DIPLONAT®

DIVALPROATO SODICO 500 mg

Venta Bajo Receta Comprimidos Recubiertos

Industria Paraguaya V.A.: Oral

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Divalproato Sódico (como Acido Valproico)……….................................................500 mg.

Excipientes .................................................................................................................c.s.p.

ACCION TERAPEUTICA:

Antiepiléptico, Antimaníaco.

MECANISMO DE ACCION Y DATOS FARMACOCINETICOS:

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

Farmacocinética

Después de la administración oral la absorción se ve demorada en 1 hora. Aparentemente el recubierto del Divalproato tiende a reducir la incidencia del efecto gastrointestinal irritativo en comparación con las cápsulas de ácido valproico. La unión del Divalproato a las proteínas plasmáticas depende de la concentración, y la fracción libre aumenta desde alrededor del 10% a 40 ug/mL hasta el 18,5% a 130 ug/mL. La unión del Divalproato a las proteínas se ve reducida en los ancianos, en pacientes con hepatopatías crónicas, pacientes con insuficiencia renal y en presencia de otras drogas (por ej. Aspirina). Por el contrario, el Divalproato puede desplazar a ciertas drogas que se unen a las proteínas (por ej. Fenitoína, Carbamazepina y Warfarina). Las concentraciones de Divalproato en el líquido cefalorraquídeo se aproximan a las concentraciones libres en plasma (alrededor del 10% de la concentración total). El Divalproato es metabolizado casi en su totalidad por el hígado. En los pacientes adultos que reciben monoterapia, el 30-50% de una dosis administrada aparece en la orina como conjugado glucurónico. La otra vía metabólica principal es la ß-oxidación en las mitocondrias, lo que generalmente representa más del 40% de la dosis. Normalmente, menos del 15-20% de la dosis es eliminada por otros mecanismos oxidativos. Menos del 3% de una dosis administrada se excreta intacta en la orina. La eliminación del Divalproato de Sodio y sus metabolitos se produce principalmente en la orina con pequeñas cantidades en las heces y en el aire exhalado. Muy poca droga madre sin metabolizar se excreta en la orina. El clearance plasmático medio y el volumen de distribución del Divalproato total son de 0,56 L/h / 1,73 m2 y de 11 L/1,73 m3 respectivamente. El clearance plasmático medio y el volumen de distribución del Divalproato libre son de 4,6 L/h/1,73 m2 y de 92 L/1,73 m2. La vida media terminal promedio del Divalproato como monoterapia osciló entre 9 y 16 horas después de la administración oral de 250 a 1000 mg.

INDICACIONES TERAPEUTICAS:

En el tratamiento de los episodios maníacos o mixtos asociados con el trastorno Bipolar, con o sin signos psicóticos. En la monoterapia y como terapia adyuvante en el tratamiento de la epilepsia de adultos y niños de 10 años o más con crisis parciales complejas y crisis múltiples, ya sean aisladas o bien asociadas con otros tipos de crisis. Prevención de crisis de migrañas en adultos.

POSOLOGÍA Y MODO DE USO:

Los comprimidos de Divalproato de Sodio se administran por vía oral y deben ingerirse enteros, sin masticar.

Epilepsia: En adultos y niños mayores de 10 años deben iniciar el tratamiento en dosis de 10 a 15 mg/Kg/día. La dosificación será incrementada de 5 a 10 mg/kg/semana hasta alcanzar la respuesta clínica óptima.

Conversión de la terapia con ácido valproico a la de Divalproato de Sodio: En pacientes que hayan recibido previamente ácido valproico el tratamiento con Divalproato de Sodio deberá iniciarse a la misma dosis diaria y régimen de administración. Una vez estabilizado el paciente con Divalproato de Sodio podrá elegirse un esquema de administración de dos o tres tomas al día.

Manía: La dosis inicial recomendada es de 750 mg diarios en tomas divididas. La dosis deberá incrementarse tan rápidamente como sea posible hasta alcanzar la dosis terapéutica más baja que produzca el efecto clínico deseado o el rango deseado de concentraciones plasmáticas. La dosificación máxima recomendada es de 60 mg/Kg/día.

