FÓRMULAS
VALCAS, 250 mg
Cada comprimido recubierto contiene:
Divalproato de sodio 269,10 mg (equivalente a 250 mg de ácido valproico). Excipientes: talco 30,40 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 45,50 mg, almidón pregelatinizado 186,90 mg, dióxido de sílicio coloidal 90,0 mg, povidona K 30 30,0 mg, bióxido de titanio 3,37 mg, laca aluminica amarillo ocaso 0,18 mg, trietilcitrato 4,55 mg.

VALCAS, 500 mg
Cada comprimido recubierto contiene:
Divalproato de sodio 538,20 mg (equivalente a 500 mg de ácido valproico). Excipientes: talco 58,20 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 75,80 mg, almidón pregelatinizado 373,80 mg, dióxido de sílicio coloidal 180,0 mg, povidona K 30 60,0 mg, bióxido de titanio 6,30 mg, laca aluminica roja 0,12 mg, trietilcitrato 7,58 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Anticonvulsivante.

INDICACIONES
Epilepsia: **VALCAS** comprimidos está indicado como tratamiento único y combinado en pacientes con crisis parciales con o sin generalización secundaria, ausencias típicas y crisis tónicas.
En el tratamiento de epilepsia: no debe utilizarse valproato en mujeres con capacidad de gestación, a menos que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica. Estas mujeres deberán cumplir las condiciones del Plan de Prevención de Embarazo. (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Su uso en el embarazo está contraindicado salvo que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica.
El divalproato de sodio también está indicado como tratamiento único o combinado en el tratamiento de las crisis de ausencia simples y complejas en pacientes, y como adyuvante en pacientes con crisis múltiples que incluyen crisis de ausencia.
La ausencia simple se define como una muy breve obnubilación del sensorio o pérdida del conocimiento de pocos segundos de duración descargas epilépticas generalizadas sin otros signos clínicos detectables.
Se emplea el término de ausencia compleja cuando también se encuentran presentes otros signos.
Manía: **VALCAS** Comprimidos está indicado para el tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar.
Un episodio maníaco se caracteriza por un claro período de humor anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable. Los síntomas típicos de manía incluyen logorrea, hiperactividad motora, necesidad reducida de sueño, vuelo de ideas, delirios de grandeza, pobreza de juicio, agresividad y posible hostilidad.
La eficacia de **VALCAS** fue establecida en estudios de tres semanas de duración con pacientes que cumplían con los criterios del DSM-III-R para el trastorno bipolar y que estaban internados por manía aguda.
La seguridad y eficacia de **VALCAS** en el tratamiento prolongado de la manía, es decir, durante más de tres semanas, no han sido evaluadas sistemáticamente en estudios clínicos controlados.
Por lo tanto, los médicos que eligan **VALCAS** para su empleo por períodos prolongados deberán evaluar continuamente la utilidad a largo plazo del fármaco para el paciente en particular.
Migraña: **VALCAS** Comprimidos está indicado para la profilaxis de las cefaleas migrañosas.
En el tratamiento de episodios maníacos del trastorno bipolar y la migraña: no debe utilizarse valproato en mujeres con capacidad de gestación salvo que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica y además se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazos. Su uso en el embarazo está contraindicado.
No existe evidencia que avale la utilidad del divalproato de sodio en el tratamiento del episodio agudo de este tipo de cefalea.
Debido a que el ácido valproico puede ser perjudicial para el feto, VALCAS deberá ser considerado para su empleo en mujeres con potencial de quedar embarazadas únicamente después de haber discutido en profundidad sobre este riesgo con la paciente y de haberlo evaluado contra los beneficios terapéuticos potenciales de la droga (ver Advertencia - Embarazo - Precauciones - Información para los pacientes). Ver Advertencias para consideraciones referentes a casos fatales de disfunción hepática.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA
Farmacodinamia
El divalproato de sodio se disocia in xión valproato en el tracto gastrointestinal. Aún no se ha establecido el mecanismo por el cual el valproato ejerce su acción terapéutica.
Se ha sugerido que su actividad antiepiléptica se debe a concentraciones cerebrales aumentadas de ácido gama aminobutírico (GABA).
FARMACOCINÉTICA
Absorción/Biodisponibilidad: dosis orales equivalentes de productos conteniendo divalproato de sodio y ácidos valproico y valproato administrados sistemáticamente cantidades equivalentes de ión valproato. Si bien el índice de absorción del ión valproato puede variar según la formulación administrada (líquida, sólida o sprinkle), las condiciones de uso (por ej. en ayunas o pasprandial) y el método de administración (por ej. sea que el contenido de la cápsula se esparza sobre una comida o se ingiera intacta), estas diferencias serán de escasa importancia clínica bajo las condiciones de estado de equilibrio alcanzadas con el uso crónico para el tratamiento de la epilepsia. Sin embargo, al iniciar el tratamiento, es posible que existan diferencias importantes en el T_{max} y C_{max} entre los diferentes fármacos que contienen valproato. Por ej., en estudios de dosis única, el efecto de la alimentación influyó más sobre el índice de absorción del comprimido (aumento en el T_{max} de 4 a 8 hs) que sobre el de las cápsulas sprinkle (aumento en el T_{max} de 3.3 a 4.8 hs).
Mientras que el índice de absorción desde el tracto gastrointestinal y la fluctuación en las concentraciones plasmáticas de valproato varían según el régimen posológico y la formulación, es poco probable que sea absolutamente necesario ajustar la dosis administrada cuando se emplea en forma crónica. La experiencia con regímenes posológicos de 1 a 4 tomas diarias y los estudios en modelos de epilepsia en primates en los que se utilizó un ritmo de infusión constante, indican que la biodisponibilidad sistémica diaria total (grado de absorción) es el principal determinante del control de las convulsiones, y que las diferencias en las relaciones de las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas entre las formulaciones de valproato no son importantes desde el punto de vista clínico.
Se desconoce si el índice de absorción afecta o no la eficacia del valproato como antimaníaco o antimigrañoso.
La coadministración de productos orales conteniendo valproato con las comidas y el reemplazo entre las distintas formulaciones de divalproato de sodio y ácido valproico no deberá provocar problemas clínicos en el manejo de los pacientes epilépticos (ver Posología - Forma de administración).
Sin embargo, cualquier variación en la posología o el agregado o interrupción de medicaciones concomitantes normalmente deberán ser acompañados por un estrecho monitoreo del estado clínico y de las concentraciones plasmáticas de valproato.

VALCAS®
DIVALPROATO DE SODIO 269,10 mg (equivalente a 250 mg de ácido valproico).
DIVALPROATO DE SODIO 538,20 mg (equivalente a 500 mg de ácido valproico).
Venta Bajo Receta - Industria Argentina
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE (15 - 30 °C)
Venta Bajo receta - Industria Argentina
DIVALPROATO DE SODIO 269,10 mg (equivalente a 250 mg de ácido valproico)
DIVALPROATO DE SODIO 538,20 mg (equivalente a 500 mg de ácido valproico)

Distribución
Unión a las proteínas: la unión del valproato a las proteínas plasmáticas depende de la concentración, y la fracción libre aumenta desde alrededor del 10% a 40 mcg/ml hasta el 18,5% a 130 mcg/ml. La unión del valproato 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 valproato puede desplazar a ciertas drogas que se unen a las proteínas (por ej. fenitoína, carbamazepina, warfarina y tolbutamida) (ver Interacciones medicamentosas).
Distribución en el SNC: las concentraciones de valproato en el líquido cefalorraquídeo se aproximan a las concentraciones libres en el plasma (alrededor del 10% de la concentración total).
Metabolismo: el valproato 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 beta-oxidación en las mitocondrias, lo que generalmente representa más del 40% de la dose. 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 relación entre la dosis y la concentración total de valproato es no lineal, la concentración no aumenta en forma proporcional a la dosis, sino que aumenta en menor grado debido a la saturación de la unión a las proteínas plasmáticas. Habitualmente esta respuesta es alcanzada a dosis diarias por debajo de 60 mg/kg/día; si la respuesta no fuese alcanzada deberán medirse los niveles plasmáticos para determinar si están dentro del rango terapéutico aceptado (50-100 mcg/ml). No se pueden realizar recomendaciones respecto a la seguridad del uso de valproato a dosis por encima de los 60 mg/kg/día. La disminución de las drogas antiepilépticas concomitantes puede ser relevante. Deberán obtenerse las concentraciones bioactivas séricas, si fuera posible, y luego reducir la dosis de acuerdo a lo necesario.
Primidona: la primidona se metaboliza a barbiturato y, por lo tanto, puede interactuar con el valproato en forma similar al fenobarbital.
Fenitoína: el valproato desplaza a la fenitoína de sus sitios de unión a la albúmina plasmática e inhibe su metabolismo hepático. La coadministración de valproato (400 mg tres veces por día) y fenitoína (250 mg) en voluntarios sanos (n=7) fue asociada con un incremento del 60% en la fracción libre de la fenitoína. El clearance plasmático total y el volumen de distribución aparente de la fenitoína aumentaron un 30% en presencia del valproato. El clearance y el volumen de distribución aparente de la fenitoína libre se disminuyeron un 25%.
Se han registrado crisis convulsivas en pacientes epilépticos con la combinación de valproato y fenitoína. La dosis de fenitoína deberá ajustarse según requerimientos clínicos.
Rufinamida: el valproato incrementa las concentraciones séricas de rufinamida.
Tolbutamida: cuando en experimentos in vitro se agregó tolbutamida a muestras de plasma tomadas de pacientes tratados con valproato, la fracción libre de la tolbutamida aumentó de 20 a 50%.
Se desconoce la relevancia clínica de este desplazamiento.
Topiramato: la administración concomitante de ácido valproico y topiramato se ha asociado con hiperamoniemia con y sin encefalopatía (ver Contraindicaciones y Advertencias - Trastornos del ciclo de la urea y Precauciones - Hiperamoniemia e hiperamoniemia y encefalopatía asociadas con el uso concomitante de topiramato).
Warfarina: en un estudio in Vitro, el valproato aumentó la fracción libre de la warfarina hasta un 32,6%. Si bien se desconoce la relevancia terapéutica de este hallazgo, se recomienda controlar los parámetros de coagulación cuando se administre VALCAS a pacientes que reciben anticoagulantes.
Zidovudina: en 6 pacientes HIV-seropositivos, el clearance de la zidovudina (100 mg cada 8 horas) disminuyó en un 38% después de la administración de valproato (250 o 500 mg cada 8 horas); la vida media de la zidovudina no se vio alterada.
Drogas con las que no se ha observado interacciones o con probable interacción clínicamente no significativa
Acetaminofeno: el valproato no afectó ninguno de los parámetros farmacocinéticos del acetaminofeno cuando se administraron concomitantemente a tres pacientes epilépticos.
Clozapina: en pacientes (n=11) en no observaron interacciones cuando se administró valproato con clozapina.
Litio: la coadministración de valproato (500 mg dos veces por día) y carbonato de litio (300 mg tres veces por día) a hombres sanos (n=16) no afectó la cinética de estado de equilibrio del litio.
Lorazepam: la administración concomitante de valproato (500 mg dos veces por día) y lorazepam (1 mg dos veces al día) en hombres sanos (n=9) disminuyó el clearance plasmático de lorazepam en un 17%.
Anticonceptivos esteroides orales: la administración de una dosis única de etinilestradiol (50 mcg)/levonorgestrel (250 mcg) a 6 mujeres tratadas con valproato (200 mg dos veces por día) durante 2 meses no reveló interacciones farmacocinéticas.

REACCIONES ADVERSAS
Manía: la incidencia de episodios emergentes del tratamiento fue determinada sobre la base de los datos combinados de dos estudios 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.
La Tabla I detalla aquellos eventos adversos informados por los pacientes 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 (p<0,05).

Table I. Episodios adversos informados por >5% de los pacientes tratados con divalproato de sodio durante los estudios controlado con placebo en mania aguda[1]

Episodios Adversos	Divalproato de sodio (%) (n=189)	Placebo (%) (n=87)
Náuseas	22	15
Somnolencia	19	12
Mareos	12	4
Vómitos	12	3
Lesión Accidental	11	5
Astenia	10	7
Dolor Abdominal	9	8
Dispepsia	9	8
Erupción	6	3

[1] 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 torácico, escalofríos, escalofríos y fiebre, fiebre, quistes, infecciones y rigidez de cuello.
Sistema cardiovascular: hipertensión, hipotensión, palpitaciones, hipotensión postural, taquicardia y vasodilatación.
Sistema digestivo: anorexia, incontinencia fecal, flatulencia, gastroenteritis, glositis, absceso periodontal.

mejor control de las crisis con mayores dosis deberá ser evaluado contra la posibilidad de una mayor incidencia de reacciones adversas.
Cambio a monoterapia: los pacientes deberán iniciar el tratamiento con dosis de 10-15 mg/kg/día. La dosis deberá ser aumentada de 5 a 10 mg/kg/semana para alcanzar la respuesta clínica óptima. Habitualmente esta respuesta se alcanza con dosis diarias por debajo de 60 mg/kg/día.
Si la respuesta no fuese alcanzada deberán medirse los niveles plasmáticos para determinar si están dentro del rango terapéutico aceptado (50-100 mcg/ml). No se pueden realizar recomendaciones respecto a la seguridad del uso de valproato a dosis por encima de los 60 mg/kg/día. La disminución de las drogas antiepilépticas concomitantes puede ser relevante. Deberán obtenerse las concentraciones bioactivas séricas, si fuera posible, y luego reducir la dosis de acuerdo a lo necesario.
Primidona: la primidona se metaboliza a barbiturato y, por lo tanto, puede interactuar con el valproato en forma similar al fenobarbital.
Fenitoína: el valproato desplaza a la fenitoína de sus sitios de unión a la albúmina plasmática e inhibe su metabolismo hepático. La coadministración de valproato (400 mg tres veces por día) y fenitoína (250 mg) en voluntarios sanos (n=7) fue asociada con un incremento del 60% en la fracción libre de la fenitoína. El clearance plasmático total y el volumen de distribución aparente de la fenitoína aumentaron un 30% en presencia del valproato. El clearance y el volumen de distribución aparente de la fenitoína libre se disminuyeron un 25%.
Se han registrado crisis convulsivas en pacientes epilépticos con la combinación de valproato y fenitoína. La dosis de fenitoína deberá ajustarse según requerimientos clínicos.
Rufinamida: el valproato incrementa las concentraciones séricas de rufinamida.
Tolbutamida: cuando en experimentos in vitro se agregó tolbutamida a muestras de plasma tomadas de pacientes tratados con valproato, la fracción libre de la tolbutamida aumentó de 20 a 50%.
Se desconoce la relevancia clínica de este desplazamiento.
Topiramato: la administración concomitante de ácido valproico y topiramato se ha asociado con hiperamoniemia con y sin encefalopatía (ver Contraindicaciones y Advertencias - Trastornos del ciclo de la urea y Precauciones - Hiperamoniemia e hiperamoniemia y encefalopatía asociadas con el uso concomitante de topiramato).
Warfarina: en un estudio in Vitro, el valproato aumentó la fracción libre de la warfarina hasta un 32,6%. Si bien se desconoce la relevancia terapéutica de este hallazgo, se recomienda controlar los parámetros de coagulación cuando se administre VALCAS a pacientes que reciben anticoagulantes.
Zidovudina: en 6 pacientes HIV-seropositivos, el clearance de la zidovudina (100 mg cada 8 horas) disminuyó en un 38% después de la administración de valproato (250 o 500 mg cada 8 horas); la vida media de la zidovudina no se vio alterada.
Drogas con las que no se ha observado interacciones o con probable interacción clínicamente no significativa
Acetaminofeno: el valproato no afectó ninguno de los parámetros farmacocinéticos del acetaminofeno cuando se administraron concomitantemente a tres pacientes epilépticos.
Clozapina: en pacientes (n=11) en no se observaron interacciones cuando se administró valproato con clozapina.
Litio: la coadministración de valproato (500 mg dos veces por día) y carbonato de litio (300 mg tres veces por día) a hombres sanos (n=16) no afectó la cinética de estado de equilibrio del litio.
Lorazepam: la administración concomitante de valproato (500 mg dos veces por día) y lorazepam (1 mg dos veces al día) en hombres sanos (n=9) disminuyó el clearance plasmático de lorazepam en un 17%.
Anticonceptivos esteroides orales: la administración de una dosis única de etinilestradiol (50 mcg)/levonorgestrel (250 mcg) a 6 mujeres tratadas con valproato (200 mg dos veces por día) durante 2 meses no reveló interacciones farmacocinéticas.

REACCIONES ADVERSAS
Manía: la incidencia de episodios emergentes del tratamiento fue determinada sobre la base de los datos combinados de dos estudios 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.
La Tabla I detalla aquellos eventos adversos informados por los pacientes 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 (p<0,05).

Table I. Episodios adversos informados por >5% de los pacientes tratados con divalproato de sodio durante los estudios controlado con placebo en mania aguda[1]

Episodios Adversos	Divalproato de sodio (%) (n=189)	Placebo (%) (n=87)
Náuseas	22	15
Somnolencia	19	12
Mareos	12	4
Vómitos	12	3
Lesión Accidental	11	5
Astenia	10	7
Dolor Abdominal	9	8
Dispepsia	9	8
Erupción	6	3

[1] 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 torácico, escalofríos, escalofríos y fiebre, fiebre, quistes, infecciones y rigidez de cuello.
Sistema cardiovascular: hipertensión, hipotensión, palpitaciones, hipotensión postural, taquicardia y vasodilatación.
Sistema digestivo: anorexia, incontinencia fecal, flatulencia, gastroenteritis, glositis, absceso periodontal.

Sistema hemolinfático: leucopenia.
Trastornos metabólicos/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, erupción maculopapulosa, seborrea.
Sentidos especiales: ambliopía, conjuntivitis, sordera, sequedad ocular, otalgia, dolor ocular y tinnitus.
Sistema genitourinario: dismenorrea, disuria, incontinencia urinaria.
Mígraña: la Tabla II 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 del tratado con placebo.

Tabla II. 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[1]

Episodios por Sistema Corporal		Divalproato de sodio % (n=202)	Placebo (%) (n=81)
Sistema gastrointestinal	Náuseas	31	10
	Dispepsia	13	9
	Diarrea	12	7
	Vómitos	11	1
	Dolor abdominal	9	4
	Aumento del apetito	6	4
Sistema Nervioso	Astenia	20	9
	Somnolencia	17	5
	Mareos	12	6
	Temblor	9	1
Otros	Aumento de peso	8	2
	Dorsalgia	8	6
	Alopecia	7	1

[1] 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 controlados de CPC:
Generales: cervialgia, dolor de pecho, malestar.
Sistema cardiovascular: taquicardia, hipertensión, palpitaciones.
Sistema digestivo: aumento del apetito, flatulencia, hematemesis, eructos, pancreatitis, absceso periodontal.
Sistema hemolinfático: petequias.
Trastornos metabólicos/nutricionales: aumento de TGO y TGP.

Postmarketing: ganancia de peso.
Sistema musculoesquelético: mialgia, sacudidas, artralgia, calambres en las piernas, miastenia.
Sistema nervioso: ansiedad, confusión, marcha anormal, parestesia, hipertonía, incoordinación, sueños anormales, trastorno de la personalidad.
Sistema respiratorio: sinusitis, tos incrementada, neumonia, epistaxis.
Piel y faneras: erupción, prurito, piel seca.

Postmarketing: trastorno de las uñas y lechos ungueales.
Sentidos especiales: percepción del gusto, visión anormal, otitis media.
Sistema urogenital: incontinencia urinaria, vaginitis, dismenorrea, amenorrea, polaquiuria.

Sistema reproductivo: en experiencia postmarketing aspermia, ezoospermia, disminución en el conteo del esperma, disminución de la motilidad de los espermatozoides, infertilidad masculina, morfología anormal de los espermatozoides.
Riesgo de malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo (ver también SECCION "FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA"): Valproato tiene efectos teratogénicos que pueden causar malformaciones congénitas y también puede ocasionar trastornos graves del desarrollo neurocognitivo en los niños expuestos durante el embarazo.

Comunicación de efectos adversos: Si el paciente experimenta cualquier tipo de efecto adverso, debe consultar inmediatamente al médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También se puede comunicar los efectos adversos al Laboratorio Casasco S.A.I.C. a través de farmacovigilancia@casasco.com.ar, o al Sistema Nacional de Farmacovigilancia a través del teléfono (+54-11) 4340-0866 o la página web https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Otras poblaciones de pacientes: los efectos adversos que se informaron con todas las presentaciones de valproato en ensayos en epilepsia, informes espontáneos, y otras fuentes, se describen a continuación por sistema corporal.
Sistema gastrointestinal: los efectos adversos informados más frecuentemente en la iniciación del tratamiento son náuseas, vómitos e indigestión. Dichos efectos son transitorios y raramente requieren discontinuación de la terapéutica. Se ha informado diarrea, calambres abdominales y constipación.

vómitos y letargia cíclicos, irritabilidad episódica extrema, ataxia, nitrógeno ureico bajo o supresión proteica; (3) Pacientes con antecedentes familiares de trastornos del ciclo de la urea o antecedentes familiares de muertes infantiles inexplicadas (particularmente varones); (4) Pacientes con otros signos o síntomas de trastornos del ciclo de la urea. Los pacientes que desarrollen síntomas de encefalopatía hiperamoniémica inexplicada mientras reciben tratamiento con valproato deberán recibir tratamiento inmediato (incluyendo discontinuación de la terapia con valproato) y ser evaluados para descartar trastornos subyacentes del ciclo de la urea (ver Precauciones y Contraindicaciones).

Los pacientes tratados con drogas antiepilépticas para cualquier indicación deben ser controlados por los cambios en el comienzo del tratamiento de depresión, pensamientos o conducta suicida o cualquier cambio inusual del humor o la conducta. Los pacientes que reciben drogas antiepilépticas tienen casi el doble de riesgo de pensamientos o conductas suicidas con respecto a pacientes que reciben placebo en estudios controlados.

Plan de Prevención de Embarazo
Valproato tiene un alto potencial teratogénico y los niños expuestos a valproato en el útero tienen un alto riesgo de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo.
VALCAS está contraindicado en las siguientes situaciones:
Tratamiento de la epilepsia: en el embarazo, a menos que no exista otro tratamiento alternativo adecuado, en mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazo.
Tratamiento del trastorno bipolar y Tratamiento Profiláctico de las crisis de migraña: en el embarazo, en mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazo.

Condiciones del Plan de Prevención de Embarazo
El médico prescriptor se debe asegurar que: Se deben evaluar las circunstancias individuales en cada caso, involucrar al paciente en la discusión, garantizar su comprensión, discutir las alternativas terapéuticas y asegurar el entendimiento de los riesgos y las medidas necesarias para minimizarlos. En todos los pacientes se debe valorar la posibilidad de embarazo. La paciente ha entendido y conoce los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluyendo la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos a valproato en el útero. **La paciente entiende que necesita realizarse un test de embarazo antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento, si fuera necesario.** La paciente recibe asesoramiento sobre anticoncepción. La paciente es capaz de cumplir con la necesidad de utilizar un método anticonceptivo eficaz (ver detalles a continuación), sin interrupción durante todo el tratamiento con valproato. La paciente entiende la necesidad de una revisión regular del tratamiento (al menos anualmente) por un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia o del trastorno bipolar o migraña.
La paciente entiende la necesidad de consultar con su médico tan pronto como esté planeando un embarazo, para asegurar una discusión a tiempo y evaluar el cambio a otras posibles alternativas de tratamiento, antes de la concepción y antes de que se interrumpa el tratamiento anticonceptivo. La paciente entiende la necesidad de consultar de forma urgente con su médico en caso de embarazo. La paciente ha reconocido que entiende los riesgos y precauciones necesarias asociadas al uso de valproato. Estas condiciones también afectan a mujeres no activas sexualmente en la actualidad, a menos que el prescriptor considere que existen razones convincentes que indican que no hay riesgo de embarazo.
Niñas: Los prescriptores se deben asegurar que los padres/cuidadores de las niñas entienden la necesidad de contactar con un especialista cuando la niña en tratamiento con valproato tenga la menarca. El prescriptor se debe asegurar que se les he facilitado a los padres/cuidadores de las niñas que han tenido la menarca información completa sobre los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluyendo la magnitud de estos riesgos para las niñas expuestas a valproato en el útero. En las pacientes que tuvieron la menarca, el especialista prescriptor debe reevaluar la terapia con valproato anualmente y considerar las posibles alternativas de tratamiento. Si valproato es el único tratamiento apropiado, se debe evaluar la necesidad de utilizar un método anticonceptivo eficaz y las demas condiciones del Plan de Prevención de Embarazo: el especialista debe hacer todos los esfuerzos posibles para cambiar a las niñas a un tratamiento alternativo apropiado a la edad adecuada.
Test de embarazo
Se debe excluir la condición de embarazo antes de empezar el tratamiento con valproato. No se debe iniciar el tratamiento con valproato en mujeres con capacidad de gestación sin un resultado negativo en el test de embarazo (test de embarazo en plasma), confirmado por un médico, para descartar el uso inadecuado del valproato durante el embarazo.
Anticoncepción
Las mujeres con capacidad de gestación a las que se les prescriba valproato deben usar métodos anticonceptivos efectivos sin interrupción, durante toda la duración del tratamiento con valproato. A estas pacientes se les debe proporcionar información completa sobre la prevención del embarazo y se les debe aconsejar cobra anticoncepción, si no están usando métodos anticonceptivos efectivos. Se debe utilizar al menos un método anticonceptivo eficaz (preferiblemente una forma independiente del usuario, como un dispositivo intrauterino o un método) o dos formas complementarias de anticoncepción, que incluya un método de barrera. Se deben evaluar las circunstancias individuales en cada caso. Al elegir el método anticonceptivo se debe involucrar a la paciente en la discusión, para garantizar su compromiso y el cumplimiento con las medidas elegidas. Incluso si tiene amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre anticoncepción eficaz.
Revisiones anuales del tratamiento por un especialista:
El especialista debe revisar al menos una vez al año si valproato es el tratamiento más apropiado para la paciente.
Planificación del embarazo:
Para la indicación de epilepsia, si una mujer planea quedar embarazada, un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia debe valorar el cambio a otro tratamiento con valproato y considerar las posibles alternativas de tratamiento. Se deben hacer todos los esfuerzos posibles para cambiar el tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción y antes de que se interrumpa la anticoncepción. Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir asesoramiento adicional sobre los riesgos del valproato sobre el feto para apoyar a su toma de decisiones informada con respecto a la planificación familiar. Para la(s) indicación(es) de trastorno bipolar y migraña si una mujer planea quedar embarazada, se debe consultar a un especialista con experiencia en el tratamiento de trastorno bipolar y migraña y se debe interrumpir el tratamiento con valproato y si fuera necesario cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción y antes de interrumpir la anticoncepción.
Mujeres embarazadas
El valproato como tratamiento para el trastorno bipolar <y el tratamiento profiláctico de las crisis de migraña está contraindicado para su uso durante el embarazo. El valproato como tratamiento para la epilepsia está contraindicado en el embarazo, a menos que no exista otro tratamiento alternativo adecuado. Si una mujer en tratamiento con valproato se quedara embarazada, debe ser referida inmediatamente a un especialista para considerar otras posibles alternativas terapéuticas. Durante el embarazo, las convulsiones clínicas tónicas 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 una cuidadosa consideración del tratamiento alternativo, en circunstancias excepcionales una mujer embarazada debe recibir valproato para la epilepsia, se recomienda: utilizar la mínima dosis efectiva y dividir la dosis diaria de valproato en varias dosis menores para tomar a lo largo del día. El uso de formulaciones de liberación prolongada es preferible a otras formulaciones para evitar picos altos de concentraciones plasmáticas. **Todas las pacientes con un embarazo expuesto a valproato y sus parejas deben ser referidos a un especialista con experiencia en Teratología para la evaluación y el asesoramiento con respecto al embarazo expuesto. Debe realizarse un control prenatal especializado para detectar la posible aparición de defectos del tubo neural u otras malformaciones.** La administración de suplementos de folato 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 prevenga los defectos congénitos o malformaciones debido a la exposición al valproato.
Pacientes pediátricas: 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, **VALCAS** deberá emplearse con 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 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

El farmacéutico se debe asegurar que: se aconseja a las pacientes que no interrumpan el tratamiento con valproato y que se contacten inmediatamente con un especialista en caso de embarazo planificado o sospecha de embarazo.

Las pacientes que reciben valproato pueden desarrollar anormalidades de la coagulación. Un paciente que presentaba niveles bajos de fibrinógeno mientras tomaba anticonvulsivantes múltiples, incluyendo valproato, dio a luz un bebé con afibrinogenemia que posteriormente falleció de hemorragia. Los parámetros de coagulación deberán ser estrechamente controlados cuando se emplee valproato durante el embarazo. Se ha informado de insuficiencia hepática que provocó la muerte de un recién nacido y de un lactante después de la administración de valproato durante el embarazo.
Las medicaciones antiepilépticas no deberán suspenderse en forma abrupta en pacientes que reciben la droga para prevenir crisis mayores debido a la fuerte posibilidad de precipitar el status epilepticus con presencia de hipoxia y riesgo de muerte.

PRECAUCIONES
Disfunción hepática: (ver Contraindicaciones y Advertencias).
Pancreatitis: (ver Advertencias).
Generales: dado que se han comunicado casos de trombocitopenia relacionada a la dosis (ver Advertencias), inhibición de la segunda fase de la agregación plaquetaria y anormalidades en los parámetros de coagulación (por ejemplo, fibrinógeno bajo), se aconseja controlar el recuento de coagulación y recuentos plaquetarios antes de iniciar el tratamiento y a intervalos regulares durante el mismo.
En los pacientes tratados con **VALCAS**, se recomienda controlar el recuento de plaquetas y los parámetros de coagulación antes de ser sometidos a procedimientos quirúrgicos. En un estudio clínico con divalproato de sodio empleado como monoterapia en pacientes epilépticos, 341/126 pacientes (27%) que recibían un promedio de aproximadamente 50 mg/kg/día, presentaron por lo menos un valor plaquetario < 75 x 109/litro. Se le retiró la medicación a aproximadamente la mitad de estos pacientes, con normalización posterior de los recuentos plaquetarios. En el resto de los pacientes, los recuentos plaquetarios se normalizaron con la continuación de la terapéutica. En este estudio, la probabilidad de trombocitopenia aparentó estar significativamente con concentraciones totales de valproato ≥ 110 mcg/ml (mujeres) ó ≥ 135 mcg/ml (hombres). La presencia de hemorragias, hematomas o trastornos de la hemostasia/coagulación constituye una indicación para reducir la dosis o suspender el tratamiento.
Dado que **VALCAS** puede interactuar con agentes que actúan como inductores enzimáticos, administrados