

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	APO-DIVALPROEX® (Ácido valproico)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Tableta con cubierta entérica
<b>Fortaleza:</b>	500 mg
<b>Presentación:</b>	Frasco PEAD con 100 tabletas con cubierta entérica.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	APOTEX INC., Ontario, Canadá.
<b>Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	APOTEX INC., Ontario, Canadá. Producto terminado.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	035-22D2
<b>Fecha de Inscripción:</b>	7 de junio de 2022.
<b>Composición:</b>	
Cada tableta con cubierta entérica contiene:	
Ácido valproico	500,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses.
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar entre 15 °C y 30 °C. Protéjase de la luz.

### Indicaciones terapéuticas:

#### Epilepsia:

Uso como terapia única o adyuvante en el tratamiento de crisis de ausencia, simples o complejas, incluido el pequeño mal, y es útil en crisis primarias generalizadas con manifestaciones tónico-clónicas.

Usar de forma complementaria en pacientes con múltiples tipos de convulsiones que incluyen convulsiones de ausencia o tónico-clónicas.

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Convulsiones, la ausencia simple se define como un enturbiamiento muy breve del sensorio o pérdida de la conciencia (que suele durar de 2 a 15 segundos), acompañada de ciertas descargas epilépticas generalizadas sin otros signos clínicos detectables. Ausencia compleja es el término utilizado cuando también están presentes otros signos.

#### Manía aguda

El tratamiento de los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar (DSM-III-R).

La seguridad y eficacia del divalproex sódico para uso a largo plazo en la manía, es decir, durante más de 3 semanas, no se ha evaluado en ensayos controlados.

APO-DIVALPROEX no está indicado para su uso como estabilizador del estado de ánimo en pacientes menores de 18 años.

Geriatría ( $\geq 65$  años):

La seguridad y eficacia de divalproex sódico en pacientes de edad avanzada con epilepsia o manía no ha sido evaluada en ensayos clínicos. Por lo tanto, se debe tener precaución en la selección de dosis para un paciente de edad avanzada, reconociendo las disfunciones hepáticas y renales más frecuentes y la experiencia limitada con divalproato de sodio en esta población.

Pediatría ( $< 18$  años):

Cuando se usa divalproex sódico en niños menores de 2 años, debe usarse con extrema precaución y como agente único. 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.

### **Contraindicaciones:**

APO-DIVALPROEX (divalproex sódico) está contraindicado en:

El tratamiento de la epilepsia en el embarazo a menos que no exista un tratamiento alternativo adecuado. - En mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las condiciones del Programa de Prevención del Embarazo.

El tratamiento del trastorno bipolar.

En el embarazo

En mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las condiciones del Programa de Prevención del Embarazo

Pacientes con enfermedad hepática o disfunción hepática significativa.

Pacientes que se sabe que tienen trastornos mitocondriales causados por mutaciones en la ADN polimerasa mitocondrial  $\gamma$  (POLG; p. ej., síndrome de Alpers-Huttenlocher) y niños menores de dos años que se sospecha que tienen un trastorno relacionado con POLG

En Pacientes con hipersensibilidad conocida al medicamento, a cualquier ingrediente de la formulación o componente del envase.

Pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea

Pacientes con porfiria conocida.

### **Precauciones:**

Ver Advertencias.

### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Advertencias y precauciones graves

Hepatotoxicidad: Se ha producido insuficiencia hepática con resultado de muerte en pacientes que recibieron divalproex sódico. Estas incidencias generalmente ocurrieron durante los primeros 6 meses de tratamiento. Se debe tener precaución al administrar APO-DIVALPROEX a pacientes con antecedentes de enfermedad hepática. Los pacientes con múltiples anticonvulsivos, niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, aquellos con trastornos convulsivos severos acompañados de retraso mental y aquellos con enfermedades cerebrales orgánicas pueden correr un riesgo particular. La experiencia ha indicado que los niños menores de 2 años tienen un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos que toman múltiples anticonvulsivos

Niñas/Mujeres en edad fértil/Embarazo (teratogenicidad): APO-DIVALPROEX puede causar daño fetal. Debido a su alto potencial teratogénico y al riesgo de trastornos del desarrollo en lactantes expuestos en el útero, APO-DIVALPROEX no debe utilizarse en niñas, mujeres en

edad fértil y mujeres embarazadas, a menos que los tratamientos alternativos sean ineficaces o no se toleren. En mujeres que planean quedar embarazadas, se debe hacer todo lo posible para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción

Pacientes con enfermedad mitocondrial: existe un mayor riesgo de insuficiencia hepática aguda inducida por valproato y las muertes resultantes en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados por mutaciones en el ADN del gen mitocondrial de la ADN polimerasa  $\gamma$  (POLG) (p. ej., síndrome de Alpers Huttenlocher). APO-DIVALPROEX 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 (ver CONTRAINDICACIONES). En pacientes mayores de dos años con sospecha clínica de enfermedad mitocondrial hereditaria, APO-DIVALPROEX sólo 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 APO-DIVALPROEX 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

Pancreatitis: Se han notificado casos de pancreatitis potencialmente mortales tanto en niños como en adultos que recibieron divalproex sódico. 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 atención médica inmediata. Si se diagnostica pancreatitis, normalmente se debe interrumpir el tratamiento con APO-DIVALPROEX. Se debe iniciar un tratamiento alternativo para la afección médica subyacente según esté clínicamente indicado. Algunos de los casos se han descrito como hemorrágicos con una rápida progresión desde los síntomas iniciales hasta la muerte. Se han producido algunos casos poco después del uso inicial, así como después de varios años de uso (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Hepático/Biliar/Pancreático, Pancreatitis).

#### Programa de Prevención de Embarazo

El valproato tiene un alto potencial teratogénico y los niños expuestos en el útero al valproato tienen un alto riesgo de sufrir malformaciones congénitas importantes y trastornos del neurodesarrollo.

APO-DIVALPROEX está contraindicado en el tratamiento de la epilepsia durante el embarazo a menos que no se pueda encontrar otra alternativa adecuada, y en el tratamiento del trastorno bipolar en el embarazo

Condiciones del Programa de Prevención de Embarazo:

El prescriptor debe asegurarse de que:

Las circunstancias individuales se evalúan en cada caso y se comentan con el paciente. Esto es para garantizar el compromiso y la comprensión del paciente de las opciones terapéuticas junto con los riesgos y las medidas necesarias para mitigar los riesgos.

Se evalúa el potencial de embarazo para todas las pacientes.

El paciente comprende y reconoce los riesgos de malformaciones congénitas mayores y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos al valproato en el útero.

La paciente comprende la necesidad de someterse a una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento con valproato según lo considere necesario la paciente o el médico tratante. Se recomienda que la prueba se realice después de un período perdido, el fracaso del método anticonceptivo seleccionado o según sea necesario.

Se asesora a la paciente sobre la anticoncepción, y que la paciente es capaz de cumplir con la necesidad de utilizar un método anticonceptivo eficaz y confiable (ver la subsección

anticoncepción de esta advertencia), sin interrupción durante toda la duración del tratamiento con valproato.

El paciente comprende la necesidad de una revisión regular (al menos anual) del tratamiento por parte de un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia o el trastorno bipolar.

La paciente entiende la necesidad de consultar a su médico tan pronto como esté planeando un embarazo para asegurar una discusión oportuna y el cambio a opciones de tratamiento alternativas antes de la concepción y antes de que se interrumpa la anticoncepción.

La paciente comprende la necesidad de consultar urgentemente a su médico si queda embarazada.

El paciente ha recibido la guía del paciente.

La paciente ha reconocido que ha entendido los riesgos asociados con el uso de valproato y las precauciones necesarias que se deben tomar durante el tratamiento (Formulario de reconocimiento de riesgo anual).

Estas condiciones también se aplican a las mujeres que actualmente no son sexualmente activas, a menos que el prescriptor considere que existen razones de peso y convincentes para indicar que no hay riesgo de embarazo.

El farmacéutico u otro profesional de la salud debe asegurarse de que:

La tarjeta del paciente se proporciona con cada dispensación de valproato y que los pacientes comprenden su contenido.

Se aconseja a las pacientes que no interrumpan el tratamiento con valproato y que contacten inmediatamente con un especialista en caso de sospecha o planificación de un embarazo.

Niñas:

El prescriptor debe asegurarse de que los padres/cuidadores de las niñas entiendan la necesidad de contactar al especialista una vez que la niña que recibe tratamiento con valproato experimente la menarquia.

El prescriptor debe asegurarse de que los padres/cuidadores de niñas que han experimentado la menarquia reciban información completa sobre los riesgos de malformaciones congénitas importantes y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos a valproato en el útero.

En pacientes que han experimentado la menarquia, el especialista que prescribe debe reevaluar anualmente la necesidad de continuar la terapia con valproato y considerar opciones de tratamiento alternativas. Si el valproato es el único tratamiento adecuado, la paciente debe utilizar al menos un método anticonceptivo eficaz y fiable (preferiblemente uno independiente del usuario) o dos métodos anticonceptivos complementarios. La paciente también debe cumplir con todas las demás condiciones del Programa de Prevención de Embarazo. El especialista debe hacer todo lo posible para cambiar a las niñas a un tratamiento alternativo antes de que lleguen a la edad adulta.

Prueba de embarazo:

Debe excluirse el embarazo antes del inicio del tratamiento con valproato. El tratamiento no debe iniciarse en mujeres en edad fértil sin un resultado negativo en la prueba de embarazo en plasma, confirmado por un proveedor de atención médica, para descartar un uso no deseado durante el embarazo.

Anticoncepción:

Las mujeres en edad fértil a las que se les prescriba valproato deben utilizar al menos un método anticonceptivo eficaz y fiable (preferiblemente un método independiente del usuario)

o dos métodos anticonceptivos complementarios sin interrupción durante todo el tratamiento con valproato. A estas pacientes se les debe proporcionar información completa sobre la prevención del embarazo y se les debe derivar para recibir asesoramiento anticonceptivo si no están usando métodos anticonceptivos efectivos. Las circunstancias individuales deben ser evaluadas en cada caso, al elegir el método anticonceptivo involucrando a la paciente en la discusión, para garantizar su compromiso y cumplimiento de las medidas elegidas. Incluso si tiene amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre métodos anticonceptivos efectivos y confiables. Al menos 1 de estas formas de anticoncepción debe ser una forma primaria, que incluye ligadura de trompas, vasectomía de la pareja, dispositivos intrauterinos, píldoras anticonceptivas y productos anticonceptivos hormonales tópicos/inyectables/insertables. Formas secundarias o de barrera:

Métodos anticonceptivos incluyen diafragmas, condones de látex y capuchones cervicales. Se debe usar un diafragma y un capuchón cervical con un espermicida.

Los anticonceptivos hormonales que contienen estrógeno pueden resultar en una disminución de los niveles séricos de valproato y potencialmente en una menor eficacia del valproato. Se debe advertir a los pacientes que toman APO-DIVALPROEX que no comiencen ni suspendan dichos productos sin consultar a su médico. Los prescriptores deben controlar los niveles séricos de valproato y la respuesta clínica al iniciar o discontinuar productos que contienen estrógenos.

Revisiones anuales del tratamiento por un especialista:

El especialista deberá, al menos anualmente, revisar si el valproato es la opción de tratamiento más adecuada para el paciente. El especialista debe discutir el Formulario Anual de Reconocimiento de Riesgos, al inicio del tratamiento y durante cada revisión anual y asegurarse de que el paciente haya entendido su contenido.

Planificación del embarazo.

