

Divalproato sodico*Antiepiléptico, Antimaniaco*

- Caja x 40 comp. rec. entericos

MECANISMO DE ACCIÓN Y DATOS DE FARMACOCINÉTICA:

El divalproato de Sodio se disocia a ión valproato en el tracto gastrointestinal. Se ha sugerido que su actividad antiepiléptica se debe a concentraciones cerebrales aumentadas de ácido γ -aminobutírico (GABA)

Farmacocinética

Después de la administración oral la absorción se ve demorada en 1 hora. Aparentemente el recubierto del divalproato tiende a reducir la incidencia del efecto gastrointestinal irritativo en comparación con las cápsulas de ácido valproico. La unión del divalproato a las proteínas plasmáticas depende de la concentración, y la fracción libre aumenta desde alrededor del 10% a 40 $\mu\text{g/mL}$ hasta el 18,5% a 130 $\mu\text{g/mL}$. La unión del divalproato a las proteínas se ve reducida en los ancianos, en pacientes con hepatopatías crónicas, pacientes con insuficiencia renal y en presencia de otras drogas (por ej. aspirina). Por el contrario, el divalproato puede desplazar a ciertas drogas que se unen a las proteínas (por ej. fenitoína, carbamazepina y warfarina). Las concentraciones de divalproato en el líquido cefalorraquídeo se aproximan a las concentraciones libres en plasma (alrededor del 10% de la concentración total). El divalproato es metabolizado casi en su totalidad por el hígado. En los pacientes adultos que reciben monoterapia, el 30-50% de una dosis administrada aparece en la orina como conjugado glucurónico. La otra vía metabólica principal es la β -oxidación en las mitocondrias, lo que generalmente representa más del 40% de la dosis. Normalmente, menos del 15-20% de la dosis es eliminada por otros mecanismos oxidativos. Menos del 3% de una dosis administrada se excreta intacta en la orina. La eliminación del divalproato de Sodio y sus metabolitos se produce principalmente en la orina con pequeñas cantidades en las heces y en el aire exhalado. Muy poca droga madre sin metabolizar se excreta en la orina. El clearance plasmático medio y el volumen de distribución del divalproato total son de 0,56 L/h / 1,73m² y de 11 L/1,73 m³ respectivamente. El clearance plasmático medio y el volumen de distribu-

ción del divalproato libre son de 4,6 L/h/1,73 m² y de 92 L/1,73 m². La vida media terminal promedio del divalproato como monoterapia osciló entre 9 y 16 horas después de la administración oral de 250 a 1000 mg.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Se han producido casos fatales de insuficiencia hepática en pacientes que recibían ácido valproico y sus derivados. Habitualmente, estos se registraron durante los primeros seis meses de tratamiento. La hepatotoxicidad severa o fatal puede ser precedida por síntomas inespecíficos, tales como malestar general, debilidad, letargia, edema facial, anorexia y vómitos. En pacientes epilépticos también se podrá perder el control de las crisis. Los pacientes deberán ser estrechamente vigilados para detectar la aparición de estos síntomas. Deberán realizarse pruebas de la función hepática antes de iniciar la terapéutica y a intervalos frecuentes durante la misma, especialmente en los primeros seis meses de tratamiento. Sin embargo, los médicos no deberán confiar solamente en la bioquímica sérica, ya que estas pruebas pueden no ser anormales en todos los casos, sino que también deberán considerar los resultados de cuidadosos exámenes físicos e historia clínica. Deberá observarse precaución cuando se administre divalproato de Sodio a pacientes con antecedentes de hepatopatía. Los pacientes que reciben múltiples anticonvulsivantes, los niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, aquellos con severos trastornos convulsivos acompañados de retardo mental y aquellos con enfermedad cerebral orgánica pueden constituir un grupo de particular riesgo. La experiencia ha indicado que los niños menores de dos años están expuestos a un riesgo considerablemente mayor de hepatotoxicidad fatal, especialmente si reúnen las condiciones mencionadas precedentemente. Cuando se utilice en estos pacientes, divalproato de Sodio deberá emplearse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios terapéuticos deberán ser evaluados frente a los riesgos. La experiencia en epilepsia ha demostrado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal en pacientes mayores decrece considerablemente. La droga deberá suspenderse inmediatamente ante la sospecha o evidencia de disfunción hepática