Migraña: La dosis inicial recomendada es de 250 mg dos veces al día hasta 1g/día.

Pacientes geriátricos: Debido a una disminución del clearance de la fracción libre de Divalproato y a una posible mayor susceptibilidad a la somnolencia en los ancianos, deberá reducirse la dosis inicial en estos pacientes. La dosificación deberá ir aumentándose más paulatinamente, con monitoreo periódico de la ingesta nutricional e hídrica, deshidratación, somnolencia y otros episodios adversos. Deberá considerarse la reducción de la dosis o la suspensión de Divalproato en pacientes con ingesta deficiente de líquidos o alimentos y en pacientes con excesiva somnolencia.

CONTRAINDICACIONES:

Está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad al ácido valpróico. Esta contraindicado en pacientes con Hepatopatia preexistente o antecedentes familiares de disfunción hepática significativa, pacientes con trastorno conocido del ciclo de la urea. Primer trimestre de embarazo, salvo estricta necesidad.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

En pacientes epilépticos también se podrá perder el control de las crisis. Los pacientes deberán ser estrechamente vigilados para detectar la aparición de estos síntomas. Deberán realizarse pruebas de la función hepática antes de iniciar la terapéutica y a intervalos frecuentes durante la misma, especialmente en los primeros seis meses de tratamiento. Sin embargo, los médicos no deberán confiar solamente en la bioquímica sérica, ya que estas pruebas pueden no ser anormales en todos los casos, sino que también deberán considerar los resultados de cuidadosos exámenes físicos e historia clínica. Los pacientes que reciben múltiples anticonvulsivantes, los niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, aquellos con severos trastornos convulsivos acompañados de retardo mental y aquellos con enfermedad cerebral orgánica pueden constituir un grupo de particular riesgo.

La experiencia ha indicado que los niños menores de dos años están expuestos a un riesgo considerablemente mayor de hepatotoxicidad fatal, especialmente si reúnen las condiciones mencionadas precedentemente. Cuando se utilice en estos pacientes, Divalproato de Sodio deberá emplearse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios terapéuticos deberán ser evaluados frente a los riesgos. La experiencia en epilepsia ha demostrado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal en pacientes mayores decrece considerablemente.

La droga deberá suspenderse inmediatamente ante la sospecha o evidencia de disfunción hepática significativa. En algunos casos, la disfunción hepática ha progresado a pesar de haberse interrumpido la administración de la droga.

La frecuencia de efectos adversos (particularmente elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia) puede ser dosis-dependiente. Por lo tanto, los beneficios terapéuticos que pueden acompañar a dosis más altas deberán evaluarse frente a la posibilidad de una mayor incidencia de efectos adversos.

Precauciones:

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

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

Dado que el Divalproato de Sodio puede interactuar con drogas que actúan como inductores enzimáticos administradas en forma concomitante, se recomienda la determinación periódica de los niveles plasmáticos de Valproato y de dichas drogas concomitantes durante el curso inicial de la terapéutica (ver Interacciones Medicamentosas).

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

Se ha informado de alteraciones en las pruebas de la función tiroidea con la administración de Valproato. Se desconoce su significado clínico. Las ideas suicidas pueden ser una manifestación de trastornos psiquiátricos preexistentes, y pueden persistir hasta que se produzca una significativa remisión de los síntomas, por lo que la iniciación del tratamiento deberá acompañarse por una estrecha vigilancia de los pacientes de alto riesgo.

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

Carcinogénesis: Se administró ácido valproico a ratas Sprague Dawley y ratones ICR (HA/ICR) a dosis de 0,80 y 170 mg/kg/día durante dos años. A pesar de haberse observado una variedad de neoplasmas en ambas especies, los hallazgos principales fueron un incremento estadísticamente significativo en la incidencia de fibro sarcomas subcutáneos en las ratas macho que recibieron altas dosis de ácido valproico y una tendencia dosis-dependiente estadísticamente significativa de adenomas pulmonares benignos en los ratones macho que recibieron ácido valproico. Se desconoce el significado de estos hallazgos para los seres humanos.

Mutagénesis: Se han llevado a cabo estudios con Valproato en modelos bacterianos y mamíferos. Estos estudios no aportaron evidencia de potencial mutagénico para el Valproato.