Para la indicación de epilepsia, si una mujer planea quedar embarazada, un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia debe reevaluar la terapia con valproato y considerar opciones de tratamiento alternativas. Se debe hacer todo lo posible para cambiar a un tratamiento alternativo adecuado antes de la concepción y antes de interrumpir la anticoncepción. Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir más asesoramiento sobre los riesgos del valproato para el feto para apoyar su toma de decisiones informada con respecto a la planificación familiar.

Para la indicación de trastorno bipolar, si una mujer está planeando quedar embarazada, se debe consultar a un especialista con experiencia en el manejo del trastorno bipolar. Si es necesario, se deben considerar opciones de tratamiento alternativas. El tratamiento con valproato debe suspenderse antes de la concepción y antes de suspender la anticoncepción.

En caso de embarazo:

Si una mujer que recibe tratamiento con valproato queda embarazada, debe ser remitida de inmediato a un especialista para reevaluar el tratamiento con valproato y considerar opciones alternativas. Las pacientes con un embarazo expuesto al valproato y sus parejas deben ser derivadas a un especialista con experiencia en medicina prenatal para evaluación y asesoramiento sobre el embarazo expuesto (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Poblaciones especiales, Mujeres embarazadas). Cuando estén disponibles, se deben ofrecer pruebas de diagnóstico prenatal para detectar defectos del tubo neural y otros defectos a las mujeres embarazadas que reciben tratamiento con APO-DIVALPROEX.

General:

Los fármacos antiépilépticos (FAE), incluido el divalproex sódico, deben retirarse gradualmente para minimizar la posibilidad de convulsiones o el aumento de la frecuencia de las convulsiones.

#### Interacción con antibióticos carbapenémicos:

Los antibióticos carbapenem (ertapenem, imipenem, meropenem, doripenem) pueden reducir las concentraciones séricas de ácido valproico a niveles subterapéuticos. Esto puede provocar la pérdida del control de las convulsiones en pacientes epilépticos o la pérdida de eficacia en los no epilépticos. En algunos casos de coadministración en pacientes epilépticos, se han producido convulsiones intercurrentes. El aumento de la dosis de ácido valproico puede no ser suficiente para superar esta interacción. Si la administración conjunta es esencial, las concentraciones séricas de ácido valproico deben controlarse diariamente 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

#### Efectos del valproato en la replicación de los virus VIH y CMV

Hay estudios in vitro que sugieren que el valproato estimula la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana y del citomegalovirus (VIH y CMV) bajo ciertas condiciones experimentales. Se desconoce la relevancia clínica de estos datos in vitro. 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.

#### Carcinogénesis y mutagénesis

Los estudios de toxicidad en animales a largo plazo indican que el ácido valproico es un carcinógeno o promotor débil en ratas y ratones. La importancia de estos hallazgos para los humanos se desconoce en este momento.

#### Endocrino y Metabolismo.

##### Trastornos del ciclo de la urea

La tableta con cubierta entérica APO-DIVALPROEX (divalproex sódico) está contraindicada en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea. Se ha notificado encefalopatía hiperamonémica, a veces mortal, tras el inicio de divalproato de sodio 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 divalproato de sodio, se debe considerar la evaluación de trastornos del ciclo de la urea (UCD) en los siguientes pacientes:

Aquellos con antecedentes de encefalopatía o coma inexplicable, encefalopatía asociada con carga proteica, encefalopatía posparto o relacionada con el embarazo, retraso mental inexplicable o antecedentes de niveles elevados de amoníaco o glutamina en plasma;

Aquellos con signos y síntomas de UCD, por ejemplo, vómitos cíclicos y letargo, irritabilidad extrema episódica, ataxia, bajo nivel de nitrógeno ureico en sangre (BUN), evitación de proteínas;

Aquellos con antecedentes familiares de UCD o antecedentes familiares de muertes infantiles inexplicables (particularmente varones);

Aquellos con otros signos o síntomas de UCD. Los pacientes que reciben APO-DIVALPROEX que desarrollan síntomas de encefalopatía hiperamonémica inexplicable deben recibir tratamiento inmediato (incluida la interrupción de APO-DIVALPROEX) y ser evaluados para detectar trastornos subyacentes del ciclo de la urea (ver CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Endocrino y Metabolismo, Hiperamonemia y Hiperamonemia y Encefalopatía Asociada). con el uso concomitante de topiramato).

#### Hiperamonemia.

Se ha informado hiperamonemia en asociación con divalproato de sodio 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 como una posible causa y se debe medir el nivel de amoníaco sérico. También se debe considerar la hiperamonemia en pacientes que presentan hipotermia. Si aumenta el amoníaco sérico, se debe suspender APO-DIVALPROEX. 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 sérico son más comunes y, cuando están presentes, requieren una estrecha vigilancia de los niveles de amoníaco sérico. Si la elevación persiste, se debe considerar la suspensión de APO-DIVALPROEX.

Hiperamonemia y encefalopatía asociadas con el uso concomitante de topiramato, acetazolamida, fenobarbital o fenitoína

La administración concomitante de topiramato, acetazolamida, fenobarbital o fenitoína y divalproato de sodio 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, los síntomas y signos disminuyeron con la suspensión de cualquiera de los fármacos. Este evento adverso no se debe a una interacción farmacocinética.

No se sabe si la monoterapia con topiramato, acetazolamida, fenobarbital o fenitoína se asocia con hiperamonemia.

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, acetazolamida, fenobarbital o fenitoína y divalproex sódico puede exacerbar defectos existentes o desenmascarar deficiencias en personas susceptibles Hipotermia

Se ha informado hipotermia, definida como una caída involuntaria de la temperatura corporal central a  $< 35$  °C (95 °F), en asociación con la terapia con divalproato de sodio, tanto en combinación con hiperamonemia como en ausencia de esta. Esta reacción adversa también puede ocurrir en pacientes que usan topiramato concomitante con divalproex sódico después de comenzar el tratamiento con topiramato o después de aumentar la dosis diaria de topiramato

La hipotermia 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. Se debe considerar la suspensión de APO-DIVALPROEX en pacientes que desarrollen hipotermia

Hematológico

Trombocitopenia

Debido a informes de trombocitopenia, inhibición de la segunda fase de agregación plaquetaria y parámetros de coagulación anormales (p. ej., fibrinógeno bajo), se recomiendan recuentos de plaquetas y pruebas de coagulación antes de iniciar la terapia y a intervalos periódicos. Se recomienda controlar el recuento de plaquetas y los parámetros de coagulación de los pacientes que reciben APO-DIVALPROEX antes de la cirugía planificada. La evidencia clínica de hemorragia, hematomas o un trastorno de la hemostasia/coagulación es una indicación para la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento (ver también

Reacciones adversas relacionadas con la dosificación: trombocitopenia. La frecuencia de los efectos adversos (en particular, enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. En un ensayo clínico de divalproato de sodio 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  $\leq 75 \times 10^9/L$ . 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  $\geq 110$  mcg/mL (mujeres) o  $\geq 135$  mcg/mL (hombres).

Además, los hallazgos de un ensayo clínico cruzado realizado con tabletas de liberación prolongada de divalproato de sodio, en 44 pacientes con epilepsia, indican que la frecuencia de trombocitopenia leve emergente del tratamiento (recuento de plaquetas entre 100 y 150  $\times 10^9/L$ ) fue significativamente mayor después de 12 semanas de tratamiento con tabletas de liberación prolongada de divalproato de sodio que después de 12 semanas de tratamiento con tabletas de cubierta entérica de divalproato de sodio (7 versus 3 recuentos bajos, respectivamente).

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 eventos adversos.

Hepático/Biliar/Pancreático.

Hepatotoxicidad grave o mortal

Se ha producido insuficiencia hepática con resultado de muerte en pacientes que recibieron divalproato de sodio y sus derivados. Estas incidencias generalmente ocurrieron durante los primeros 6 meses de tratamiento con divalproex sódico. Se debe tener precaución al administrar APO-DIVALPROEX 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 2 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. El riesgo en este grupo de edad disminuyó considerablemente en pacientes que recibieron divalproato de sodio como monoterapia. De manera similar, los pacientes de 3 a 10 años tenían un riesgo algo mayor si recibían múltiples anticonvulsivantes que aquellos que solo recibían divalproex sódico. Por encima de los 2 años de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en pacientes progresivamente mayores. No se han notificado muertes en pacientes mayores de 10 años que recibieron divalproex sódico solo.

Si se va a usar APO-DIVALPROEX para el control de convulsiones en niños de 2 años o menos, debe usarse con extrema precaución y como agente único. Se deben sopesar los beneficios del tratamiento frente a los riesgos (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Poblaciones especiales, Pediatría [ $< 18$  años de edad]).

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 debe instruir a los pacientes y a los padres para que informen tales síntomas. Debido a la naturaleza inespecífica de algunos de los primeros signos, se debe sospechar hepatotoxicidad en

pacientes que se enferman, por causas distintas a las obvias, mientras toman APO-DIVALPROEX.

Se deben realizar pruebas de función hepática antes de la terapia y posteriormente a intervalos frecuentes, especialmente durante los primeros 6 meses. Sin embargo, los médicos no deben confiar totalmente en la bioquímica del suero, 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.

En pacientes de alto riesgo, también podría ser útil controlar el fibrinógeno y la albúmina séricos para detectar disminuciones en la concentración y el amoníaco sérico para detectar aumentos en la concentración. Si ocurren cambios, se debe suspender APO-DIVALPROEX. La dosis debe ajustarse y mantenerse en la dosis más baja compatible con el control óptimo de las convulsiones.

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 suspensión del fármaco. La frecuencia de efectos hepáticos adversos (en particular, enzimas hepáticas elevadas) puede aumentar al aumentar la dosis. El beneficio terapéutico que pueden acompañar a las dosis más altas, por lo tanto, deben sopesarse frente a la posibilidad de una mayor incidencia de efectos adversos (ver CONTRAINDICACIONES).

#### Pacientes con Enfermedad 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  $\gamma$  (POLG) (p. ej., síndrome de Alpers-Huttenlocher) a una tasa mayor que aquellos sin estos síndromes (ver CONTRAINDICACIONES).

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 sensitivomotora 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, el divalproato sódico solo debe usarse después de que otros anticonvulsivos hayan fallado. Este grupo de pacientes mayores debe ser monitoreado de cerca durante el tratamiento con APO-DIVALPROEX para el desarrollo de daño hepático agudo con evaluaciones clínicas periódicas y monitoreo de pruebas de función hepática.

En presencia de disfunción hepática significativa, sospechada o aparente, APO-DIVALPROEX debe suspenderse e iniciar una terapia alternativa. En algunos casos, la disfunción hepática ha progresado a pesar de la suspensión del fármaco

#### Pancreatitis

Se han notificado casos de pancreatitis potencialmente mortal tanto en niños como en adultos que recibieron divalproato de sodio. 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 a divalproex sódico. 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 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 interrumpir el tratamiento con APO-DIVALPROEX. Se debe iniciar un tratamiento alternativo para la afección médica subyacente según esté clínicamente indicado.

#### Efectos musculares / Rabdomiolisis

Se han notificado casos raros de rabdomiólisis, independientes del síndrome neuroléptico maligno, en pacientes tratados con divalproex sódico. Los casos han incluido insuficiencia renal y muertes.

Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente por dolor muscular, sensibilidad o debilidad, particularmente si se acompaña de malestar o fiebre u orina de color té. Se deben evaluar los niveles de creatina fosfoquinasa (CPK) en sangre en los pacientes que experimentan estos síntomas y se debe interrumpir el tratamiento con divalproato de sodio si se miden niveles de CPK marcadamente elevados o si el paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de rabdomiólisis.