significativa. En algunos casos, la disfunción hepática ha progresado a pesar de haberse interrumpido la administración de la droga. La frecuencia de efectos adversos (particularmente elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia) puede ser dosis-dependiente. Por lo tanto, los beneficios terapéuticos que pueden acompañar a dosis más altas deberán evaluarse frente a la posibilidad de una mayor incidencia de efectos adversos.

PRECAUCIONES:

Generales: Dado que se han comunicado casos de trombocitopenia, inhibición de la segunda fase de la agregación plaquetaria, y anomalías en las pruebas de coagulación (por ej. fibrinógeno bajo), se recomienda realizar pruebas de coagulación y recuentos plaquetarios antes de iniciar el tratamiento y a intervalos regulares durante el mismo. En los pacientes que reciben divalproato de Sodio se recomienda controlar el recuento de plaquetas y los parámetros de coagulación antes de ser sometidos a procedimientos quirúrgicos. La aparición de hemorragias, hematomas o trastornos de la coagulación y/o hemostasia constituye una indicación para reducir la dosis de divalproato de Sodio o para suspender el tratamiento.

Se han comunicado casos de hipermoniemia con o sin letargia o coma, y pueden presentarse en ausencia de pruebas anormales de la función hepática. Las elevaciones asintomáticas del amoníaco son más comunes que las sintomáticas, y cuando se produjeron, requirieron un monitoreo más frecuente. Si se manifestaran síntomas clínicamente significativos, el tratamiento con divalproato de Sodio deberá ser modificado o suspendido.

Dado que el divalproato de Sodio puede interactuar con drogas que actúan como inductores enzimáticos administradas en forma concomitante, se recomienda la determinación periódica de los niveles plasmáticos de valproato y de dichas drogas concomitantes durante el curso inicial de la terapéutica.

El valproato es eliminado parcialmente en la orina como un ceto-metabolito, lo que puede llevar a una falsa interpretación de cetonuria.

Se ha informado de alteraciones en las pruebas de la función tiroidea con la administración de valproato. Se desconoce su significado clínico. Las ideas suicidas pueden ser una manifestación de trastornos

psiquiátricos preexistentes, y pueden persistir hasta que se produzca una significativa remisión de los síntomas, por lo que la iniciación del tratamiento deberá acompañarse por una estrecha vigilancia de los pacientes de alto riesgo.

Información para los Pacientes: Dado que el divalproato de Sodio puede producir depresión del SNC, especialmente cuando se lo combina con otros depresores del mismo (por ej., alcohol), se aconsejará a los pacientes evitar actividades riesgosas, tales como conducir automóviles y operar maquinarias peligrosas hasta asegurarse de que la droga no les provoque somnolencia.

SOBREDOSIS (SIGNOS, SÍNTOMAS, CONDUCTA Y TRATAMIENTO):

La sobredosis del divalproato puede producir somnolencia, bloqueo cardíaco y coma profundo. En los casos de sobredosificación, la fracción de droga no unida a la proteína es alta y la hemodiálisis junto con la hemo-perfusión puede eliminar gran parte de la droga. El beneficio del lavado gástrico o la emesis variarán según el tiempo transcurrido desde la ingestión del fármaco. La Naloxona puede revertir los efectos depresores de la sobredosis del divalproato sobre el SNC.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consultar al Servicio de Toxicología del Hospital de EMERGENCIAS MEDICAS Tel: 220-418 o el 204-800 (int. 011).