Fertilidad: Estudios de toxicidad crónica llevados a cabo en ratas y perros jóvenes y adultos demostraron reducida espematogénesis y atrofia testicular a dosis mayores a 200 mg/kg/día en ratas y mayores a 90/mg/kg/día en perros. Los estudios de fertilidad de segmento 1 realizados en ratas demostraron que dosis de hasta 350/mg/kg/día durante 60 días no afectaron la fertilidad. SE DESCONOCE EL EFECTO DEL VALPROATO SOBRE EL DESARROLLO TESTICULAR Y SOBRE LA PRODUCCION ESPERMATICA Y LA FERTILIDAD EN SERES HUMANOS.

Pacientes Pediátricos: La experiencia ha indicado que los niños de menos de dos años están expuestos a un riesgo considerablemente mayor de hepatotoxicidad fatal, especialmente si reúnen las condiciones mencionadas precedentemente (ver Advertencias). Cuando se utilice en estos pacientes, Divalproato de Sodio deberá emplearse con precaución y como agente único. Los beneficios terapéuticos deberán ser evaluados frente a los riegos. La experiencia en epilepsia ha demostrado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal en pacientes de más de dos años decrece considerablemente a medida que aumenta la edad.

Los niños pequeños, especialmente aquellos que reciben drogas que actúen como inductores enzimáticos, necesitarán dosis de mantenimiento más elevadas para alcanzar las concentraciones deseadas de ácido valproico libre y total.

La variabilidad de la fracción libre limita la utilidad clínica del monitoreo de las concentraciones séricas de ácido valproico total. La interpretación de las concentraciones de ácido valproico en los niños deberá incluir la consideración de factores que afectan el metabolismo hepático y la unión proteica.

La seguridad y la eficacia del Divalproato de Sodio para el tratamiento de la manía aguda no han sido estudiadas en individuos menores de 18 años.

La seguridad y la eficacia del Divalproato de Sodio para la profilaxis de la migraña no han sido estudiadas en individuos menores de 16 años.

Uso en Geriatría: Los estudios clínicos prospectivos, doble-ciego, llevados a cabo para el tratamiento de la manía asociada con el trastorno bipolar no incorporaron pacientes de más de 65 años. En un estudio basado en una revisión de casos de 583 pacientes, 72 de ellos (12%) eran mayores de 65 años. Un mayor porcentaje de estos últimos pacientes presentó lesión accidental, infección, dolor, somnolencia y temblor. La suspención del Valproato fue ocasionalmente asociada con los 2 últimos episodios. No se sabe con exactitud si dichos episodios constituyen un riesgo adicional o si son consecuencia de una enfermedad clínica preexistente y del empleo de medicaciones concomitantes entre estos pacientes

No se dispone de suficiente información como para avalar la seguridad y eficacia del Divalproato de Sodio en la profilaxis de las migrañas en pacientes de más de 65 años.

REACCIONES ADVERSAS Y EFECTOS COLATERALES:

Pancreáticos: Se han comunicado episodios de pancreatitis aguda, incluyendo raros casos fatales, en pacientes tratados con Valproato.

Metabólicos: Hiperamonemia , hiponatremia y secreción inadecuada de hormona antidiurética. Se han registrado casos raros de síndrome de Fanconi, principalmente en niños. Se ha informado de concentraciones disminuidas de carnitina, aunque se desconoce su relevancia clínica. Se ha informado de hiperglicinemia, la que fue asociada con la muerte de un paciente con hiperglicinemia no-cetósica preexistente.

Sentidos Especiales: Se han comunicado casos de pérdida de la audición.

Otros: se ha informado de edema de las extremidades y fiebre. Raramente se ha registrado síndrome lupoide.