Se debe tener precaución al prescribir APO-DIVALPROEX a pacientes con factores predisponentes/de riesgo, que incluyen: antecedentes de trastornos musculares como la deficiencia de CPT II (carnitina palmitoiltransferasa tipo II); hipotiroidismo no controlado; insuficiencia hepática o renal; medicamentos concomitantes que se sabe que están asociados con la rabdomiolisis (por ejemplo, estatinas, antipsicóticos, diuréticos, algunos antidepresivos)

#### Neurológico

##### Atrofia cerebral

Ha habido informes posteriores a la comercialización de atrofia cerebral y cerebelosa reversible e irreversible con síntomas neurológicos, en niños, adultos y ancianos que reciben terapia con valproato. También se demostró una relación temporal entre la terapia con valproato y el desarrollo de atrofia cerebral y signos y síntomas asociados. En algunos casos, los síntomas desaparecieron después de suspender el valproato pero los pacientes se recuperaron con secuelas permanentes (ver REACCIONES ADVERSAS). Las funciones motoras y cognitivas de los pacientes tratados con valproato deben controlarse de forma rutinaria y el fármaco debe suspenderse en presencia de signos aparentes o sospechados de atrofia cerebral.

##### Problemas neurológicos en niños después de la exposición intrauterina al valproato

Se han informado informes de atrofia cerebral con diversas formas de problemas neurológicos, incluidos retrasos en el desarrollo cognitivo, deterioro psicomotor y puntajes de coeficiente intelectual reducidos en niños que estuvieron expuestos en el útero a productos de valproato (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Poblaciones especiales, Niñas/Adolescentes mujeres en edad fértil).

##### Conducción y ocupaciones peligrosas

APO-DIVALPROEX puede producir depresión del sistema nervioso central (SNC), especialmente cuando se combina con otro depresor del SNC, como el alcohol. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes que no realicen ocupaciones peligrosas, como conducir un automóvil u operar maquinaria peligrosa, hasta que se sepa que no se adormecerán a causa del medicamento.

##### Convulsiones agravadas

Al igual que con otros fármacos antiepilépticos, algunos pacientes pueden experimentar un empeoramiento de la frecuencia y la gravedad de las convulsiones, o la aparición de nuevos tipos de convulsiones con valproato. Se han informado casos posteriores a la

comercialización de convulsiones agravadas graves para el ácido valproico, incluido el estado epiléptico y la muerte. En caso de que las convulsiones se agraven, se debe recomendar a los pacientes que consulten a su médico de inmediato.

Psiquiátrico:

Comportamiento e ideación suicida

Se han informado casos de ideación y comportamiento suicida en pacientes tratados con agentes antiepilépticos en varias indicaciones.

Todos los pacientes tratados con fármacos antiepilépticos (FAE), independientemente de la indicación, deben ser monitorizados para detectar signos de ideación y comportamiento suicida y se debe considerar el tratamiento adecuado. Se debe recomendar a los pacientes (y a los cuidadores de los pacientes) que busquen atención médica en caso de que surjan signos de ideación o comportamiento suicida.

Un metanálisis de la FDA de ensayos aleatorizados controlados con placebo, en los que se usaron FAE para diversas indicaciones, mostró un pequeño aumento del riesgo de ideación y comportamiento suicida en pacientes tratados con estos medicamentos. El mecanismo de este riesgo no se conoce.

Hubo 43.892 pacientes tratados en los ensayos clínicos controlados con placebo que se incluyeron en el metanálisis. Aproximadamente el 75% de los pacientes en estos ensayos clínicos fueron tratados por indicaciones distintas a la epilepsia y, para la mayoría de las indicaciones no relacionadas con la epilepsia, el tratamiento (FAE o placebo) se administró como monoterapia. Los pacientes con epilepsia representaron aproximadamente el 25 % del número total de pacientes tratados en los ensayos clínicos controlados con placebo y, para la mayoría de los pacientes con epilepsia, el tratamiento (FAE o placebo) se administró junto con otros agentes antiepilépticos (es decir, pacientes en ambos tratamientos). Brazos estaban siendo tratados con uno o más DEA). Por lo tanto, el pequeño aumento del riesgo de ideación y comportamiento suicida informado en el metanálisis (0,43 % para los pacientes con FAE en comparación con el 0,24 % para los pacientes con placebo) se basa en gran medida en los pacientes que recibieron tratamiento en monoterapia (FAE o placebo) para pacientes no indicaciones de epilepsia. El diseño del estudio no permite una estimación del riesgo de ideación y comportamiento suicida para pacientes con epilepsia que toman FAE, debido a que esta población es la minoría en el estudio y la comparación de fármaco-placebo en esta población está confundida por la presencia de tratamiento complementario con FAE en ambos brazos.

Trastornos del comportamiento

Ha habido informes posteriores a la comercialización de trastornos del comportamiento, que incluyen agresión, agitación, comportamiento anormal, alteración de la atención y trastornos del aprendizaje. Aunque se vieron afectados pacientes de todas las edades, incluidos los ancianos y los expuestos a productos de valproato en el útero, se notificó una gran cantidad de casos en niños. No hubo una tendencia clara con respecto a la dosis de valproato. En algunos casos, los pacientes mejoraron o se recuperaron después de suspender el valproato.

Renal

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal se asocia con un aumento en la fracción libre de valproato. En varios estudios, la fracción libre de valproato en plasma de pacientes con insuficiencia renal fue aproximadamente el doble que la de sujetos con función renal normal. En consecuencia, el control de las concentraciones totales en pacientes con insuficiencia renal puede ser engañoso, ya que las concentraciones libres pueden estar sustancialmente elevadas, mientras que las concentraciones totales pueden parecer normales. La hemodiálisis en pacientes con insuficiencia renal puede eliminar hasta el 20% del valproato circulante.

## Sensibilidad/Resistencia

### Reacción de hipersensibilidad multiorgánica

Raramente se han notificado reacciones de hipersensibilidad multiorgánica en estrecha asociación temporal con el inicio del tratamiento con divalproato de sodio en pacientes adultos y pediátricos (mediana de tiempo hasta la detección 21 días; rango de 1 a 40). Aunque ha habido un número limitado de informes, muchos de estos casos resultaron en hospitalización y se informó al menos una muerte. Los signos y síntomas de este trastorno fueron diversos; sin embargo, los pacientes por lo general, aunque no de forma exclusiva, presentan fiebre y exantema asociados con la afectación de otros órganos y sistemas. Otras manifestaciones asociadas pueden incluir linfadenopatía, hepatitis, anomalías en las pruebas de función hepática, anomalías hematológicas (p. ej., eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia), prurito, nefritis, oliguria, síndrome hepatorenal, artralgia y astenia. Debido a que el trastorno es variable en su expresión, pueden ocurrir otros síntomas y signos de órganos y sistemas que no se mencionan aquí. Si se sospecha esta reacción, se debe suspender APO-DIVALPROEX y comenzar un tratamiento alternativo. Aunque no está clara la existencia de sensibilidad cruzada con otros fármacos que producen este síndrome, la experiencia entre fármacos asociados a hipersensibilidad multiorgánica indicaría que esta es una posibilidad.

### Función/reproducción sexual

#### Fertilidad

Se desconoce el efecto del divalproex sódico sobre el desarrollo testicular y sobre la producción de espermatozoides y la fertilidad en humanos. Consulte TOXICOLOGÍA, Reproducción y Teratología, Fertilidad para obtener resultados en estudios con animales.

Se ha informado amenorrea, ovarios poliquísticos y niveles elevados de testosterona en mujeres que usan valproato. La administración de valproato también puede afectar la fertilidad en los hombres. Los informes de casos indican que los efectos sobre las disfunciones de la fertilidad son reversibles después de la interrupción del tratamiento.

### Piel

#### Reacciones cutáneas graves

La dosis de lamotrigina debe reducirse cuando se coadministra con APO-DIVALPROEX. Se han informado reacciones cutáneas graves (como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica) con la administración concomitante de lamotrigina y divalproex sódico (consulte la Monografía del producto de lamotrigina para obtener detalles sobre la dosificación de lamotrigina con la administración concomitante de divalproex sódico).

### Poblaciones Especiales

#### Niñas/Mujeres en edad fértil/Embarazo

APO-DIVALPROEX puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. El uso de divalproex sódico durante el embarazo se asocia con un mayor riesgo de defectos congénitos graves, como defectos del tubo neural (p. ej., espina bífida), defectos craneofaciales, paladar hendido, malformaciones cardiovasculares (p. ej., comunicación interauricular), hipospadias, etc. En algunos casos, se han informado desenlaces fatales (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Poblaciones especiales, Riesgo en el recién nacido, Defectos de nacimiento).

APO-DIVALPROEX no debe usarse para tratar a niñas, mujeres en edad fértil y mujeres embarazadas a menos que los tratamientos alternativos sean ineficaces o no se toleren. El beneficio y el riesgo deben reevaluarse cuidadosamente, al menos una vez al año, en la pubertad, y con urgencia cuando una mujer en edad fértil planea un embarazo o queda embarazada. Dado que algunas de las malformaciones congénitas ocurren en el primer trimestre del embarazo antes de que muchas mujeres sepan que están embarazadas, se

debe informar a todas las mujeres en edad fértil sobre el peligro potencial para el feto por la exposición al divalproato de sodio. Las mujeres en edad fértil deben utilizar al menos un método anticonceptivo eficaz y fiable (preferiblemente uno independiente del usuario) o dos métodos anticonceptivos complementarios durante el tratamiento con APO-DIVALPROEX (ver CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Embarazo). Programa de Prevención).

El valproato no reduce la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Sin embargo, los productos que contienen estrógeno, incluidos los anticonceptivos hormonales que contienen estrógeno, pueden aumentar la eliminación de valproato, lo que puede provocar una disminución de la concentración sérica de valproato y una posible disminución de la eficacia del valproato. Se debe advertir a las pacientes que toman APO-DIVALPROEX que no comiencen ni suspendan los productos que contienen estrógenos (incluidos los anticonceptivos orales) sin consultar a su médico. Los prescriptores deben monitorear la respuesta clínica (control de convulsiones o control del estado de ánimo) al iniciar o suspender productos que contienen estrógeno. Considere el control de los niveles séricos de valproato (consulte INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS, Interacciones farmacológicas, Tabla 2).

Riesgo de exposición durante el embarazo relacionado con el valproato

Tanto el valproato adyuvante como la monoterapia se asocian frecuentemente con resultados anormales del embarazo. Los datos disponibles sugieren que la politerapia antiepiléptica que incluye valproato también puede estar asociada con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que la monoterapia con valproato.

Las pruebas para detectar defectos del tubo neural y otros defectos mediante los procedimientos actualmente aceptados deben considerarse parte de la atención prenatal de rutina en mujeres embarazadas que reciben APO-DIVALPROEX.

Registro de Embarazo

Se debe recomendar a las pacientes embarazadas que toman APO-DIVALPROEX que se inscriban en el Registro de Embarazo de Medicamentos Antiepilépticos de América del Norte (NAAED). Esto se puede hacer llamando al número gratuito 1-888-233-2334, y debe ser realizado por los propios pacientes. La información sobre el registro también se puede encontrar en el siguiente sitio web: <http://www.aedpregnancyregistry.org/>.

Programa de Prevención de Embarazo

Se puede proporcionar información sobre el Programa de Prevención de Embarazo, incluidos los recursos educativos, así como para informar sobre la posible exposición embriofetal al valproato, comunicándose con Apotex al 1-800-667-4708.

Si una mujer está planeando un embarazo:

Para la indicación de epilepsia, un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia debe reevaluar la terapia con valproato y considerar opciones de tratamiento alternativas. Se debe hacer todo lo posible para cambiar a un tratamiento alternativo adecuado antes de la concepción y antes de suspender la anticoncepción (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Programa de Prevención de Embarazo). Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir asesoramiento adicional sobre los riesgos de valproato para el feto para apoyar su toma de decisiones informada con respecto a la familia.

Para la indicación de trastorno bipolar, se debe consultar a un especialista con experiencia en el manejo del trastorno bipolar. El tratamiento con valproato debe suspenderse antes de la concepción y antes de suspender la anticoncepción. Si es necesario, se debe considerar la planificación de opciones de tratamiento alternativas (consulte CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Poblaciones especiales, Riesgo de exposición durante el embarazo relacionado con el valproato y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Poblaciones especiales, Riesgo en el recién nacido).

## Mujeres embarazadas

El valproato como tratamiento para el trastorno bipolar está contraindicado durante el embarazo. El valproato como tratamiento para la epilepsia está contraindicado en el embarazo a menos que no exista un tratamiento alternativo adecuado (ver CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Programa de Prevención del Embarazo).

Si una mujer que usa valproato queda embarazada, debe ser remitida de inmediato a un especialista para considerar opciones de tratamiento alternativas.

Durante el embarazo, las convulsiones tónico-clónicas maternas y el estado epiléptico con hipoxia pueden conllevar un riesgo particular de muerte para la madre y el feto. Si, a pesar de los riesgos conocidos del valproato en el embarazo y después de considerar detenidamente un tratamiento alternativo, en circunstancias excepcionales, una mujer embarazada debe recibir valproato para la epilepsia, se recomienda:

Use la dosis efectiva más baja y divida la dosis diaria de valproato en varias dosis pequeñas para tomar a lo largo del día;

Considere el uso de una formulación de liberación prolongada de APO-DIVALPROEX, que puede ser preferible a las formulaciones de liberación inmediata para evitar concentraciones plasmáticas máximas altas.

Todas las pacientes con un embarazo expuesto al valproato y sus parejas deben ser derivadas a un especialista con experiencia en medicina prenatal para evaluación y asesoramiento. Debe realizarse un seguimiento prenatal especializado para detectar la posible aparición de defectos del tubo neural u otras malformaciones. La suplementación con folato (5 mg diarios) antes del embarazo puede disminuir el riesgo de defectos del tubo neural que pueden ocurrir en todos los embarazos. Sin embargo, la evidencia disponible no sugiere que el folato pueda prevenir defectos congénitos o malformaciones debido a la exposición al valproato.

## Riesgo en el neonato

Muy raramente se han notificado casos de síndrome hemorrágico en recién nacidos cuyas madres tomaron valproato durante el embarazo. Este síndrome hemorrágico está relacionado con trombocitopenia, hipofibrinogenemia y/o disminución de otros factores de la coagulación.

También se ha informado afibrinogenemia y puede ser fatal. Sin embargo, este síndrome debe distinguirse de la disminución de los factores de vitamina K inducida por el fenobarbital y otras enzimas. Por lo tanto, en los recién nacidos, se debe investigar el recuento de plaquetas, el nivel plasmático de fibrinógeno, las pruebas de coagulación y los factores de coagulación.

Se han informado casos de hipoglucemia en recién nacidos cuyas madres tomaron valproato durante el tercer trimestre del embarazo.

Se han informado casos de hipotiroidismo en recién nacidos cuyas madres tomaron valproato durante el embarazo.

El síndrome de abstinencia (los síntomas incluyen: agitación, irritabilidad, hiperexcitabilidad, nerviosismo, hipercinesia, trastornos de la tonicidad, temblores, convulsiones y trastornos de la alimentación) puede ocurrir en los días posteriores al nacimiento en recién nacidos cuyas madres hayan tomado valproato durante el último trimestre del embarazo.

## Defectos de nacimiento

## Resumen

Valproato puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas;

El uso de valproato materno puede causar defectos del tubo neural (p. ej., espina bífida) y otras anomalías estructurales (p. ej., defectos craneofaciales, malformaciones cardiovasculares como comunicación interauricular, hipospadias, malformaciones de las extremidades como pie zambo y polidactilia);

La tasa de malformaciones congénitas entre los bebés nacidos de madres que usan monoterapia con valproato es aproximadamente cuatro veces mayor que la tasa entre los bebés nacidos de madres epilépticas que usan otras monoterapias antiepilépticas. Este riesgo depende de la dosis, pero no se puede establecer una dosis umbral por debajo de la cual no exista ningún riesgo.

#### Datos

Los datos que se describen a continuación se obtuvieron casi exclusivamente de mujeres que recibieron valproato para tratar la epilepsia. Los datos de los registros de embarazo indican un mayor riesgo de anomalías congénitas en los lactantes expuestos a la monoterapia con divalproato de sodio durante el primer trimestre del embarazo en comparación con otros fármacos antiepilépticos. Según los datos del Registro de Embarazo y los Centros para el Control de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos, el riesgo estimado de que las mujeres expuestas al valproato tengan hijos con espina bífida, hendiduras orales, defectos del tubo neural e hipospadias es de aproximadamente 1 a 2 % en comparación con el riesgo de espina bífida en la población general, que es de aproximadamente 0,06 a 0,07%.

En un estudio que utilizó los datos del Registro de Embarazo NAAED, se informaron 16 casos de malformaciones importantes después de la exposición prenatal al valproato entre los hijos de 149 mujeres inscritas que usaron valproato durante el embarazo. Tres de los 16 casos fueron defectos del tubo neural; los casos restantes incluyeron defectos craneofaciales, malformaciones cardiovasculares y malformaciones de gravedad variable que involucran otros sistemas del cuerpo. El NAAED Pregnancy Registry ha informado una tasa de malformación mayor del 10,7 % en los hijos de mujeres expuestas a la monoterapia con valproato durante el embarazo (dosis diaria promedio: 1000 mg; rango: 500 - 2000 mg/día) en comparación con la tasa de malformación mayor del 2,9 % entre 1.048 mujeres epilépticas que recibieron cualquier otro fármaco antiepiléptico en monoterapia durante el embarazo. Estos datos muestran un riesgo cuatro veces mayor de cualquier malformación importante después de la exposición al valproato en el útero en comparación con el riesgo después de la exposición en el útero a cualquier otro fármaco antiepiléptico en monoterapia.

Los datos derivados de un metanálisis (que incluye registros y estudios de cohortes) han demostrado que el 10,73 % de los hijos de mujeres epilépticas expuestas a la monoterapia con valproato durante el embarazo sufren malformaciones congénitas (IC del 95 %: 8,16 a 13,29). Este es un mayor riesgo de malformaciones mayores que para la población general, para quienes el riesgo es de alrededor del 2 al 3%. El riesgo depende de la dosis, pero no se puede establecer una dosis umbral por debajo de la cual no exista riesgo.

Los datos disponibles muestran una mayor incidencia de malformaciones menores y mayores. Los tipos más comunes de malformaciones incluyen defectos del tubo neural, dismorfismo facial, labio leporino y paladar hendido, craneoestenosis, defectos cardíacos, renales y urogenitales, defectos de las extremidades (incluida la aplasia bilateral del radio) y anomalías múltiples que involucran varios sistemas del cuerpo.

La exposición intrauterina a varias dosis terapéuticas de valproato, durante cualquier trimestre del embarazo, también puede provocar deficiencia auditiva o sordera debido a malformaciones en los oídos y/o la nariz (efecto secundario) y/o toxicidad directa sobre la función auditiva. Todos los casos hasta la fecha se informaron como graves e incluyeron sordera o deficiencia auditiva tanto unilateral como bilateral. Cuando se informaron los resultados, la mayoría de los casos quedaron sin resolver. En el 58% de los casos, la edad de diagnóstico de hipoacusia o sordera fue dentro de las primeras 4 semanas posteriores al nacimiento. Se recomienda monitorear los signos y síntomas de ototoxicidad.

Riesgo de problemas neurológicos por exposición en el útero

#### Atrofia Cerebral

La exposición intrauterina a los productos de valproato se ha asociado con atrofia cerebral con diversos grados/manifestaciones de compromiso neurológico, incluidos retrasos en el desarrollo y deterioro psicomotor (ver REACCIONES ADVERSAS y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Neurológico, Atrofia cerebral).

#### Retrasos del desarrollo

Los datos disponibles hasta la fecha muestran que la exposición al valproato en el útero puede tener efectos adversos en el desarrollo mental y físico de los niños expuestos. El riesgo parece depender de la dosis, pero no se puede establecer una dosis umbral por debajo de la cual no exista riesgo. El período gestacional exacto para el riesgo de estos efectos es incierto y es posible que el riesgo exista durante todo el embarazo.

Los estudios en niños en edad preescolar expuestos a valproato en el útero muestran que hasta un 30 a 40 % experimenta retrasos en su desarrollo temprano, como hablar y caminar más tarde, habilidades intelectuales más bajas, habilidades lingüísticas deficientes (hablar y comprender) y problemas de memoria. coeficiente intelectual disminuido

El valproato puede causar una disminución en las puntuaciones del cociente intelectual (CI) en los niños después de la exposición en el útero. Aunque no se sabe exactamente cuándo ocurren los efectos cognitivos durante el embarazo en los niños expuestos al valproato, existe el riesgo de que pueda ocurrir al principio del embarazo.

El cociente de inteligencia (CI) medido en niños en edad escolar (6 años) con antecedentes de exposición al valproato en el útero fue en promedio de 7 a 10 puntos más bajo que los niños expuestos a otros antiepilépticos. Existe evidencia en niños expuestos a valproato de que el riesgo de deterioro intelectual puede ser independiente del coeficiente intelectual materno.

#### Autismo y/o Trastornos del Espectro Autista

Hay datos limitados sobre los resultados a largo plazo. Se realizó un estudio poblacional en Dinamarca basado en varios registros nacionales de pacientes, incluido el Registro médico danés de nacimientos. Este estudio mostró que los niños expuestos al valproato en el útero tienen un mayor riesgo de trastornos del espectro autista (aproximadamente 3 veces) y autismo infantil (aproximadamente 5 veces) en comparación con los hijos de mujeres epilépticas no expuestas en el mismo estudio.

#### Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)

También se llevó a cabo otro estudio poblacional en Dinamarca basado en varios registros nacionales de pacientes, incluido el Registro médico danés de nacimientos. Este estudio mostró que los niños expuestos al valproato en el útero tienen un mayor riesgo de desarrollar TDAH en comparación con los hijos de mujeres epilépticas no expuestas en el mismo estudio. Los datos muestran que el 8,4 % de los niños expuestos al valproato en el útero fueron diagnosticados con TDAH en comparación con el 3,2 % de los niños no expuestos en el mismo estudio.

Aunque los estudios disponibles tienen algunas limitaciones, 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, incluido el aumento en la aparición de trastornos del espectro autista.

#### Anomalías de la coagulación

Se han informado casos posteriores a la comercialización de anomalías de la coagulación en pacientes de todas las edades que reciben terapia con valproato. Estos incluyen trombocitopenia, hipofibrinogenemia y/o disminución de otros factores de la coagulación,

que pueden dar lugar a hemorragias y otras complicaciones, especialmente en los casos de disminución de los factores VII, VIII y XIII. Estas anomalías pueden no ser necesariamente dependientes de la dosis. Algunas de las manifestaciones de la hemorragia pueden incluir sangrado de las mucosas (p. ej., menorragia, epistaxis, hematuria, melena), hematoma de tejidos blandos que facilita la formación de hematomas, hemartrosis y sangrado intracraneal.

Hemorragia. Se debe tener precaución en pacientes que toman valproato y anticoagulantes y en casos de lesión o cirugía para evitar hemorragias potencialmente mortales o fatales (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Hematológicas, Trombocitopenia).

Las mujeres embarazadas que toman divalproex sódico también pueden desarrollar anomalías en la coagulación, lo que puede provocar complicaciones hemorrágicas en el recién nacido, incluida la muerte (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Hematológicas, Trombocitopenia). Si se utiliza APO-DIVALPROEX durante el embarazo, los parámetros de coagulación deben controlarse cuidadosamente.

#### Falla hepática

Se ha informado insuficiencia hepática, que resultó en la muerte de un recién nacido y de un bebé, luego del uso de valproato durante el embarazo.

#### Hipoglucemia

Se han recibido informes graves de hipoglucemia posteriores a la comercialización en recién nacidos cuyas madres recibieron tratamiento con valproato durante el embarazo. En la mayoría de los casos, el divalproex sódico fue el único fármaco antiepiléptico (FAE) notificado. La mayoría de estos recién nacidos también presentaron otras anomalías congénitas, como hipospadias, dismorfismo facial complejo, anomalías en las extremidades, anomalías cardíacas graves, etc. Por lo tanto, si se tomó la decisión de usar valproato durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, el paciente debe ser consciente del peligro potencial para el feto.

#### Anomalías de la glándula tiroides

Se han informado casos de hipotiroidismo en recién nacidos cuyas madres tomaron valproato durante el embarazo. También se han informado casos de aumento de la hormona estimulante de la tiroides en suero o niveles reducidos de tiroxina en suero en niños que reciben terapia con valproato. Además, se han notificado casos de hipotiroidismo e hipertiroidismo en adultos y niños que reciben monoterapia con valproato.

#### Teratogenicidad en animales

Estudios en animales han demostrado teratogenicidad inducida por ácido valproico (ver TOXICOLOGÍA, Reproducción y Teratología), y estudios en hembras humanas han demostrado transferencia placentaria del fármaco. Se han observado frecuencias aumentadas de malformaciones, así como retraso del crecimiento intrauterino y muerte en ratones, ratas, conejos y monos después de la exposición prenatal al valproato. Las malformaciones del sistema esquelético son las anomalías estructurales más comunes producidas en animales de experimentación, pero se han observado defectos de cierre del tubo neural en ratones expuestos a concentraciones de valproato en plasma materno superiores a 230 mcg/mL (2,3 veces el límite superior del rango terapéutico humano para la epilepsia.) durante períodos susceptibles del desarrollo embrionario.

La administración de una dosis oral de 200 mg/kg/día o más (50 % de la dosis diaria máxima en humanos o más en mg/m<sup>2</sup>) a ratas preñadas durante la organogénesis produjo malformaciones (esqueléticas, cardíacas y urogenitales) y retraso del crecimiento en la descendencia. Estas dosis dieron como resultado niveles máximos de valproato en plasma materno de aproximadamente 340 mcg/mL o más (3,4 veces el límite superior del rango terapéutico humano para la epilepsia o más). Se han informado deficiencias de comportamiento en la descendencia de ratas que recibieron una dosis de 200 mg/kg/día durante la mayor parte del embarazo.

Una dosis oral de 350 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces la dosis diaria máxima en humanos en base a mg/m<sup>2</sup>) produjo malformaciones esqueléticas y viscerales en conejos expuestos durante la organogénesis. Se observaron malformaciones esqueléticas, retraso del crecimiento y muerte en monos rhesus después de la administración de una dosis oral de 200 mg/kg/día (igual a la dosis diaria máxima en humanos en mg/m<sup>2</sup>) durante la organogénesis. Esta dosis resultó en niveles máximos de valproato en plasma materno de aproximadamente 280 mcg/mL (2,8 veces el límite superior del rango terapéutico humano para la epilepsia).

#### Pediatría (< 18 años)

La experiencia ha indicado que los niños menores de 2 años tienen un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones antes mencionadas (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Hepatotoxicidad hepática/biliar/pancreática, grave o fatal). Cuando se utilice APO-DIVALPROEX 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 (ver CONTRAINDICACIONES).

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.

En pacientes mayores de dos años de edad con sospecha clínica de tener una enfermedad mitocondrial hereditaria, APO-DIVALPROEX solo debe usarse después de que otros anticonvulsivos hayan fallado (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Hepático/Biliar/Pancreático, Pacientes con Enfermedad Mitocondrial).

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. La variabilidad de la fracción libre limita la utilidad clínica de la monitorización del suero total concentraciones de valproato. La interpretación de las concentraciones de valproato en niños debe incluir la consideración de factores que afectan el metabolismo hepático y la unión a proteínas.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia del divalproex sódico para el tratamiento de la manía aguda en personas menores de 18 años.

#### Geriatría (≥ 65 años)

Las alteraciones en la cinética del valproato libre en ancianos indican que la dosis inicial debe reducirse en esta población (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN y ACCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA, Poblaciones y Condiciones Especiales, Geriatría).

No se ha evaluado en ensayos clínicos la seguridad y eficacia de divalproex sódico en pacientes de edad avanzada con epilepsia y manía. Por lo tanto, se debe tener precaución en la selección de dosis para un paciente de edad avanzada, reconociendo las disfunciones hepáticas y renales más frecuentes y la experiencia limitada con divalproato de sodio en esta población.

Un estudio de pacientes ancianos reveló somnolencia relacionada con el valproato y la suspensión del divalproato sódico por este evento adverso (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Poblaciones especiales, Geriatría, Somnolencia en ancianos). La dosis inicial se debe reducir en pacientes de edad avanzada y se debe considerar la reducción de la dosis o la suspensión en pacientes con somnolencia excesiva (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

#### Somnolencia en los ancianos

En un grupo de pacientes de edad avanzada (edad media 83 años, n = 172), las dosis de divalproato de sodio se aumentaron en 125 mg/día hasta una dosis objetivo de 20

mg/kg/día. En comparación con el placebo, un número significativamente mayor de pacientes tratados con valproato tuvo somnolencia y, aunque no fue estadísticamente significativo, un número mayor de pacientes tratados con valproato experimentó deshidratación. Las discontinuaciones por somnolencia también fueron significativamente más altas en los pacientes tratados con valproato en comparación con los que recibieron placebo. En aproximadamente la mitad de los pacientes con somnolencia, también se asoció una ingesta nutricional reducida y pérdida de peso. En pacientes de edad avanzada, la dosis debe aumentarse más lentamente y con un control regular de la ingesta de líquidos, deshidratación, somnolencia, infección del tracto urinario y otros eventos adversos. Se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción de APO-DIVALPROEX en pacientes con disminución de la ingesta de alimentos o líquidos y en pacientes con somnolencia excesiva.

### **Efectos indeseables:**

Resumen de reacciones adversas a medicamentos:

Epilepsia:

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son náuseas, vómitos e indigestión.

Dado que las tabletas de cubierta entérica de divalproato de sodio generalmente se han usado con otros antiepilépticos, en la mayoría de los casos no es posible determinar si las reacciones adversas mencionadas en esta sección se deben al divalproato de sodio solo o a la combinación de medicamentos.

Los eventos adversos que se informaron con divalproex sódico en ensayos de epilepsia, informes espontáneos y otras fuentes se enumeran a continuación por clasificación de órganos del sistema.

Sanguíneo y Linfático:

Trastornos del sistema: La trombocitopenia y la inhibición de la fase secundaria de la agregación plaquetaria pueden reflejarse en alteración del tiempo de sangrado, petequias, hematomas, formación de hematomas, epistaxis y hemorragia.

Se han observado linfocitosis relativa, macrocitosis e hipofibrinogenemia. También se han informado leucopenia y eosinofilia.

Anemia, incluyendo macrocítica con o sin deficiencia de folato, aplásica, pancitopenia, supresión de la médula ósea, se ha informado agranulocitosis y porfiria intermitente aguda.

Trastornos cardíacos: bradicardia.

Oído y laberinto Trastornos: La pérdida auditiva, ya sea reversible o irreversible. sin embargo, no se ha establecido una relación de causa y efecto. También se ha informado dolor de oído.

Trastornos gastrointestinales: Náuseas, vómitos e indigestión son los más comunes. Estos efectos suelen ser transitorios y rara vez requieren la interrupción del tratamiento. También se han notificado diarrea, calambres abdominales, estreñimiento, trastornos gingivales (principalmente hiperplasia gingival) e inflamación de la glándula parótida. La administración de divalproato de sodio de liberación retardada puede reducir los efectos secundarios gastrointestinales en algunos pacientes. En algunos pacientes, muchos de los cuales tienen trastornos gastrointestinales funcionales o anatómicos (incluidas ileostomía o colostomía) con tiempos de tránsito gastrointestinal reducidos, ha habido informes posteriores a la comercialización de tabletas de divalproato de sodio (liberación prolongada) en las heces.

Ha habido informes de pancreatitis aguda, incluidos casos fatales raros, que ocurren en pacientes que reciben divalproato de sodio.

Trastornos generales. Sitio de administración: Edema de extremidades, fiebre e hipotermia.

Trastornos hepatobiliares: Las elevaciones menores de las transaminasas [p. ej., transaminasa glutámico oxaloacética sérica (SGOT) y transaminasa glutámico pirúvica sérica (SGPT)] y la lactato deshidrogenasa (LDH) son frecuentes y parecen estar relacionadas con la dosis. Ocasionalmente, las pruebas de laboratorio también muestran aumentos en la bilirrubina sérica y cambios anormales en otras pruebas de función hepática. Estos resultados pueden reflejar una hepatotoxicidad potencialmente grave.

Trastornos del sistema inmunológico: reacción alérgica, anafilaxia.

Infecciones e Infestaciones: Neumonía y otitis media.

Trastornos del metabolismo y nutrición: Hiperamonemia), hiponatremia, biotina deficiencia/deficiencia de biotinidasa y secreción inadecuada de hormona antidiurética. Ha habido informes raros de síndrome de Fanconi (disfunción tubular renal proximal) que ocurren principalmente en niños. Se han informado concentraciones reducidas de carnitina, aunque la relevancia clínica es indeterminada. Se ha notificado hiperglicinemia (concentración elevada de glicina en plasma) asociada con un desenlace fatal en un paciente con hiperglicinemia no cetósica preexistente. Anorexia con algo de pérdida de peso y aumento del apetito, también se han informado algunos aumentos de peso. Se ha notificado obesidad en la experiencia posterior a la comercialización.

Musculoesquelético y tejido conectivo: Se han informado debilidad, rabdomiólisis y dolor óseo. Efectos Musculares /Rabdomiolisis). Se han recibido informes de disminución de la masa ósea, potencialmente conduce a la osteoporosis y la osteopenia, durante la terapia a largo plazo con algunos medicamentos anticonvulsivos, incluido el divalproex sódico. Algunos estudios han indicado que los suplementos de calcio y vitamina D pueden ser beneficiosos para los pacientes que reciben tratamiento crónico con divalproato de sodio. En raras ocasiones se ha informado un síndrome similar al lupus eritematoso.

Neoplasias Benignas, malignas y no especificadas: Síndrome mielodisplásico tanto en adultos como en niños (todos los niños estaban en monoterapia con valproato). En algunos casos en adultos y/o niños, el síndrome mielodisplásico fue (incluidos quistes y pólipos): reversible al suspender el valproato.

Trastornos del sistema nervioso: Se han observado efectos sedantes en pacientes que reciben divalproex sódico solo, pero ocurre con mayor frecuencia en pacientes que reciben terapia combinada. La sedación suele desaparecer con la reducción de otros medicamentos antiepilépticos.

Alucinaciones, ataxia, dolor de cabeza, nistagmo, diplopía, asterixis, "manchas delante de los ojos", temblor (puede estar relacionado con la dosis), confusión, disartria, mareos, hipoestesia, vértigo, falta de coordinación, deterioro de la memoria, trastorno cognitivo y trastornos extrapiramidales, incluido el parkinsonismo han sido reportados con el uso de valproato. Se han informado casos raros de coma en pacientes que recibieron divalproato de sodio solo o junto con fenobarbital.

Se ha informado encefalopatía, con o sin fiebre o hiperamonemia, sin evidencia de disfunción hepática o niveles plasmáticos de valproato inadecuados. La mayoría de los pacientes se recuperaron, con una notable mejoría de los síntomas, tras la interrupción del fármaco.

Se ha informado encefalopatía, con o sin fiebre o hiperamonemia, sin evidencia de disfunción hepática o niveles plasmáticos de valproato inadecuados. La mayoría de los pacientes se recuperaron, con una notable mejoría de los síntomas, tras la interrupción del fármaco.

La atrofia cerebral observada en niños expuestos al valproato *en el útero* condujo a diversas formas de eventos neurológicos, incluidos retrasos en el desarrollo y deterioro psicomotor. También se han informado malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo.

Se han notificado convulsiones agravadas (aumento del número de convulsiones o aparición de un nuevo tipo de convulsiones o empeoramiento de las convulsiones) en pacientes con epilepsia tratados con monoterapia con valproato.

Desórdenes psiquiátricos: Trastorno emocional, depresión, psicosis, agresión, hiperactividad psicomotora, hostilidad, agitación, alteración de la atención, conducta anormal, trastorno del aprendizaje y deterioro de la conducta.

Trastorno Renal y Urinario: Enuresis, incontinencia urinaria, insuficiencia renal aguda, nefritis tubulointersticial e infección del tracto urinario.

Sistema reproductivo y trastorno de los senos: Ha habido informes de menstruaciones irregulares, secundarias amenorrea, agrandamiento de las mamas y galactorrea en pacientes que reciben divalproato de sodio. Hiperandrogenismo (hirsutismo, virilismo, acné, alopecia de patrón masculino y/o aumento de andrógenos).

Ha habido informes posteriores a la comercialización de aspermia, azoospermia, disminución del recuento de espermatozoides, disminución de la motilidad de los espermatozoides, infertilidad masculina y morfología anormal de los espermatozoides en pacientes masculinos que recibieron productos con valproato de sodio.

Ha habido informes espontáneos raros de enfermedad de ovario poliquístico. No se ha establecido una relación de causa y efecto.

Respiratorio y torácico y trastornos del mediastino:: Aumento de tos, derrame pleural.

Trastornos de los tejidos: Piel y subcutáneos: Se han observado alopecia (pérdida de cabello) transitoria y/o relacionada con la dosis y trastornos del cabello (como textura anormal del cabello, cambios en el color del cabello, crecimiento anormal del cabello).

Rara vez se han observado erupciones cutáneas, fotosensibilidad, prurito generalizado, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y petequias.

Se han informado casos raros de necrólisis epidérmica tóxica (NET), incluido un caso fatal de un bebé de 6 meses que tomaba divalproex sódico y varios otros medicamentos concomitantes.

Un caso adicional de Tóxico.

Se notificó necrólisis epidérmica con resultado de muerte en un paciente de 35 años con SIDA que tomaba varios medicamentos concomitantes y con antecedentes de múltiples reacciones cutáneas a medicamentos.

Se han informado reacciones cutáneas graves con la administración concomitante de lamotrigina y divalproato de sodio.

También se ha informado vasculitis cutánea, trastornos de las uñas y del lecho ungueal en la experiencia posterior a la comercialización.

Trastorno Bipolar:

La incidencia de eventos adversos se determinó en base a los datos de dos ensayos clínicos controlados con placebo a corto plazo (21 días) de divalproato de sodio en el tratamiento de la manía aguda, y de dos ensayos abiertos retrospectivos a largo plazo (hasta 3 años).

Durante los ensayos controlados con placebo a corto plazo, los seis eventos adversos informados con mayor frecuencia en pacientes (n = 89) expuestos a divalproex sódico fueron náuseas (22 %), dolor de cabeza (21 %), somnolencia (19 %), dolor (15 %), vómitos (12%) y mareos (12%).

En los ensayos retrospectivos a largo plazo (634 pacientes expuestos a divalproex sódico), los seis eventos adversos informados con mayor frecuencia fueron somnolencia (31 %), temblor (29 %), dolor de cabeza (24 %), astenia (23 %), diarrea (22%) y náuseas (20%).

Asociado con la interrupción del tratamiento:

En los ensayos controlados con placebo, los eventos adversos que provocaron la suspensión del divalproato de sodio en al menos el uno por ciento de los pacientes fueron náuseas (4 %), dolor abdominal (3 %), somnolencia (2 %) y sarpullido (2 %).

En los ensayos retrospectivos a largo plazo, los eventos adversos que dieron lugar a divalproex sódico

la suspensión en al menos el uno por ciento de los pacientes fueron alopecia (2,4 %), somnolencia (1,9 %), náuseas (1,7 %) y temblor (1,4 %). El tiempo de aparición de estos eventos fue generalmente dentro de los dos primeros meses de la exposición inicial al divalproex sódico. Una excepción notable fue la alopecia, que se experimentó por primera vez después de 3 a 6 meses de exposición en 8 de los 15 pacientes que suspendieron el divalproex sódico en respuesta al evento.

En pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años), hubo reportes más frecuentes de lesión accidental, infección, dolor y, en menor grado, somnolencia y temblor, en comparación con pacientes de 18 a 65 años. La somnolencia y el temblor tendieron a estar asociados con la suspensión del divalproato de sodio

### **Posología y modo de administración:**

Monitoreo y Pruebas de Laboratorio.

Dado que APO-DIVALPROEX 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 temprano de la terapia y siempre que se introduzcan o retiren medicamentos inductores de enzimas Monitoreo de las concentraciones de valproato

La unión a proteínas del valproato se reduce en los ancianos, en pacientes con insuficiencia renal y en presencia de otros fármacos (p. ej., ácido acetilsalicílico). En consecuencia, las mediciones de los niveles plasmáticos de valproato pueden ser engañosas en estos pacientes, ya que la exposición real al fármaco puede ser mayor que los valores medidos (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Hepático/Biliar/Pancreático, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Endocrino y Metabolismo, Hiperamonemia, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Hematológicas, Trombocitopenia e INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS, Interacciones Medicamentosas, Tabla 2).

Residuos de medicamentos

Ha habido informes raros de residuos de medicamentos en las heces, algunos de los cuales ocurrieron en el contexto de diarrea transitoria o aquellos con trastornos gastrointestinales anatómicos o funcionales con tiempo de tránsito acortado (por ejemplo, ileostomía, colostomía, etc.). Se recomienda que a los pacientes con tiempo de tránsito gastrointestinal reducido solo se les administre la formulación de liberación inmediata de valproato. Los niveles de valproato en plasma deben verificarse si un paciente experimenta convulsiones incontroladas y/o inesperadas. Si está clínicamente indicado, el valproato debe suspenderse gradualmente y debe considerarse un tratamiento alternativo.

### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Interacciones e incompatibilidades

Interacciones medicamentosas graves

Se informaron casos raros de coma en pacientes que recibieron divalproex sódico solo o junto con fenobarbital (consulte Interacciones farmacológicas, Tabla 2).

Se han informado reacciones cutáneas graves (como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica) con la administración concomitante de lamotrigina y divalproex sódico (consulte Interacciones farmacológicas, Tabla 2).

Se ha descubierto que el divalproex sódico es un inhibidor débil de algunas isoenzimas P450, epóxido hidrasa y glucuronil transferasas.

Los medicamentos que afectan el nivel de expresión de las enzimas hepáticas, particularmente aquellos que elevan los niveles de glucuroniltransferasas (como ritonavir; ver la Tabla 2 a continuación), pueden aumentar la depuración 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 con divalproato de sodio generalmente tendrán vidas medias más prolongadas y concentraciones más altas que los pacientes que reciben politerapia con medicamentos antiepilépticos.

Por el contrario, cabe esperar que los fármacos que son inhibidores de las isoenzimas del citocromo P450, como los antidepresivos, tengan poco efecto sobre la depuración del divalproato de sodio porque la oxidación mediada por microsomas del citocromo P450 es un factor relativamente menor vía metabólica secundaria en comparación con la glucuronidación y la beta-oxidación.

La administración concomitante de APO-DIVALPROEX con medicamentos que exhiben una amplia unión a proteínas (p. ej., ácido acetilsalicílico, carbamazepina, dicumarol, warfarina, tolbutamida y fenitoína) puede provocar la alteración de los niveles séricos del medicamento.

Dado que APO-DIVALPROEX 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 temprano de la terapia y siempre que se introduzcan o retiren medicamentos inductores de enzimas.

#### Interacciones fármaco-fármaco

La Tabla proporciona información sobre la influencia potencial de varios medicamentos recetados comúnmente en la farmacocinética del valproato, así como la influencia potencial del valproato en la farmacocinética y la farmacodinámica de varios medicamentos recetados comúnmente. La lista no es exhaustiva ni podría serlo, ya que continuamente se reportan nuevas interacciones. Tenga en cuenta que los medicamentos pueden aparecer bajo un nombre específico, familia o clase farmacológica. Se recomienda leer la sección completa.

Tabla. Resumen de interacciones farmacológicas, incluidas interacciones importantes, interacciones no clínicamente importantes e interacciones no observadas

Tratamiento farmacológico concomitante	Ref	Efecto	Comentario clínico
Acetaminofen	CT	↔ Acetaminofen	El divalproex sódico no tuvo efecto sobre ninguno de los parámetros farmacocinéticos del paracetamol cuando se administró simultáneamente a tres pacientes epilépticos.
Acetazolamida			La administración concomitante de valproato y acetazolamida se ha asociado con encefalopatía y/o hiperamonemia. Los pacientes tratados con esos dos medicamentos deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de encefalopatía hiperamonémica (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Endocrino y

			Metabolismo)
Ácido acetilsalicílico	CT	↑ valproato	Un estudio que involucró la coadministración de ácido acetilsalicílico en dosis antipiréticas (11 a 16 mg/kg) con divalproato de sodio a pacientes pediátricos (n = 6) reveló una disminución en la unión a proteínas y una inhibición del metabolismo del valproato. La fracción libre de valproato aumentó 4 veces en presencia de ácido acetilsalicílico en comparación con el divalproato sódico solo. La vía de oxidación beta 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 divalproex sódico solo al 8,3 % en presencia de ácido acetilsalicílico. Se debe tener precaución cuando se administra divalproato de sodio con medicamentos que afectan la coagulación, [p. ej., ácido acetilsalicílico y warfarina] (ver REACCIONES ADVERSAS).
Alcohol	T	Sin interacción farmacocinética (PK)	El divalproato de sodio puede potenciar la acción depresora del alcohol sobre el SNC.
Amitriptilina / nortriptilina	CT	En general: ↓ amitriptilina ↓ nortriptilina Poco frecuentemente: ↑ amitriptilina ↑ nortriptilina	Administración de una dosis única oral de 50 mg de amitriptilina a 15 voluntarios normales (10 hombres y 5 mujeres) que recibieron divalproato de sodio (500 mg dos veces al día) dieron como resultado 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 divalproex sódico y amitriptilina que resultaron en un aumento de los niveles de amitriptilina y nortriptilina. El uso concomitante de divalproato de sodio y amitriptilina rara vez se ha

			asociado con toxicidad. Se debe considerar el control de los niveles de amitriptilina en pacientes que toman divalproato de sodio de forma concomitante con amitriptilina. Se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis de amitriptilina/nortriptilina en presencia de divalproato de sodio.
Antiácidos	CT	↔ valproato	Un estudio que involucró la administración conjunta de 500 mg de divalproex sódico con antiácidos comúnmente administrados (Maalox®, Trisogel y Titalac™ - dosis de 160 miliequivalentes) no reveló ningún efecto sobre el grado de absorción de valproato.
Otros antipsicóticos, inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y antidepresivos tricíclicos			Además de potenciar la depresión del SNC cuando se usan simultáneamente con divalproato de sodio, los antipsicóticos, los antidepresivos tricíclicos y los IMAO pueden reducir el umbral convulsivo. Pueden ser necesarios ajustes de dosis para controlar las convulsiones.
Agentes antirretrovirales - Ritonavir - Lopinavir - Zidovudina - Lamivudina	C CT	↓ valproate ↑ zidovudine	Los inhibidores de la proteasa como lopinavir y ritonavir disminuyen el nivel plasmático de valproato cuando se administran junto con valproato.  Se observó una reducción del efecto terapéutico de valproato en un paciente con trastorno bipolar al iniciar el tratamiento del VIH con lopinavir/ritonavir, zidovudina y lamivudina.  En 6 pacientes seropositivos para VIH, el aclaramiento de zidovudina (100 mg cada 8 horas) se redujo en un 38% tras la administración de valproato (250 o 500 mg cada 8 horas); la vida media de zidovudina no se vio afectada.
Benzodiazepinas			El divalproato de sodio puede disminuir el metabolismo hepático oxidativo de algunas

			benzodiazepinas, lo que resulta en un aumento de las concentraciones séricas. Ver Tabla. Diazepam y Lorazepam.
Carbamazepina/ carbamazepina-10- 11-epoxido	CT	↓ CBZ ↑ CBZ-E ↓ valproate	El uso concomitante de carbamazepina (CBZ) con divalproato de sodio puede resultar en una disminución de las concentraciones séricas y de la vida media del valproato debido al aumento del metabolismo inducido por la actividad de las enzimas microsomales hepáticas. Se recomienda el control de las concentraciones séricas cuando se agrega o retira un medicamento de un régimen existente. Sin embargo, los cambios en la concentración sérica del metabolito 10,11-epóxido (CBZ-E) de la carbamazepina no se detectarán mediante el ensayo de carbamazepina sérica de rutina.
			Los niveles séricos de carbamazepina disminuyeron un 17 %, mientras que los de carbamazepina-10,11-epóxido aumentaron un 45 % tras la administración conjunta de divalproato de sodio y CBZ a pacientes epilépticos.
Antibióticos carbapenémicos		↓ valproate	Los antibióticos carbapenem (ertapenem, imipenem, meropenem, doripenem) pueden reducir las concentraciones séricas de ácido valproico a niveles subterapéuticos. Esto puede provocar la pérdida del control de las convulsiones en pacientes epilépticos o la pérdida de eficacia en pacientes no epilépticos. En algunos casos de coadministración en pacientes epilépticos, se han producido convulsiones intercurrentes. El aumento de la dosis de ácido valproico puede no ser suficiente para superar esta interacción. Si la coadministración es esencial, las concentraciones séricas de ácido valproico deben controlarse

			diariamente. 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 (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, General, Interacción con antibióticos carbapenémicos).
Clorpromazina	CT	↑ valproato	Un estudio que involucró la administración de 100 a 300 mg/día de clorpromazina a pacientes esquizofrénicos que ya recibían divalproato de sodio (200 mg dos veces al día) reveló un aumento del 15 % en los niveles mínimos de valproato en plasma. Este aumento no se considera clínicamente importante.
Colestiramina		↓ valproato	La colestiramina puede conducir a una disminución en el nivel plasmático de valproato cuando se administra conjuntamente.
Cimetidina	T	↑ valproato	La cimetidina puede disminuir el aclaramiento y aumentar la vida media del divalproato de sodio al alterar su metabolismo. En los pacientes que reciben APO-DIVALPROEX, los niveles séricos de ácido valproico deben controlarse cuando se instaura, aumenta, disminuye o interrumpe el tratamiento con cimetidina. La dosis de APO-DIVALPROEX debe ajustarse en consecuencia.
Clonazepam	T	Sin interacción PK	El uso concomitante de APO-DIVALPROEX y clonazepam puede inducir un estado de ausencia en pacientes con antecedentes de crisis de tipo ausencia.
Clozapina	CT	Sin interacciones	En pacientes psicóticos (n = 11), no se observó interacción cuando se coadministró divalproex sódico con clozapina.
Diazepam	CT	↑ diazepam	Valproate displaces diazepam from its plasma albumin binding sites and inhibits its metabolism. Co-administration of divalproex sodium (1,500 mg daily)

			<p>increased the free fraction of diazepam (10 mg) by 90% in healthy volunteers (n = 6). Plasma clearance and volume of distribution for free diazepam were reduced by 25% and 20%, respectively, in the presence of valproate. The elimination half-life of diazepam remained unchanged upon addition of valproate.</p>
Etosuximida	CT	↑ etosuximida	<p>El valproato inhibe el metabolismo de la etosuximida. La administración de una dosis única de 500 mg de etosuximida con divalproato de sodio (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 vida media total. aclaramiento en comparación con la etosuximida sola. Los pacientes que reciben APO-DIVALPROEX y etosuximida, especialmente junto con otros anticonvulsivos, deben ser monitoreados para detectar alteraciones en las concentraciones séricas de ambos medicamentos.</p>
Productos que contienen estrógeno	C CTT	↓ valproato	<p>Los productos que contienen estrógeno, incluidos los anticonceptivos hormonales que contienen estrógeno, pueden aumentar la eliminación de valproato, lo que puede provocar una disminución de la concentración sérica de valproato y una posible disminución de la eficacia del valproato. Los prescriptores deben monitorear la respuesta clínica (control de convulsiones o control del estado de ánimo), al agregar o suspender productos que contienen estrógeno. Considere el control de los niveles plasmáticos de valproato.</p> <p>El valproato por lo general no tiene efecto inductor de enzimas; como consecuencia, el valproato no reduce la eficacia de los</p>

			<p>agentes estroprogestágenos en mujeres que reciben anticoncepción hormonal.</p> <p>Con base en datos limitados de la literatura, se ha informado un aumento de aproximadamente el 20 % en la depuración de valproato en algunos pacientes que fueron tratados concomitantemente con valproato y productos que contienen estrógeno, lo que puede resultar en una disminución de los niveles séricos de valproato. Se ha observado variabilidad interindividual. No hay datos suficientes para establecer una relación PK-PD sólida como resultado de esta interacción PK.</p>
Felbamato	CT	↑ valproato	<p>Un estudio que involucró la administración conjunta de 1200 mg/día de felbamato con divalproato de sodio 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 divalproato de sodio 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 APO-DIVALPROEX cuando se inicia la terapia con felbamato. Pueden ser necesarias dosis más bajas de divalproex sódico cuando se usa concomitantemente con felbamato.</p>
Haloperidol	CT	↔ valproato	<p>Un estudio que involucró la administración de 6 a 10 mg/día de haloperidol a pacientes esquizofrénicos que ya estaban recibiendo divalproato de sodio (200 mg dos veces al día) no reveló cambios significativos en los niveles plasmáticos mínimos de valproato.</p>
Lamotrigine	CT	↑ lamotrigina ↓ valproato	<p>Los efectos del divalproato de sodio sobre la lamotrigina se investigaron en 6 sujetos</p>

			<p>masculinos sanos. Cada sujeto recibió una dosis oral única de lamotrigina sola y con 200 mg de divalproato de sodio cada 8 horas durante 6 dosis comenzando 1 hora antes de administrar la dosis de lamotrigina. La administración de divalproex sódico redujo el aclaramiento total de lamotrigina en un 21 % y aumentó la vida media de eliminación plasmática de 37,4 horas a 48,3 horas (<math>p &lt; 0,005</math>). El aclaramiento renal de lamotrigina no se modificó. En un estudio de estado estacionario en el que participaron 10 voluntarios sanos, la vida media de eliminación de lamotrigina aumentó de 26 a 70 horas con la coadministración de divalproex sódico (un aumento del 165 %).</p> <p>En un estudio en el que participaron 16 pacientes epilépticos, el divalproex sódico duplicó la vida media de eliminación de lamotrigina. En un estudio abierto, los pacientes que recibieron AED inductores de enzimas (p. ej., carbamazepina, fenitoína, fenobarbital o primidona) demostraron una vida media de eliminación plasmática media de lamotrigina de 14 horas, mientras que la vida media de eliminación fue de 30 horas en pacientes que tomaban divalproato de sodio. más un agente antiepiléptico inductor de enzimas. Este último valor es similar a la vida media de lamotrigina durante la monoterapia, lo que indica que el ácido valproico puede contrarrestar el efecto del inductor enzimático. Si se suspende el divalproato de sodio en un paciente que recibe lamotrigina y un antiepiléptico inductor de enzimas, las concentraciones séricas de lamotrigina pueden disminuir. Los pacientes que reciben tratamiento antiepiléptico combinado requieren un control cuidadoso</p>
--	--	--	--

			<p>cuando se inicia o suspende otro agente o cuando se modifica la dosis.</p> <p>Se han informado reacciones cutáneas graves (como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica) con la administración concomitante de lamotrigina y divalproato de sodio.</p>
Litio	CT	↔ litio	<p>En un estudio cruzado doble ciego controlado con placebo de dosis múltiples en 16 voluntarios varones sanos, los parámetros farmacocinéticos del litio no se alteraron por la presencia o ausencia de valproato. Sin embargo, la presencia de litio resultó en un aumento del 11 al 12 % en el AUC y la Cmax de valproato. Tmax también se redujo. Aunque estos cambios fueron estadísticamente significativos, no es probable que tengan importancia clínica.</p> <p>La coadministración de divalproex sódico (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</p>
Lorazepam	CT	↑ lorazepam	<p>La administración concomitante de divalproato de sodio (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. Esta disminución no se considera clínicamente importante.</p>
Nimodipino	CT	↑ nimodipino	<p>El tratamiento concomitante de nimodipina con ácido valproico puede aumentar la concentración plasmática de nimodipina en un 50%.</p>
Olanzapina	CT	↓ olanzapina	<p>El valproato puede disminuir la concentración plasmática de olanzapina.</p>

			<p>La administración de una dosis única de 5 mg de olanzapina a 10 voluntarios sanos no epilépticos con comprimidos de liberación prolongada de divalproato de sodio de 1000 mg una vez al día no afectó la C<sub>máx</sub> ni la vida media de eliminación de la olanzapina.</p> <p>Sin embargo, el AUC de la olanzapina fue un 35 % más bajo en presencia de tabletas de liberación prolongada de divalproato de sodio). La importancia clínica de estas observaciones es desconocido.</p>
Esteroides anticonceptivos orales	CT	Sin interacciones PK	<p>La evidencia sugiere que existe una asociación entre el uso de ciertos AED capaces de inducir enzimas y el fracaso de los anticonceptivos orales. Una explicación de esta interacción es que los fármacos inductores de enzimas reducen efectivamente las concentraciones plasmáticas de las hormonas esteroides relevantes, lo que da como resultado una ovulación sin alteraciones. Sin embargo, otros mecanismos, no relacionados con la inducción enzimática, pueden contribuir al fracaso de los anticonceptivos orales. El divalproex sódico no es un inductor enzimático significativo y no se espera que disminuya las concentraciones de hormonas esteroides. Sin embargo, los datos clínicos sobre la interacción del divalproato de sodio con los anticonceptivos orales son mínimos.</p> <p>La administración de una dosis única de etinilestradiol (50 mcg)/levonorgestrel (250 mcg) a 6 mujeres en tratamiento con divalproato de sodio (200 mg dos veces al día) durante 2 meses no reveló ninguna interacción farmacocinética.</p>
Fenobarbital	CT	↑ Fenobarbital ↓ valproate	El fenobarbital aumenta el metabolismo del ácido valproico y, por lo tanto, aumenta los

			<p>niveles de metabolitos del ácido valproico. Por lo tanto, los pacientes tratados con este medicamento deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de hiperamonemia.</p> <p>Se encontró que el valproato inhibe el metabolismo del fenobarbital. La coadministración de divalproex sódico (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 (60 mg en dosis única). La fracción de la dosis de fenobarbital excretada sin cambios aumentó en un 50 % en presencia de valproato.</p> <p>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.</p>
Fenitoína	CT	↑ fenitoína	<p>La fenitoína aumenta el metabolismo del ácido valproico y, por lo tanto, aumenta los niveles de metabolitos del ácido valproico. Por lo tanto, los pacientes tratados con este medicamento deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de hiperamonemia.</p> <p>El valproato desplaza a la fenitoína de sus sitios de unión a la albúmina plasmática e inhibe su metabolismo hepático. La coadministración de divalproex sódico (400 mg tres veces al día) con fenitoína (250 mg) en voluntarios normales (n = 7) se</p>

			<p>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 %.</p> <p>En pacientes con epilepsia, ha habido informes de convulsiones intercurrentes que ocurren con la combinación de APO-DIVALPROEX y fenitoína. La dosis de fenitoína debe ajustarse según lo requiera la situación clínica.</p>
Primidona	T	↑ fenobarbital	La primidona se metaboliza en un barbitúrico (fenobarbital) y, por lo tanto, también puede participar en una interacción similar o idéntica con el divalproato de sodio que el fenobarbital.
Propofol		↑ propofol	El valproato puede inhibir el metabolismo del propofol, aumentando así la exposición al propofol. Se han observado reducciones en la dosis de propofol del 26 al 35% cuando se administra junto con valproato. La dosis normal de propofol puede ser excesiva para los pacientes que reciben tratamiento con valproato oral y puede inducir complicaciones o retrasar la recuperación de la anestesia en la terapia electroconvulsiva (TEC).
Quetiapina			La administración conjunta de valproato y quetiapina puede aumentar el riesgo de neutropenia/leucopenia.
Rifampin	CT	↓ valproate	Un estudio que involucró la administración de una dosis única de divalproato de sodio (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 APO-

			DIVALPROEX cuando se administra junto con rifampicina
Rufinamida		↑ rufinamida	El valproato puede provocar un aumento de los niveles plasmáticos de rufinamida de forma dependiente de la dosis. Este aumento depende de la concentración de valproato. Se debe tener precaución, particularmente en niños, ya que este efecto es mayor en la población pediátrica.
Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors (SSRIs)	C	↑ valproato	Cierta evidencia sugiere que los ISRS inhiben el metabolismo del divalproato de sodio, lo que da como resultado niveles de valproato más altos de lo esperado.
Tolbutamida	T	↑ 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 divalproex sódico. Se desconoce la relevancia clínica de este desplazamiento.
Topiramata	CT	Efecto desconocido	<p>Hiperamonemia</p> <p>La administración concomitante de valproato y topiramato se ha asociado con encefalopatía y/o hiperamonemia.</p> <p>Los pacientes tratados con estos dos medicamentos deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de encefalopatía hiperamonémica (ver CONTRAINDICACIONES, pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Endocrino y Metabolismo).</p> <p>Hipotermia</p> <p>La administración concomitante de topiramato con divalproato de sodio también se ha asociado con hipotermia en pacientes que han tolerado cualquiera de los dos fármacos solos. Los niveles de amoníaco en sangre deben</p>

			medirse en pacientes con aparición informada de hipotermia (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Endocrino y Metabolismo, Hipotermia).
Warfarina	T	Efecto desconocido	<p>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 controlar las pruebas de coagulación si se instituye APO-DIVALPROEX en pacientes que toman anticoagulantes.</p> <p>Se recomienda precaución cuando se administra APO-DIVALPROEX con medicamentos que afectan la coagulación (ver REACCIONES ADVERSAS).</p>

Leyenda: C = Estudio de caso; CT = Ensayo Clínico; T = Teórico

Interacciones entre medicamentos y alimentos

La coadministración de APO-DIVALPROEX con alimentos no debería causar problemas clínicos en el manejo de pacientes con epilepsia.

Interacciones de medicamentos y hierbas

No se han establecido interacciones con productos herbales.

Interacciones fármaco-laboratorio

El divalproex sódico se elimina parcialmente en la orina como un metabolito que contiene cetonas, 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 divalproato de sodio; se desconoce el significado clínico de estos (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Poblaciones especiales, Riesgo en el recién nacido, Anomalías de la glándula tiroides).

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

APO-DIVALPROEX puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. El uso de divalproex sódico durante el embarazo se asocia con un mayor riesgo de defectos congénitos graves, como defectos del tubo neural (p. ej., espina bífida), defectos craneofaciales, paladar hendido, malformaciones cardiovasculares (p. ej., comunicación interauricular), hipospadias, etc. En algunos casos, se han informado desenlaces fatales (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

Mujeres en lactancia

El divalproex sódico se excreta en la leche materna. Se ha informado que las concentraciones en la leche materna son del 1 al 10% de las concentraciones séricas maternas. Las mujeres no deben amamantar durante el tratamiento con APO-DIVALPROEX y durante un mes después de suspender el medicamento. Según la literatura y la experiencia clínica, se han observado trastornos hematológicos en recién nacidos/lactantes de mujeres tratadas.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

APO-DIVALPROEX puede producir depresión del sistema nervioso central (SNC), especialmente cuando se combina con otro depresor del SNC, como el alcohol. Por lo tanto,

se debe advertir a los pacientes que no realicen ocupaciones peligrosas, como conducir un automóvil u operar maquinaria peligrosa, hasta que se sepa que no se adormecerán a causa del medicamento.

### **Sobredosis:**

Para el manejo de una sospecha de sobredosis de drogas, comuníquese con su centro de control de intoxicaciones.

La sobredosis de APO-DIVALPROEX (divalproex sódico) puede provocar somnolencia, hipotonía muscular, hiporreflexia, miosis, deterioro de la función respiratoria, hipotensión, acidosis metabólica, bloqueo cardíaco, coma profundo y colapso/shock circulatorio. Se han notificado casos de hipertensión intracraneal relacionada con edema cerebral. Se han reportado muertes; sin embargo, los pacientes se han recuperado de niveles de valproato de hasta 2120 mcg/mL.

La presencia de contenido de sodio en las formulaciones de valproato puede provocar hipernatremia cuando se toma en sobredosis.

En un caso informado de sobredosis con divalproex sódico después de ingerir 36 g en combinación con fenobarbital y fenitoína, el paciente se presentó en coma profundo. Un electroencefalograma (EEG) registró enlentecimiento difuso, compatible con el estado de conciencia. El paciente hizo una recuperación sin complicaciones.

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 a la prevención de la hipovolemia y al mantenimiento de una diuresis adecuada.

Se ha informado que la naloxona revierte los efectos depresores del SNC de la sobredosis de divalproato de sodio. Debido a que, en teoría, la naloxona también podría revertir los efectos antiepilépticos del divalproato de sodio, debe usarse con precaución en pacientes con epilepsia.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: N03AG01

Grupo farmacoterapéutico: Sistema nervioso central, Antiepilépticos. Derivados del ácido graso.

Fármaco antiepiléptico de amplio espectro.

Los estudios farmacológicos en animales han mostrado que el valproato sódico posee propiedades anticonvulsivantes en diversos modelos de epilepsia experimental (crisis generalizadas y parciales). También en humanos se ha demostrado la actividad antiepiléptica del valproato sódico en diferentes tipos de epilepsia.

Su mecanismo de acción principal parece relacionado con un aumento de la acción inhibitoria del neurotransmisor GABA.

Además de su actividad anticonvulsiva en modelos animales de convulsiones tónicas, clónicas, parciales y complejas, valproato ha mostrado actividad ansiolítica y antidepresiva en modelos de ansiedad y depresión. Al igual que con otros fármacos antiepilépticos y el litio, el mecanismo de acción del valproato no se comprende completamente. Sin embargo, su capacidad demostrada para potenciar la acción inhibitoria del GABA en el SNC parece tener un papel importante tanto en sus efectos antiepilépticos como en los efectos estabilizadores del estado de ánimo. Existe evidencia de que el valproato aumenta las concentraciones del GABA en el SNC y que los cambios de humor están relacionados con niveles anormalmente bajos del GABA. También se ha demostrado que el valproato reduce

la actividad neuronal excesiva, que presumiblemente contribuye a sus efectos terapéuticos. Es probable que otros neurotransmisores, además del GABA, estén involucrados en cambios de humor.

**Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

Resumen de los parámetros farmacocinéticos de divalproex sódico en sujetos sanos en ayunas.

**Absorción:** Los niveles séricos máximos de ácido valproico ocurren en 3 a 4 horas. Se produce un ligero retraso en la absorción cuando el fármaco se administra con las comidas, pero esto no afecta a la absorción total.

**Distribución:** El ácido valproico se distribuye rápidamente por todo el cuerpo y el fármaco se une fuertemente (90%) a las proteínas plasmáticas humanas. Los aumentos en las dosis pueden resultar en disminuciones en el grado de unión a proteínas y cambios variables en la depuración y eliminación del ácido valproico.

La unión del valproato a las proteínas plasmáticas depende de la concentración y la fracción libre aumenta desde aproximadamente el 10 % con 40 mcg/ml hasta el 18,5 % con 130 mcg/ml.

La unión a proteínas del valproato se reduce en los ancianos, en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas, en pacientes con insuficiencia renal, en pacientes hiperlipidémicos y en presencia de otros fármacos (p. ej., ácido acetilsalicílico). Por el contrario, el valproato puede desplazar

**Distribución de SNC:**

Las concentraciones de valproato en líquido cefalorraquídeo (LCR) se aproximan a las concentraciones libres en plasma (que oscilan entre el 7 y el 25 % de la concentración total).

**Metabolismo**

El valproato se metaboliza casi por completo en el hígado. En pacientes adultos en monoterapia, del 30 al 50% de la dosis administrada aparece en la orina como un conjugado de glucurónido. La (beta)-oxidación mitocondrial es la otra ruta metabólica importante, que normalmente representa más del 40% de la dosis. Por lo general, menos del 15 al 20% de la dosis se elimina por otros mecanismos oxidativos. Menos del 3% de una dosis administrada se excreta sin cambios en la orina.

Debido a la unión saturable a proteínas plasmáticas, la relación entre la dosis y la concentración total de valproato no es lineal; la concentración no aumenta proporcionalmente con la dosis, sino que aumenta en menor medida. La cinética del fármaco no unido es lineal.

**Excreción.**

El aclaramiento plasmático medio y el volumen de distribución del valproato total son 0,56 l/h/1,73 m<sup>2</sup> y 11 l/ 1,73 m<sup>2</sup>, respectivamente. El aclaramiento plasmático medio y el volumen de distribución del valproato libre son 4,6 l/h/1,73 m<sup>2</sup> y 92 l/1,73 m<sup>2</sup>, respectivamente. Estas estimaciones citadas se aplican principalmente a pacientes que no toman medicamentos que afectan los sistemas de enzimas de metabolización hepática. Por ejemplo, los pacientes que toman AED inductores de enzimas (carbamazepina, fenitoína y fenobarbital) eliminarán el valproato más rápidamente.

Debido a estos cambios en la depuración del ácido valproico, se debe intensificar el control de las concentraciones de valproato y del fármaco concomitante siempre que se introduzcan o retiren fármacos inductores de enzimas.

La eliminación del ácido valproico y sus metabolitos ocurre principalmente en la orina, con cantidades menores en las heces y el aire espirado. Muy poco fármaco original no metabolizado se excreta en la orina.

La semivida sérica ( $t_{1/2}$ ) del ácido valproico suele oscilar entre 6 y 16 horas. Las vidas medias en la parte inferior del rango anterior generalmente se encuentran en pacientes que toman otros medicamentos capaces de inducir enzimas hepáticas.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 7 de junio de 2022.