando lentamente la dosis desde un nivel bajo inicial.
Posología en pacientes que toman rufinamide
Los pacientes estabilizados con rufinamide antes de que se les prescriba valproato deben comenzar la terapia con valproato en una dosis baja y ajustar la dosis a una dosis clínicamente efectiva.

CONTRAINDICACIONES
- **DIVALPREX®** no debe administrarse a pacientes con enfermedad hepática o problemas de disfunción hepáticos significativos.
- **DIVALPREX®** está contraindicado en pacientes con trastornos mitocondriales conocidos causados por mutaciones en la ADN polimerasa mitocondrial γ (POLG; por ejemplo, síndrome de Alpers-Huttenlocher) y niños menores de dos años que se sospecha que tienen un trastorno relacionado con POLG
- **DIVALPREX®** está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco.
- **DIVALPREX®** está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea.

Para uso en la profilaxis de las migrañas: **DIVALPREX®** está contraindicado en mujeres embarazadas y en mujeres en edad fértil que no usan métodos anticonceptivos efectivos.

Nomb. Producto:	DIVALPREX® 250 - 500	**Presentación:**	PROSPECTO
Cód. Interno:	320613-002	**Pharmacode:**	20613
Cód. EAN:			
Sustrato:	OBRA 56 g		
Tintas CMYK:			
Tintas Pantone:	1	**Reflex blue C**	
Barniz:	NO		
Troquel:	NO	**Fto. Ab.** 480 x 380 mm	**Fto. Cerrado:** 30 x 190 mm
Aprobación:			

Classic Diseño & Fotografía
O.T. 3832

Classic grupo creativo
Alejandro Gallinal 2325

24/04/2023

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
REACCIONES ADVERSAS QUE AMENAZAN LA VIDA
Hepatotoxicidad
Población general: Se ha producido insuficiencia hepática con resultado de muerte en pacientes que reciben valproato y sus derivados. Estos incidentes generalmente han ocurrido durante los primeros seis meses de tratamiento. La hepatotoxicidad grave o fatal puede estar precedida por síntomas inespecíficos como malestar general, debilidad, letargo, edema facial, anorexia y vómitos. En pacientes con epilepsia, también puede ocurrir una pérdida del control de las convulsiones. Los pacientes deben ser monitoreados de cerca por la aparición de estos síntomas. Se deben realizar análisis hepáticos en suero antes de la terapia y posteriormente a intervalos frecuentes, especialmente durante los primeros seis meses.
Los niños menores de dos años tienen un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos que toman múltiples anticonvulsivos, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, aquellos con trastornos convulsivos severos acompañados de retraso mental y aquellos con enfermedad cerebral orgánica. Cuando se utilice **DIVALPREX®** en este grupo de pacientes, se debe utilizar con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse frente a los riesgos. La incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.
Pacientes con enfermedad mitocondrial: existe un mayor riesgo de insuficiencia hepática aguda inducida por valproato y muertes resultantes en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados por mutaciones en el gen del ADN polimerasa γ mitocondrial (POLG) (por ej. Síndrome de Alpers Huttenlocher). **DIVALPREX®** está contraindicado en pacientes que se sabe que tienen trastornos mitocondriales causados por mutaciones POLG y en niños menores de dos años de edad con sospecha clínica de tener un trastorno mitocondrial.
En pacientes mayores de dos años con sospecha clínica de enfermedad mitocondrial hereditaria, **DIVALPREX®** solo debe usarse después de que otros anticonvulsivos hayan fallado. Este grupo de pacientes de mayor edad debe ser monitoreado de cerca durante el tratamiento con **DIVALPREX®** para el desarrollo de daño hepático agudo con evaluaciones clínicas periódicas y pruebas hepáticas en suero. La detección de mutaciones de POLG debe realizarse de acuerdo con la práctica clínica actual.
Riesgo Fetal
Población general: Se ha producido insuficiencia hepática con resultado de muerte en pacientes que reciben valproato y sus derivados. Estos incidentes generalmente han ocurrido durante los primeros seis meses de tratamiento. La hepatotoxicidad grave o fatal puede estar precedida por síntomas inespecíficos como malestar general, debilidad, letargo, edema facial, anorexia y vómitos. En pacientes con epilepsia, también puede ocurrir una pérdida del control de las convulsiones. Los pacientes deben ser monitoreados de cerca por la aparición de estos síntomas. Se deben realizar análisis hepáticos en suero antes de la terapia y posteriormente a intervalos frecuentes, especialmente durante los primeros seis meses.
El valproato puede causar malformaciones congénitas importantes, en particular defectos del tubo neural (por ej., espina bífida). Además, el valproato puede provocar una disminución de las puntuaciones de coeficiente intelectual y trastornos del neurodesarrollo después de la exposición en el útero.
Por lo tanto, el valproato está contraindicado para la profilaxis de los dolores de cabeza por migraña en mujeres embarazadas y en mujeres en edad fértil que no usan métodos anticonceptivos efectivos. El valproato no debe usarse para tratar a mujeres con epilepsia o trastorno bipolar que están embarazadas o planean quedar embarazadas, a menos que otros medicamentos no hayan logrado controlar adecuadamente los síntomas o estén de otra manera inaceptable.
El valproato no debe administrarse a una mujer en edad fértil a menos que otros medicamentos no hayan logrado controlar adecuadamente los síntomas o sean inaceptables. En tales situaciones, se debe utilizar un método anticonceptivo eficaz.
Pancreatitis
Se han notificado casos de pancreatitis potencialmente mortal tanto en niños como en adultos que recibieron valproato. Algunos de los casos se han descrito como hemorrágicos con una rápida progresión desde los síntomas iniciales hasta la muerte. Se han informado casos poco después del uso inicial, así como después de varios años de uso. Se debe advertir a los pacientes y tutores que el dolor abdominal, las náuseas, los vómitos y/o la anorexia pueden ser síntomas de pancreatitis que requieren una evaluación médica inmediata. Si se diagnostica pancreatitis, normalmente se debe suspender el valproato. Se debe iniciar un tratamiento alternativo para la afección médica subyacente según esté clínicamente indicado
Hepatotoxicidad
Información general sobre hepatotoxicidad
Se ha producido insuficiencia hepática con resultado de muerte en pacientes que recibieron valproato. Estos incidentes generalmente han ocurrido durante los primeros seis meses de tratamiento. La hepatotoxicidad grave o fatal puede estar precedida por síntomas inespecíficos como malestar general, debilidad, letargo, edema facial, anorexia y vómitos. En pacientes con epilepsia, también puede ocurrir una pérdida del control de las convulsiones.
Los pacientes deben ser monitoreados de cerca por la aparición de estos síntomas. Se deben realizar análisis hepáticos en sangre antes de la terapia y posteriormente a intervalos frecuentes, especialmente durante los primeros seis meses de la terapia con valproato. Sin embargo, los proveedores de atención médica no deben confiar totalmente en los resultados de los análisis de sangre, ya que estas pruebas pueden no ser anormales en todos los casos, pero también deben considerar los resultados de un examen físico y un historial médico provisionales cuidadosos.
Se debe tener precaución al administrar productos con valproato a pacientes con antecedentes de enfermedad hepática. Los pacientes que toman múltiples anticonvulsivos, los niños, los que tienen trastornos metabólicos congénitos, los que tienen trastornos convulsivos graves acompañados de retraso mental y los que tienen una enfermedad cerebral orgánica pueden correr un riesgo particular.
La experiencia ha indicado que los niños menores de dos años tienen un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones antes mencionadas.
Cuando se utilice **DIVALPREX®** en este grupo de pacientes, se debe utilizar con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse frente a los riesgos. En grupos de pacientes progresivamente mayores, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente.
Pacientes con enfermedad mitocondrial conocida o sospechada
DIVALPREX® está contraindicado en pacientes que se sabe que tienen trastornos mitocondriales causados por mutaciones POLG y niños menores de dos años de edad con sospecha clínica de tener un trastorno mitocondrial. Se ha informado insuficiencia hepática aguda inducida por valproato y muertes relacionadas con el hígado en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados por mutaciones en el gen de la ADN polimerasa mitocondrial γ (POLG) (por ej., síndrome de Alpers Huttenlocher) a una tasa mayor que aquellos sin estos síndromes. La mayoría de los casos notificados de insuficiencia hepática en pacientes con estos síndromes se han identificado en niños y adolescentes.
Los trastornos relacionados con POLG deben sospecharse en pacientes con antecedentes familiares o síntomas sugestivos de un trastorno relacionado con POLG, que incluyen, entre otros, encefalopatía inexplicable, epilepsia refractaria (focal, mioclónica), estado epiléptico en la presentación, retrasos en el desarrollo, regresión psicomotora, neuropatía sensitivo motora axonal, miopatía, ataxia cerebelosa, oftalmoplejía o migraña complicada con aura occipital. Las pruebas de mutación de POLG deben realizarse de acuerdo con la práctica clínica actual para la evaluación diagnóstica de dichos trastornos. Las mutaciones A467T y W748S están presentes en aproximadamente 2/3 de los pacientes con trastornos relacionados con POLG autosómico recesivo.
En pacientes mayores de dos años con sospecha clínica de enfermedad mitocondrial hereditaria, **DIVALPREX®** solo debe usarse después de que otros anticonvulsivos hayan fallado.
Este grupo de pacientes mayores debe ser monitoreado de cerca durante el tratamiento con **DIVALPREX®** para el desarrollo de daño hepático agudo con evaluaciones clínicas regulares y monitoreo de pruebas hepáticas en sangre.
El fármaco debe suspenderse inmediatamente en presencia de disfunción hepática significativa, sospechada o aparente.
En algunos casos, la disfunción hepática ha progresado a pesar de la interrupción del fármaco.
Defectos de nacimiento estructurales
El valproato puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Los datos del registro de embarazo muestran que el uso de valproato materno puede causar defectos del tubo neural y otras anomalías estructurales (por ej., defectos craneofaciales, malformaciones cardiovasculares, hipospadias, malformaciones de las extremidades). La tasa de malformaciones congénitas entre los bebés nacidos de madres que usan valproato es aproximadamente cuatro veces mayor que la tasa entre los bebés nacidos de madres epilépticas que usan otras monoterapias anticonvulsivas. La evidencia sugiere que la suplementación con ácido fólico antes de la concepción y durante el primer trimestre del embarazo disminuye el riesgo de defectos congénitos del tubo neural en la población general.
Disminución del coeficiente intelectual después de la exposición en el útero
El valproato puede causar una disminución de las puntuaciones de coeficiente intelectual después de la exposición *en el útero*. Los estudios epidemiológicos publicados han indicado que los niños expuestos al valproato *en el útero* tienen puntuaciones más bajas en las pruebas cognitivas que los niños expuestos en el útero a otro fármaco antiepiléptico o a ningún fármaco antiepiléptico. El más grande de estos estudios es un estudio de cohorte prospectivo realizado en los Estados Unidos y el Reino Unido que encontró que los niños con exposición prenatal al valproato (n=62) tenían puntajes de CI más bajos a los 6 años (97 [IC del 95% 94-101]) que los niños con exposición prenatal a los otros tratamientos de monoterapia con fármacos antiepilépticos evaluados: lamotrigina (108 [IC 95% 105-110]), carbamazepina (105 [IC 95% 102-108]) y fenitoína (108 [IC 95% 104-112]). No se sabe cuándo ocurren los efectos cognitivos en los niños expuestos al valproato durante el embarazo. Debido a que las mujeres en este estudio estuvieron expuestas a medicamentos antiepilépticos durante el embarazo, no se pudo evaluar si el riesgo de disminución del coeficiente intelectual estaba relacionado con un período de tiempo particular durante el embarazo.
Aunque todos los estudios disponibles tienen limitaciones metodológicas, el peso de la evidencia respalda la conclusión de que la exposición al valproato *en el útero* puede causar una disminución del coeficiente intelectual en los niños.
En estudios con animales, las crías con exposición prenatal al valproato tuvieron malformaciones similares a las observadas en humanos y demostraron deficiencias neuroconductuales.
Uso en mujeres en edad fértil
Debido al riesgo para el feto de disminución del coeficiente intelectual, trastornos del neurodesarrollo y malformaciones congénitas importantes (incluidos los defectos del tubo neural), que pueden ocurrir muy temprano en el embarazo, no se debe administrar valproato a una mujer en edad fértil a menos que otros medicamentos hayan fallado, proporcionan un control inadecuado de los síntomas o son inaceptables. Esto es especialmente importante cuando se considera el uso de valproato para una afección que generalmente no se asocia con una lesión permanente o la muerte, como la profilaxis de las migrañas. Las mujeres deben usar métodos anticonceptivos efectivos mientras usan valproato.
Se debe asesorar regularmente a las mujeres en edad fértil sobre los riesgos y beneficios relativos del uso de valproato durante el embarazo. Esto es especialmente importante para las mujeres que planean un embarazo y para las niñas al comienzo de la pubertad; se deben considerar opciones terapéuticas alternativas para estos pacientes.
Para prevenir convulsiones mayores, el valproato no debe suspenderse abruptamente, ya que esto puede precipitar un estado epiléptico con hipoxia materna y fetal resultante y peligro para la vida.
La evidencia sugiere que la suplementación con ácido fólico antes de la concepción y durante el primer trimestre del embarazo disminuye el riesgo de defectos congénitos del tubo neural en la población general. No se sabe si el suplemento de ácido fólico reduce el riesgo de defectos del tubo neural o disminución del coeficiente intelectual en los hijos de mujeres que reciben valproato. La suplementación con ácido fólico en la dieta, tanto antes de la concepción como durante el embarazo, debe recomendarse de forma rutinaria a las pacientes que usan valproato.
Pancreatitis
Se han notificado casos de pancreatitis potencialmente mortal tanto en niños como en adultos que recibieron valproato. Algunos de los casos se han descrito como hemorrágicos con una rápida progresión desde los síntomas iniciales hasta la muerte. Algunos casos han ocurrido poco después del uso inicial, así como después de varios años de uso. La tasa basada en los casos notificados supera la esperada en la población general y ha habido casos en los que la pancreatitis reapareció después de la reexposición con valproato. En ensayos clínicos, hubo 2 casos de pancreatitis sin etiología alternativa en 2.416 pacientes, lo que representa 1.044 pacientes-año de experiencia.
Se debe advertir a los pacientes y curadores que el dolor abdominal, las náuseas, los vómitos y/o la anorexia pueden ser síntomas de pancreatitis que requieren una evaluación médica inmediata. Si se diagnostica pancreatitis, normalmente se debe interrumpir el tratamiento con **DIVALPREX®**. Se debe iniciar un tratamiento alternativo para la afección médica subyacente según esté clínicamente indicado.
Trastornos del ciclo de la urea
DIVALPREX® está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea (UCD).
Se ha notificado encefalopatía hiperamonémica, a veces mortal, después del inicio de la terapia con valproato en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, un grupo de anomalías genéticas poco frecuentes, en particular la deficiencia de ornitina transcarbamilasa.
Antes de iniciar el tratamiento con **DIVALPREX®**, se debe considerar la evaluación de UCD en los siguientes pacientes:
1) aquellos con antecedentes de encefalopatía o coma inexplicable, encefalopatía asociada con una carga proteica, encefalopatía relacionada con el embarazo o posparto, retraso mental inexplicable o antecedentes de niveles elevados de amoníaco o glutamina en plasma;
2) aquellos con vómitos cíclicos y letargo, irritabilidad extrema episódica, ataxia, BUN bajo o evitación de proteínas;
3) aquellos con antecedentes familiares de UCD o antecedentes familiares de muertes infantiles inexplicables (particularmente varones);
4) aquellos con otros signos o síntomas de UCD.
Los pacientes que desarrollen síntomas de encefalopatía hiperamonémica inexplicable mientras reciben terapia con valproato deben recibir tratamiento inmediato (incluida la suspensión de la terapia con valproato) y ser evaluados para detectar trastornos subyacentes del ciclo de la urea.
Comportamiento e ideación suicida
Los fármacos antiepilépticos (FAE), incluido **DIVALPREX®**, aumentan el riesgo de pensamientos o conductas suicidas en pacientes que toman estos fármacos por cualquier indicación. Los pacientes tratados con cualquier FAE por cualquier indicación deben ser monitoreados para detectar la aparición o el empeoramiento de depresión, pensamientos o comportamientos suicidas y/o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o el comportamiento.

Los análisis agrupados de 199 ensayos clínicos controlados con placebo (terapia mono y adyuvante) de 11 FAE diferentes mostraron que los pacientes asignados al azar a uno de los FAE tenían aproximadamente el doble de riesgo (riesgo relativo ajustado 1,8; IC del 95%: 1,2 - 2,7) de suicidio, pensamiento o comportamiento en comparación con los pacientes asignados al azar a placebo. En estos ensayos, que tuvieron una mediana de duración del tratamiento de 12 semanas, la tasa de incidencia estimada de ideación o conducta suicida entre 27.863 pacientes tratados con FAE fue del 0,43 %, en comparación con el 0,24 % entre 16.029 pacientes tratados con placebo, lo que representa un aumento de aproximadamente un caso de pensamiento o conducta suicida por cada 530 pacientes atendidos. Hubo cuatro suicidios en pacientes tratados con fármacos en los ensayos y ninguno en pacientes tratados con placebo, pero el número es demasiado pequeño para permitir una conclusión sobre el efecto del fármaco en el suicidio.
El aumento del riesgo de pensamientos o conductas suicidas con los FAE se observó tan pronto como una semana después de comenzar el tratamiento farmacológico con FAE y persistió durante la duración del tratamiento evaluado. Debido a que la mayoría de los ensayos incluidos en el análisis no se extendieron más allá de las 24 semanas, no se pudo evaluar el riesgo de pensamientos o conductas suicidas más allá de las 24 semanas.
El riesgo de pensamientos o conductas suicidas fue generalmente consistente entre las drogas en los datos analizados.
El hallazgo de un mayor riesgo con los FAE de diversos mecanismos de acción y en una variedad de indicaciones sugiere que el riesgo se aplica a todos los FAE utilizados para cualquier indicación. El riesgo no varió sustancialmente según la edad (5-100 años) en los ensayos clínicos analizados.
La tabla 1 muestra el riesgo absoluto y relativo por indicación para todos los FAE evaluados.

Tabla 1. Riesgo por indicación de fármacos antiepilépticos en el análisis agrupado por Fármaco

Indicación	Placebo	Medicamento	Riesgo relativo:	Diferencia de riesgo:
	Pacientes con eventos por 1.000 pacientes	Pacientes con eventos por 1.000 pacientes	incidencia de eventos en pacientes con medicamentos/incidencia en pacientes con placebo	pacientes con medicamentos adicionales con eventos por cada 1.000 pacientes
Epilepsia	1.0	3.4	3.5	2.4
Psiquiátrico	5.7	8.5	1.5	2.9
Otro	1.0	1.8	1.9	0.9
Total	2.4	4.3	1.8	1.9

El riesgo relativo de pensamientos o conductas suicidas fue mayor en los ensayos clínicos de epilepsia que en los ensayos clínicos de enfermedades psiquiátricas u otras, pero las diferencias de riesgo absoluto fueron similares para las indicaciones de epilepsia y psiquiátricas.
Cualquiera que esté considerando recetar **DIVALPREX®** o cualquier otro FAE debe sopesar el riesgo de pensamientos o conductas suicidas con el riesgo de una enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se recetan FAE están asociadas con morbilidad y mortalidad y un mayor riesgo de pensamientos y conductas suicidas. Si surgen pensamientos y conductas suicidas durante el tratamiento, el prescriptor debe considerar si la aparición de estos síntomas en un paciente determinado puede estar relacionada con la enfermedad que se está tratando.
Sangrado y otros trastornos hematopoyéticos
El valproato se asocia con trombocitopenia relacionada con la dosis. En un ensayo clínico de valproato como monoterapia en pacientes con epilepsia, 34/126 pacientes (27%) que recibieron aproximadamente 50 mg/kg/ día en promedio, tuvieron al menos un valor de plaquetas ≤75 x 10^9/L. Aproximadamente la mitad de estos pacientes interrumpieron el tratamiento y el recuento de plaquetas volvió a la normalidad. En los pacientes restantes, los recuentos de plaquetas se normalizaron con el tratamiento continuado. En este estudio, la probabilidad de trombocitopenia pareció aumentar significativamente con concentraciones de valproato total de ≥110 mcg/mL (mujeres) o ≥135 mcg/mL (hombres). Por lo tanto, el beneficio terapéutico que puede acompañar a las dosis más altas debe sopesarse frente a la posibilidad de una mayor incidencia de efectos adversos. El uso de valproato también se ha asociado con disminuciones en otras líneas celulares y mielodisplasia.
Debido a los informes de citopenias, inhibición de la fase secundaria de la agregación plaquetaria y parámetros de coagulación anormales (por ej., fibrinógeno bajo, deficiencias del factor de coagulación, enfermedad de VonWillebrand adquirida), se recomienda realizar hemogramas completos y pruebas de coagulación antes de iniciar la terapia y a intervalos periódicos. Se recomienda que las pacientes que reciben **DIVALPREX®** sean monitoreadas para hemogramas y parámetros de coagulación antes de la cirugía planificada y durante el embarazo. La evidencia de hemorragia, hematomas o un trastorno de la hemostasia/coagulación es una indicación para la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento.
Hiperamonemia
Se ha informado hiperamonemia en asociación con la terapia con valproato y puede estar presente a pesar de las pruebas de función hepática normales. En pacientes que desarrollan letargia y vómitos inexplicables o cambios en el estado mental, se debe considerar la encefalopatía hiperamonémica y se debe medir el nivel de amoníaco. También se debe considerar la hiperamonemia en pacientes que presentan hipotermia. Si aumenta el amoníaco, se debe suspender la terapia con valproato. Se deben iniciar las intervenciones apropiadas para el tratamiento de la hiperamonemia, y dichos pacientes deben someterse a una investigación para detectar trastornos subyacentes del ciclo de la urea.
Las elevaciones asintomáticas de amoníaco son más comunes y, cuando están presentes, requieren una estrecha vigilancia de los niveles de amoníaco en plasma. Si la elevación persiste, se debe considerar la interrupción del tratamiento con valproato.
Hiperamonemia y encefalopatía asociadas con el uso concomitante de topiramato
La administración concomitante de topiramato y valproato se ha asociado con hiperamonemia con o sin encefalopatía en pacientes que han tolerado cualquiera de los dos fármacos solos. Los síntomas clínicos de la encefalopatía hiperamonémica a menudo incluyen alteraciones agudas en el nivel de conciencia y/o función cognitiva con letargo o vómitos. La hipotermia también puede ser una manifestación de hiperamonemia. En la mayoría de los casos, síntomas y signos disminuyeron con la suspensión de cualquiera de los fármacos. Esta reacción adversa no se debe a una interacción farmacocinética. Los pacientes con errores congénitos del metabolismo o actividad mitocondrial hepática reducida pueden tener un mayor riesgo de hiperamonemia con o sin encefalopatía. Aunque no se ha estudiado, una interacción de topiramato y valproato puede exacerbar defectos existentes o desenmascarar deficiencias en personas susceptibles. En pacientes que desarrollan letargo, vómitos o cambios en el estado mental sin causa aparente, se debe considerar la encefalopatía hiperamonémica y se debe medir el nivel de amoníaco.
Hipotermia
Se ha informado hipotermia, definida como una caída involuntaria de la temperatura central del cuerpo a <35 °C (95 °F), en asociación con la terapia con valproato, tanto en combinación con hiperamonemia como en ausencia de esta. Esta reacción adversa también puede ocurrir en pacientes que usan topiramato concomitante con valproato después de comenzar el tratamiento con topiramato o después de aumentar la dosis diaria de topiramato. Se debe considerar suspender el valproato en pacientes que desarrollan hipotermia, que puede manifestarse por una variedad de anomalías clínicas que incluyen letargo, confusión, coma y alteraciones significativas en otros sistemas de órganos importantes, como los sistemas cardiovascular y respiratorio. El manejo clínico y la evaluación deben incluir el examen de los niveles de amoníaco en sangre.
Reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)/reacciones de hipersensibilidad multiorgánica
Se ha notificado una reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), también conocida como hipersensibilidad multiorgánica, en pacientes que toman valproato. DRESS puede ser mortal o potencialmente mortal. DRESS típicamente, aunque no exclusivamente, se presenta con fiebre, erupción cutánea, linfadenopatía y/o hinchazón facial, en asociación con compromiso de otros sistemas orgánicos, como hepatitis, nefritis, anomalías hematológicas, miocarditis o miositis que a veces se asemeja a una infección viral aguda. La eosinofilia a menudo está presente. Debido a que este trastorno es variable en su expresión, pueden estar involucrados otros sistemas de órganos que no se mencionan aquí. Es importante tener en cuenta que las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, como fiebre o linfadenopatía, pueden estar presentes, aunque la erupción no sea evidente. Si tales signos o síntomas están presentes, el paciente debe ser evaluado inmediatamente. El valproato debe suspenderse y no reanudarse si no se puede establecer una etiología alternativa para los signos o síntomas.
Interacción con antibióticos carbapenémicos
Los antibióticos carbapenem (por ejemplo, ertapenem, imipenem, meropenem; esta no es una lista completa) pueden reducir las concentraciones séricas de valproato a niveles subterapéuticos, lo que provoca la pérdida del control de las convulsiones. Las concentraciones séricas de valproato deben controlarse con frecuencia después de iniciar la terapia con carbapenémicos. Se debe considerar una terapia antibacteriana o anticonvulsiva alternativa si las concentraciones séricas de valproato caen significativamente o si se deteriora el control de las convulsiones.
Somnolencia en los ancianos
En un ensayo multicéntrico, doble ciego, de valproato en pacientes de edad avanzada con demencia (edad media = 83 años), las dosis se aumentaron en 125 mg/día hasta una dosis objetivo de 20 mg/kg/día. Significativamente una mayor proporción de pacientes con valproato tenían somnolencia en comparación con el placebo y, aunque no fue estadísticamente significativo, hubo una mayor proporción de pacientes con deshidratación.
Las interrupciones por somnolencia también fueron significativamente más altas que con placebo. En algunos pacientes con somnolencia (aproximadamente la mitad), se asoció una ingesta nutricional reducida y pérdida de peso. Hubo una tendencia en los pacientes que experimentaron estos eventos a tener una concentración de albúmina inicial más baja, un aclaramiento de valproato más bajo y un BUN más alto. En pacientes de edad avanzada, la dosis debe aumentarse más lentamente y con un control regular de la ingesta de líquidos y nutrientes, deshidratación, somnolencia y otras reacciones adversas. Se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción del valproato en pacientes con disminución de la ingesta de alimentos o líquidos y en pacientes con somnolencia excesiva.
Monitoreo: concentración de fármaco en plasma
Dado que el valproato puede interactuar con medicamentos administrados simultáneamente que son capaces de inducir enzimas, se recomiendan determinaciones periódicas de la concentración plasmática de valproato y medicamentos concomitantes durante el curso inicial de la terapia.
Efecto sobre cetonas y pruebas de función tiroidea
El valproato se elimina parcialmente en la orina como un cetometabolito, lo que puede dar lugar a una interpretación falsa de la prueba de cetonas en orina.
Ha habido informes de pruebas de función tiroidea alteradas asociadas con valproato. Se desconoce el significado clínico de estos.
Efecto sobre la replicación de los virus VIH y CMV
Hay estudios *in vitro* que sugieren que el valproato estimula la replicación de los virus VIH y CMV bajo ciertas condiciones experimentales. La consecuencia clínica, si la hay, no se conoce.
Además, la relevancia de estos hallazgos *in vitro* es incierta para los pacientes que reciben terapia antirretroviral de supresión máxima. No obstante, estos datos deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados de la monitorización periódica de la carga viral en pacientes infectados por el VIH que reciben valproato o al realizar un seguimiento clínico de pacientes infectados por el CMV.
Residuos de medicamentos en las heces
Ha habido informes raros de residuos de medicamentos en las heces. Algunos pacientes han tenido trastornos gastrointestinales anatómicos (incluyendo ileostomía o colostomía) o funcionales con tiempos de tránsito GI acortados. En algunos informes, se han producido residuos de medicamentos en el contexto de la diarrea. Se recomienda controlar los niveles de valproato en plasma en pacientes que experimentan residuos de medicamentos en las heces, y se debe monitorear la condición clínica de los pacientes. Si está clínicamente indicado, se puede considerar un tratamiento alternativo.

REACCIONES ADVERSAS
Las siguientes reacciones adversas graves se describen a continuación:
- Insuficiencia hepática
- Defectos de nacimiento
- Disminución del coeficiente intelectual después de la exposición en el útero
- Pancreatitis
- Encefalopatía hiperamonémica
- Comportamiento e ideación suicida
- Sangrado y otros trastornos hematopoyéticos
- Hipotermia
- Reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)/Reacción multiorgánica, reacciones de hipersensibilidad
- Somnolencia en los ancianos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.
Manía
La incidencia de eventos emergentes del tratamiento se ha determinado en base a datos combinados de dos ensayos clínicos controlados con placebo de tres semanas de divalproato de sodio en el tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar. Las reacciones adversas fueron generalmente de intensidad leve o moderada, pero a veces fueron lo suficientemente graves como para interrumpir el tratamiento. En los ensayos clínicos, las tasas de terminación prematura debido a la intolerancia no fueron estadísticamente diferentes entre el placebo, divalproato de sodio y el carbonato de litio. Un total de 4%, 8% y 11% de los pacientes interrumpieron la terapia debido a intolerancia en los grupos de placebo, divalproato de sodio y carbonato de litio, respectivamente.

La Tabla 2 resume las reacciones adversas notificadas para los pacientes en estos ensayos donde la tasa de incidencia en el grupo tratado con divalproato de sodio fue superior al 5% y mayor que la incidencia del placebo, o donde la incidencia en el grupo tratado con divalproato de sodio fue estadísticamente significativamente mayor que la del grupo placebo. Los vómitos fueron la única reacción que informaron significativamente (p ≤ 0,05) más pacientes que recibieron divalproato de sodio en comparación con el placebo.

Tabla 2. Reacciones adversas informadas por > 5% de los pacientes tratados con divalproato de sodio durante ensayos controlados con placebo de manía aguda[1]

Reacción adversa	Divalproato de sodio (n = 89) %	Placebo (n = 97) %
Náuseas	22	15
Somnolencia	19	12
Mareo	12	4
Vómitos	12	3
Lesiones accidentales	11	5
Astenia	10	7
Dolor abdominal	9	8
Dispepsia	9	8
Sarpullido	6	3

[1] Las siguientes reacciones adversas ocurrieron con una incidencia igual o mayor para el placebo que para divalproato de sodio: dolor de espalda, dolor de cabeza, estreñimiento, diarrea, temblor y faringitis.

Las siguientes reacciones adversas adicionales fueron reportadas por más del 1% pero no más del 5% de los 89 pacientes tratados con divalproato de sodio en ensayos clínicos controlados:
Cuerpo en general: dolor de pecho, escalofríos, escalofríos y fiebre, fiebre, dolor de cuello, rigidez de cuello.
Sistema Cardiovascular: Hipertensión, hipotensión, palpitaciones, hipotensión postural, taquicardia, vasodilatación.
Sistema Digestivo: Anorexia, incontinencia fecal, flatulencia, gastroenteritis, glositis, absceso periodontal.
Sistema Hemático y Linfático: Equimosis.
Trastornos Metabólicos y Nutricionales: Edema, edema periférico.
Sistema musculoesquelético: Artralgia, artrosis, calambres en las piernas, espasmos.
Sistema Nervioso: Sueños anormales, marcha anormal, agitación, ataxia, reacción catatónica, confusión, depresión, diplopía, disartria, alucinaciones, hipertonía, hipocinesia, insomnio, parestesia, reflejos aumentados, discinesia tardía, alteraciones del pensamiento, vértigo.
Sistema Respiratorio: Disnea, rinitis.
Piel y Anexos: Alopecia, lupus eritematoso discoide, piel seca, forunculosis, exantema maculopapular, seborrea.
Sentidos especiales: Ambliopía, conjuntivitis, sordera, ojos secos, dolor de oído, dolor de ojos, tinnitus.
Sistema urogenital: dismenorrea, disuria, incontinencia urinaria.
Epilepsia
Según un ensayo controlado con placebo de terapia complementaria para el tratamiento de convulsiones parciales complejas, divalproato de sodio fue generalmente bien tolerado y la mayoría de las reacciones adversas se clasificaron como de gravedad leve a moderada. La intolerancia fue el principal motivo de interrupción en los pacientes tratados con divalproato de sodio (6 %), en comparación con el 1% de los pacientes tratados con placebo.
La Tabla 3 enumera las reacciones adversas emergentes del tratamiento que informaron ≥ 5% de los pacientes tratados con divalproato de sodio y cuya incidencia fue mayor que en el grupo de placebo, en el ensayo controlado con placebo de terapia adyuvante para el tratamiento de crisis parciales complejas. Dado que los pacientes también fueron tratados con otros medicamentos antiepilépticos, en la mayoría de los casos no es posible determinar si las siguientes reacciones adversas pueden atribuirse a divalproato de sodio solo o a la combinación de divalproato de sodio y otros medicamentos antiepilépticos.

Tabla 3. Reacciones adversas informadas por ≥5% de los pacientes tratados con divalproato de sodio durante el ensayo controlado con placebo de terapia adyuvante para convulsiones parciales complejas

Sistema corporal/reacción	Divalproato de sodio (n = 77) %	Placebo (n = 70) %
Cuerpo como un todo		
Dolor de cabeza	31	21
Astenia	27	7
Fiebre	6	4
Sistema gastrointestinal		
Náuseas	48	14
Vómitos	27	7
Dolor abdominal	23	6
Diarrea	13	6
Anorexia	12	0
Dispepsia	8	4
Estreñimiento	5	1
Sistema nervioso		
Somnolencia	27	11
Temblor	25	6
Mareo	25	13
Diplopía	16	9
Ambliopía/visión borrosa	12	9
Ataxia	8	1
Nistagmo	8	1
Labilidad emocional	6	4
Pensamiento anormal	6	0
Amnesia	5	1
Sistema respiratorio		
Síndrome gripal	12	9
Infección	12	6
Bronquitis	5	1
Rinitis	5	4
Otro		
Alopecia	6	1
Pérdida de peso	6	2

La **Tabla 4** enumera las reacciones adversas emergentes del tratamiento que fueron informadas por ≥ 5 % de los pacientes en el grupo de dosis alta de valproato, y para las cuales la incidencia fue mayor que en el grupo de dosis baja, en un ensayo controlado de monoterapia con divalproato de sodio para el tratamiento de crisis parciales complejas. Dado que a los pacientes se les tituló otro fármaco antiepiléptico durante la primera parte del ensayo, en muchos casos no es posible determinar si las siguientes reacciones adversas pueden atribuirse al divalproato de sodio solo o a la combinación de valproato y otros fármacos antiepilépticos.

Tabla 4. Reacciones adversas informadas por ≥5% de los pacientes en el grupo de dosis alta en el ensayo controlado de monoterapia con valproato para convulsiones parciales complejas[1]

Sistema corporal/reacción	Dosis alta (n = 131) %	Dosis baja (n = 134) %
Cuerpo como un todo		
Astenia	21	10
Sistema gastrointestinal		
Náuseas	34	26
Diarrea	23	19
Vómitos	23	15
Dolor abdominal	12	9
Anorexia	11	4
Dispepsia	11	10
Sistema hemático/linfático		
Trombocitopenia	24	1
Equimosis	5	4
Metabólico/Nutricional		
Aumento de peso	9	4
Edema periférico	8	3
Sistema nervioso		
Temblor	57	19
Somnolencia	30	18
Mareo	18	13
Insomnio	15	9
Nerviosismo	11	7
Amnesia	7	4
Nistagmo	7	1
Depresión	5	4
Sistema respiratorio		
Infección	20	13
Faringitis	8	2
Disnea	5	1
Piel y apéndices		
Alopecia	24	13
Sentidos especiales		
Ambliopía/visión borrosa	8	4
Tinnitus	7	1

[1] El dolor de cabeza fue la única reacción adversa que ocurrió en ≥ 5% de los pacientes en el grupo de dosis alta y con una incidencia igual o mayor en el grupo de dosis baja.

Más del 1% pero menos del 5% de los 358 pacientes tratados con valproato en los ensayos controlados de convulsiones parciales complejas, informaron las siguientes reacciones adversas adicionales:
Sistema Cardiovascular: Taquicardia, hipertensión, palpitaciones.
Sistema Digestivo: Aumento del apetito, flatulencia, hematemesis, eructos, pancreatitis, absceso periodontal.
Sistema Hemático y Linfático: Petequias.
Trastornos metabólicos y nutricionales: aumento de SGOT, aumento de SGPT.
Sistema musculoesquelético: mialgia, espasmos, artralgia, calambres en las piernas, miastenia.
Sistema Nervioso: Ansiedad, confusión, marcha anormal, parestesia, hipertonía, incoordinación, sueños anormales, trastorno de personalidad.
Sistema Respiratorio: Sinusitis, tos aumentada, neumonía, epistaxis.
Piel y Apéndices: Erupción, prurito, piel seca.
Sentidos especiales: Alteración del gusto, visión anormal, sordera, otitis media.
Sistema urogenital: Incontinencia urinaria, vaginitis, dismenorrea, amenorrea, polaquiuria.
Migraña
Sobre la base de dos ensayos clínicos controlados con placebo y su extensión a largo plazo, el valproato fue generalmente bien tolerado y la mayoría de las reacciones adversas se clasificaron como de gravedad leve a moderada. De los 202 pacientes expuestos al valproato en los ensayos controlados con placebo, el 17% suspendió el tratamiento por intolerancia. Esto se compara con una tasa del 5% para los 81 pacientes que recibieron placebo. Incluyendo el estudio de extensión a largo plazo, las reacciones adversas notificadas como motivo principal de interrupción por ≥ 1% de los 248 pacientes tratados con valproato fueron alopecia (6%), náuseas y/o vómitos (5%), aumento de peso (2%), temblor (2%), somnolencia (1%), SGOT y/o SGPT elevados (1%) y depresión (1%).
La Tabla 5 incluye las reacciones adversas notificadas por los pacientes en los ensayos controlados con placebo en los que la tasa de incidencia en el grupo tratado con divalproato de sodio fue superior al 5 % y mayor que la de los pacientes con placebo.

Tabla 5. Reacciones adversas informadas por > 5% de los pacientes tratados con divalproato de sodio durante ensayos controlados con placebo por migraña, con una mayor incidencia que los pacientes que toman Placebo[1]

Sistema corporal/reacción	Divalproato de sodio (n = 202) %	Placebo (n = 81) %
Sistema gastrointestinal		
Náuseas	31	10
Dispepsia	13	9
Diarrea	12	7
Vómitos	11	1
Dolor abdominal	9	4
Apetito incrementado	6	4
Sistema nervioso		
Astenia	20	9
Somnolencia	17	5
Mareo	12	6
Temblor	9	0
Otro		
Aumento de peso	8	2
Dolor de espalda	8	6
Alopecia	7	1

[1] Las siguientes reacciones adversas ocurrieron en al menos el 5 % de los pacientes tratados con divalproato de sodio y con una incidencia igual o mayor para el placebo que para divalproato de sodio: síndrome gripal y faringitis.

Las siguientes reacciones adversas adicionales fueron reportadas por más del 1% pero no más del 5% de los 202 pacientes tratados con divalproato de sodio en los ensayos clínicos controlados:
Cuerpo en general: dolor torácico, escalofríos, edema facial, fiebre y malestar general.
Sistema Cardiovascular: Vasodilatación.
Sistema Digestivo: Anorexia, estreñimiento, sequedad de boca, flatulencia, trastorno gastrointestinal (no especificado) y estomatitis.
Sistema Hemático y Linfático: Equimosis.
Trastornos metabólicos y nutricionales: edema periférico, aumento de SGOT y aumento de SGPT.
Sistema musculoesquelético: Calambres en las piernas y mialgia.
Sistema Nervioso: Sueños anormales, amnesia, confusión, depresión, labilidad emocional, insomnio, nerviosismo, parestesia, trastornos del habla, alteraciones del pensamiento y vértigo.
Sistema Respiratorio: Tos aumentada, disnea, rinitis y sinusitis.
Piel y apéndices: Prurito y exantema.
Sentidos especiales: conjuntivitis, trastorno del oído, alteración del gusto y tinnitus.
Sistema urogenital: cistitis, metrorragia y hemorragia vaginal.
Experiencia posterior a la comercialización
Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de divalproato de sodio. Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.
Dermatológicos: cambios en la textura del cabello, cambios en el color del cabello, fotosensibilidad, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, trastornos de las uñas y del lecho ungueal y síndrome de Stevens-Johnson.
Psiquiátricos: Trastorno emocional, psicosis, agresión, hiperactividad psicomotora, hostilidad, alteración de la atención, trastorno del aprendizaje y deterioro de la conducta.
Neurológico: convulsión paradójica, parkinsonismo
Ha habido varios informes de deterioro cognitivo agudo o subagudo y cambios de comportamiento (apatía o irritabilidad) con pseudoatrofia cerebral en imágenes asociadas con la terapia con valproato; tanto los cambios cognitivos/conductuales como la seudoatrofia cerebral se revirtieron parcial o totalmente después de suspender el valproato.
Ha habido informes de encefalopatía aguda o subaguda en ausencia de niveles elevados de amoníaco, niveles elevados de valproato o cambios en las neuroimágenes. La encefalopatía se revirtió parcial o totalmente después de suspender el valproato.
Musculoesquelético: Fracturas, disminución de la densidad mineral ósea, osteopenia, osteoporosis y debilidad.
Hematológicos: Linfocitosis relativa, macrocitosis, leucopenia, anemia incluyendo macrocítica con o sin deficiencia de folato, supresión de la médula ósea, pancitopenia, anemia aplásica, agranulocitosis y porfiria aguda intermitente.
Endocrino: menstruaciones irregulares, amenorrea secundaria, hiperandrogenismo, hirsutismo, nivel elevado de testosterona, aumento de tamaño de las mamas, galactorrea, hinchazón de la glándula parótida, enfermedad del ovario poliquístico, concentraciones disminuidas de carnitina, hiponatremia, hiperglicinemia y secreción inadecuada de hormona antidiurética (ADH).
Ha habido informes raros de síndrome de Fanconi que ocurren principalmente en niños.
Metabolismo y nutrición: aumento de peso.
Reproductivo: aspermia, azoospermia, disminución del conteo de espermatozoides, disminución de la motilidad de los espermatozoides, infertilidad masculina y morfología anormal de los espermatozoides.
Genitourinario: enuresis, infección del tracto urinario y nefritis tubulointersticial. Sentidos especiales: Pérdida auditiva.
Otros: reacción alérgica, anafilaxia, retraso en el desarrollo, dolor óseo, bradicardia y vasculitis cutánea.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS
Efectos de los fármacos coadministrados sobre la depuración de valproato
Los fármacos que afectan el nivel de expresión de las enzimas hepáticas, en particular los que elevan los niveles de glucuronosiltransferasas (como el ritonavir), pueden aumentar la eliminación de valproato. Por ejemplo, la fenitoína, la carbamazepina y el fenobarbital (o primidona) pueden duplicar la depuración del valproato. Por lo tanto, los pacientes que reciben monoterapia generalmente tendrán vidas medias más prolongadas y concentraciones más altas que los pacientes que reciben politerapia con medicamentos antiepilépticos.
Por el contrario, se puede esperar que los fármacos que son inhibidores de las isoenzimas del citocromo P450, por ejemplo, los antidepresivos, tengan poco efecto sobre la eliminación de valproato porque la oxidación mediada por microsomas del citocromo P450 es una vía metabólica secundaria relativamente menor en comparación con la glucuronidación y la beta-oxidación.
Debido a estos cambios en la eliminación de valproato, se debe aumentar el control de las concentraciones de valproato y del fármaco concomitante siempre que se introduzcan o retiren fármacos inductores de enzimas.
La siguiente lista proporciona información sobre el potencial de influencia de varios medicamentos recetados comúnmente en la farmacocinética del valproato. La lista no es exhaustiva ni podría serlo, ya que continuamente se reportan nuevas interacciones.
Fármacos para los que se ha observado una interacción potencialmente importante
Aspirina
Un estudio que involucró la administración conjunta de aspirina en dosis antipiréticas (11 a 16 mg/kg) con valproato a pacientes pediátricos (n=6) reveló una disminución en la unión a proteínas y una inhibición del metabolismo de valproato. La fracción libre de valproato aumentó 4 veces en presencia de aspirina en comparación con el valproato solo. La vía de oxidación β que consiste en ácido 2-E-valproico, ácido 3-OH valproico y ácido 3-ceto valproico, disminuyó del 25% de los metabolitos totales excretados con valproato solo al 8,3 % en presencia de aspirina. Se debe tener precaución si se van a administrar conjuntamente valproato y aspirina.
Antibióticos carbapenémicos
Se informó una reducción clínicamente significativa en la concentración sérica de ácido valproico en pacientes que recibieron antibióticos carbapenem (por ejemplo, ertapenem, imipenem, meropenem; esta no es una lista completa) y puede resultar en la pérdida del control de las convulsiones. El mecanismo de esta interacción no se comprende bien. Las concentraciones séricas de ácido valproico deben controlarse con frecuencia después de iniciar la terapia con carbapenémicos. Se debe considerar una terapia antibacteriana o anticonvulsiva alternativa si las concentraciones séricas de ácido valproico caen significativamente o si se deteriora el control de las convulsiones.

Classic grupo creativo
Alejandro Gallinal 2325
24/04/2023