Manía: La incidencia de episodios emergentes del tratamiento fue determinada sobre la base de los datos combinados de dos estudiantes clínicos controlados con placebo llevados a cabo con Divalproato de Sodio en el tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar. Las reacciones adversas fueron habitualmente de severidad leve o moderada, pero a veces fueron lo suficientemente serias como para interrumpir el tratamiento. En los estudios clínicos, los índices de terminación prematura por intolerancia no fueron estadísticamente diferentes entre el placebo, el Divalproato de Sodio y el carbonato de litio. Un total de 4%, 8% y 11% de los pacientes del grupo de placebo, Divalproato de Sodio y carbonato de litio respectivamente, discontinuaron la terapéutica debido a intolerancia. La Tabla 4 detalla aquellos episodios adversos informados por los pacientes de estos estudios cuya incidencia en el grupo tratado con Divalproato de Sodio fue mayor del 5% y mayor de la del grupo de placebo, o donde la incidencia en el grupo tratado con Divalproato de Sodio fue significativamente mayor que en el grupo de placebo. Los vómitos fueron el único episodio informado por un número significativamente mayor de pacientes tratados con Divalproato de Sodio que con placebo.

Tabla 4: episodios Adversos Informados por > 5% de los Pacientes Tratados con Divalproato de Sodio durante los Estudios Controlados con Placebo en Manía Aguda.

Los siguientes episodios adversos se produjeron con una incidencia igual o mayor con placebo que con Divalproato de Sodio: Dorsalgia, cefalea, dolor (inespecífico), constipación, diarrea, temblor y faringitis.

Además se registraron los siguientes episodios adversos en más del 1% pero no más del 5% de los 89 pacientes tratados con Divalproato de Sodio en estudios clínicos controlados:

Generales: Dolor pectoral, escalofríos, quiste, fiebre, infección, dolor de cuello, rigidez de cuello.

Sistema Cardiovascular: Hipertensión, hipotensión, palpitaciones, hipotensión postural, taquicardia, anomalía vascular, vasodilatación.

Sistema Digestivo: Anorexia, incontención fecal, flatulencia, gastroenteritis, glositis, absceso periodontal.

Sistema Hemolinfático: Equimosis.

Trastornos Metabólicos y Nutricionales: Edema, edema periférico.

Sistema Musculoesquelético: Artralgia, artrosis, calambres en las piernas, contracciones espasmódicas.

Sistema Nervioso: Sueños anormales, marcha anormal, agitación, ataxia, reacción catatónica, confusión, depresión, diplopía, disartria, alucinaciones, hipertonía, hipoquinesia, insomnio, parestesia, hiperreflexia, discinesia tardía, trastornos del pensamiento, vértigo.

Sistema Respiratorio: Disnea, rinitis.

Piel y Faneras: Alopecia, lupus eritematoso discoide, piel seca, furunculosis, rash, trastornos auditivos, otalgia, dolor ocular y tinnitus.

Sistema Genitourinario: Dismenorrea, disuria, incontinencia urinaria.

Migraña: En base a los datos escogidos de dos estudios clínicos controlados con placebo y sus extensiones a largo plazo, el Divalproato de Sodio fue generalmente bien tolerado y la mayoría de los efectos adversos registrados fueron de severidad leve a moderada. De los 202 pacientes expuestos a Divalproato de Sodio en los estudios controlados con placebo, el 17% interrumpió el tratamiento por intolerancia. Esta cifra es similar a la incidencia del 5% registrada en el grupo de 81 pacientes que recibieron placebo. Incluyendo la extensión a largo plazo, los episodios adversos informados como razón principal de la interrupción de la terapéutica por 1% de los 248 pacientes que recibieron Divalproato de Sodio fueron alopecia (6%), náuseas y/o vómitos (5%), aumento de peso (2%), temblor (2%), somnolencia (1%), TGO y/o TGP elevadas (1%) y depresión (1%).

La tabla 5 detalla los episodios adversos informados por los pacientes de los estudios controlados con placebo cuya incidencia en el grupo tratado con Divalproato de Sodio fue superior al 5% y superior a la de tratado con placebo.

Tabla 5: Episodios adversos informados por > 5% de los pacientes tratados con Divalproato de Sodio durante los estudios controlados con placebo en migraña con una incidencia mayor que la de los pacientes que recibieron placebo

Los siguientes episodios adversos se produjeron en por lo menos 5% de los pacientes tratados con Divalproato de Sodio con una incidencia igual o mayor en los pacientes que recibieron placebo que en los que recibieron Divalproato de Sodio: Dolor (inespecífico), infección, síndrome gripal y faringitis.

Los siguientes episodios adversos adicionales fueron informados en más del 1% pero en no más del 5% de los 202 pacientes tratados con Divalproato de Sodio en los estudios clínicos controlados:

Generales: Lesión accidental, reacción alérgica, dolor pectoral, escalofríos, edema facial, fiebre, malestar general y dolor de cuello.

Sistema Cardiovascular: Vasodilatación.

Sistema Digestivo: Anorexia, constipación, boca seca, flatulencia, trastorno gastrointestinal (inespecífico) y estomatitis.

Sistema Hemolinfático: Equimosis.

Trastornos Metabólicos y Nutricionales: Edema periférico, TGO y TGP elevadas.

Sistema Musculoesquelético: Calambres en las piernas y mialgia.

Sistema Nervioso: Sueños anormales, amnesia, confusión, depresión, labilidad emocional, insomnio, nerviosismo, parestesia, trastornos del habla, trastornos del pensamiento y vértigo.

Sistema Respiratorio: Aumento de la tos, disnea, rinitis y sinusitis.

Piel y Faneras: Prurito y rash.

Sentidos Especiales: Conjuntivitis, trastornos auditivos, perversión del gusto y tinnitus.

Sistema Genitourinario: Cistitis, metrorragia y hemorragia vaginal.

INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS:

Las drogas que afectan el nivel de expresión de las enzimas hepáticas, particularmente aquellas que elevan los niveles de las glucuroniltransferasas, pueden aumentar el clearance del Divalproato, por ej: Fenitoína, Carbamazepina y el Fenobarbital o la Primidona, pueden duplicar el clearance del Divalproato. Los inhibidores de las isoenzimas del citocromo P450, por ej: Los antidepresivos, ejercen poco efecto sobre el clearance del Divalproato debido a la oxidación mediada por los microsomas del citocromo P450.

Alcohol: El Divalproato potencia la actividad depresora del alcohol sobre el SNC.

Aspirina: La coadministración a dosis antipiréticas con Divalproato reveló una disminución en la unión a la proteína y una inhibición del metabolismo del Divalproato.

Carbamazepina: Los niveles séricos de carbamazepina disminuyeron un 17% mientras que su metabolito epóxido aumentaron un 45% con la coadministración con Divalproato.

Clonazepam: El uso concomitante con Divalproato puede inducir estados de ausencia en pacientes con antecedentes de estados de ausencia.

Etosuximida: Su metabolismo se inhibe con el uso del Divalproato.

Litio: No se afectó la cinética del Litio.

Fenobarbital: Se disminuye su metabolismo.

Fenitoína: El Divalproato desplaza a la fenitoína de sus sitios de unión a la albúmina plasmática e inhibe su metabolismo hepático.

Rifampicina: Se aumenta el clearance del Divalproato.

Clorpromazina: Se da un 15% de aumento en los niveles plasmáticos de Divalproato.

Diazepam: El Divalproato desplaza al Diazepam de sus sitios de unión a la albúmina plasmática e inhibe su metabolismo.

Zidovudina: El clearance de zidovudina disminuyó en un 38% después de la administración de Divalproato.

Amitriptilina/Nortriptilina: Se produce una disminución del 21% en el clearance plasmático de la amitriptilina y del 34% en el clearance de la nortriptilina.

SOBREDOSIFICACION:

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

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

RESTRICCION DE USO:

Embarazo, Lactancia. Uso profesional.

CONSERVACION:

Conservar en lugar fresco y seco (entre15° a 30°C).

PRESENTACIONES:

Caja conteniendo 10/40/100 comprimidos recubiertos.

Este medicamento debe ser utilizado únicamente por prescripción médica y no podrá repetirse sin nueva indicación del facultativo. En caso de uso de este medicamento sin prescripción médica, la ocurrencia de efectos adversos e indeseables será de exclusiva responsabilidad de quién lo consuma.

Si Ud. es deportista y está sometido a control de doping, no consuma este producto sin consultar a su médico.

Director Técnico: Q.F. Alba Edwards

Reg. Prof. Nº 1.385

Autorizado por D.N.V.S. del M.S.P. y B.S.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS