VALCAS®

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

DIVALPROATO DE SODIO

Venta Bajo Receta - Industria Argentina

Fórmulas
VALCAS 250
Cada comprimido recubierto de 250 mg contiene: divalproato de sodio 268,10 mg (equivalente a 250 mg de ácido valpróico), Excipientes: almidón pregelatinizado 166,90 mg; povidona K30 30,00 mg; dióxido de silicio coloidal 180,00 mg; talco 30,40 mg; hidroxipropilmetilcelulosa HP555 45,50 mg; metacrilato 4,55 mg; dióxido de titanio 3,37 mg; laca aluminica amarilla ocaso 0,18 mg.

VALCAS 500
Cada comprimido recubierto x 500 mg, contiene: divalproato de sodio 536,20 mg (equivalente a 500 mg de ácido valpróico), Excipientes: almidón pregelatinizado 373,80 mg; povidona K30 60,00 mg; dióxido de silicio coloidal 180,00 mg; talco 58,00 mg; hidroxipropilmetilcelulosa HP555 75,80 mg; metilacrilato 7,58 mg; bióxido de titano 6,30 mg; laca aluminica roja PD SC 400,12 mg.

Acción Terapéutica: anticonvulsivante.

Indicaciones
Epilepsia: VALCAS comprimidos está indicado como tratamiento único y combinado en pacientes con crisis parciales y generalizadas, incluyendo ausencias típicas y atípicas.
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 conubitación del sensorio o pérdida del conocimiento acompañada por ciertas descargas epileptiformes generalizadas sin otros signos clínicos detectables.
Se emplea el término de ausencia complejas cuando también se encuentran presentes otros signos.
Manía: VALCAS Comprimidos está indicado para el tratamiento de episodios maníacos en pacientes con el trastorno bipolar. Un episodio maníaco se caracteriza por un lapso definido 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 de manía de la Asociación Americana de Psiquiatría y Neurología (DSM-IV).
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.
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 valpróico puede ser teratogénico para el feto, VALCAS debe ser prescripto a pacientes con edad fértil 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
Farmacocinética: el divalproato de sodio se disocia a ión valpróico 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 gamma-aminobutírico (GABA).
Absorción:
Absorción/Biodisponibilidad: dosis orales equivalentes de productos conteniendo divalproato de sodio y cápsulas conteniendo ácido valpróico administran sistemáticamente cantidades equivalentes de ión valproato. Si bien el índice de absorción del ión valproato puede variar según la formulación administrada (líquida, cápsula, comprimido), las condiciones de uso (por ej. en ayunas o posprandial) y el método de administración (por ej. sea que el contenido de la cápsula se administre entero o espolvoreado sobre alimentos blandos), el grado de absorción del valproato no se ha demostrado estar afectado de estado de equilibrio alcanzado con el uso crónico para el tratamiento de la epilepsia. Sin embargo, al inicio del tratamiento, es posible que existan diferencias importantes en el Tmax y Cmax 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 Tmax de 4 a 8 hs) que sobre el de las cápsulas (aumento en el Tmax de 3,5 a 4,8 hs). Mientras que el índice de absorción desde el tracto gastrointestinal y la formulación, es poco probable que sea afectado la eficacia del valproato varían según el régimen posológico y la formulación, es poco probable que sea afectada la eficacia del valproato. Los estudios de biodisponibilidad de dosis múltiples de valproato en comprimidos de liberación prolongada en 4 formas diarias y los estudios en modelos de epilepsia en primates en los que se utilizó un régimen de infusión continua, 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.
Distribución: el valproato se distribuye rápidamente en todos los tejidos del cuerpo humano.
La coadministración de productos orales conteniendo valproato con los corticoides y el neurotóxico entre las distintas formulaciones de divalproato de sodio y ácido valpróico no deberá provocar problemas clínicos en el manejo de las personas epilépticas (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 estricto monitoreo del estado clínico y de las concentraciones plasmáticas de valproato.
Unión a Proteínas:
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).
Unión a los sitios de unión de la albúmina: el valproato puede desplazar a sus unes 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. Ello que generalmente representa más del 40% de la dosis, y el metabolito 3-ceto es inactivo. El 15-20% restante es eliminado 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 concen-
tración no aumenta en forma proporcional a la dosis, sino que aumenta en menor grado debido a la saturación de los sitios de unión a las proteínas plasmáticas. La cinética de la droga no unida es lineal.
Excreción: el valproato libre es eliminado del plasma a una tasa de aclaramiento total son de 0,56 l/h/1,73 m2 y de 11 l/h/m2, 73 m2, respectivamente. El clearance plasmático medio y el volumen de distribución del valproato son de 4,6 l/h/1,73 m2 y de 9,2 l/kcos/1,73 m2. La vida media Terminal promedio del valproato como monoterapia osciló entre 9 y 16 horas después de la administración oral de 250 mg a 1 g.
Los estimados citados se aplican principalmente a pacientes que no reciben drogas que afectan los sistemas enzimáticos del metabolismo hepático. Por ej., los pacientes que reciben drogas antiepilépticas (carbamazepina, fenitoína y fenobarbital) depuranán al valproato más rápidamente. Debido a estos cambios en el clearance del valproato, se recomienda el monitoreo de las concentraciones antiepilépticas cuando se agregan o retiran fármacos antiepilépticos concomitantes.
Poblaciones especiales
Neonatos: dentro de los primeros dos meses de vida, los niños presentan una capacidad marcadamente disminuida para eliminar el valproato en comparación con los niños mayores y los adultos. Esto se debe al menor clearance (quizás por el menor índice de unión a las proteínas) y a la mayor sensibilidad a los efectos farmacológicos comprometidos de la eliminación del valproato y al mayor volumen de distribución (en parte por la unión disminuida a las proteínas plasmáticas).
Por ejemplo, en un estudio, la vida media en los niños de menos de 10 días de vida osciló entre 15 y 67 horas en comparación con un rango de 7 a 13 horas en niños mayores de 2 meses.
Niños: los pacientes pediátricos (por ej. entre 3 meses y 10 años) poseen un 50% más de clearance, expresado por peso (ej. peso mínimo), que los adultos. Los niños mayores de 10 años presentan parámetros farmacocinéticos similares a los de los adultos.
Ancianos: la capacidad de los pacientes ancianos (rango etario: 68 a 89 años) para eliminar el valproato ha demostrado ser reducida en comparación con la de los adultos jóvenes (entre 22 y 28 años).
El clearance intrínseco está reducido en un 30%. la fracción libre de valproato está aumentada en un 44%. Por consiguiente, se deberá reducir la dosificación inicial en los ancianos (ver Posología – Forma de administración).
Sexo: no existen diferencias en el clearance de la fracción libre, ajustado según el área de superficie corporal, entre hombres y mujeres de 20 a 54 años de edad, sanos, no ancianos.
Raza: los efectos de la raza sobre la cinética del valproato no han sido estudiados.
Hepatopatía (ver Contraindicaciones y Advertencias): la enfermedad hepática altera la capacidad para eliminar al valproato. También está asociada con menores concentraciones de albúmina y mayores fracciones libres (aumento de 2 a 2,6 veces) de valproato.
Por consiguiente, el monitoreo de las concentraciones totales puede ser engañoso ya que las concentraciones libres pueden ser muy elevadas en pacientes con hepatopatía, mientras que las concentraciones totales pueden parecer normales.
Neuropatías: se ha informado de una ligera reducción (27%) en el clearance de valproato libre en pacientes con insuficiencia renal (clearance de creatinina < 10 ml/min); sin embargo, la hemodiálisis generalmente reduce las concentraciones de valproato en alrededor del 20%. Por lo tanto, no será necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. En estos pacientes, la unión a las proteínas se ve considerablemente reducida, por lo que el monitoreo de las concentraciones totales de valproato puede ser engañoso.
Modelo pharmacokinetic y vitalis potencial: la relación entre concentración plasmática y respuesta clínica no está bien establecida. El factor contribuyente es la unión no lineal y concentración-dependiente del valproato a las proteínas. Ello que afecta el clearance de la droga. Por lo tanto, el monitoreo de la concentración sérica total de valproato no constituye un índice confiable de los tipos bioactivos de valproato.
Por ejemplo, debido a que la unión del valproato a las proteínas plasmáticas depende de la concentración, la fracción libre aumenta desde aproximadamente 10% a 40 mcg/ml hasta 18,5% a 130 mcg/ml. En los ancianos, en los pacientes hepatopatías y en los pacientes con insuficiencia renal, la fracción libre de valproato puede estar aumentada.
Epilepsia: comúnmente, se considera que el rango terapéutico en la epilepsia es de 50 a 100 mcg/ml de valproato total, a pesar de que algunos pacientes pueden ser controlados con concentraciones plasmáticas menores o mayores.
Manía: en estudios clínicos controlados con placebo en manía aguda, los pacientes fueron distribuidos hasta alcanzar la respuesta clínica con concentraciones plasmáticas mínimas de entre 50y 125 mcg/ml (ver Posología y Forma de administración).

Posología y Modo de administración
General: los comprimidos de VALCAS se administran por vía oral y deben ingerirse enteros, sin masticar.
Epilepsia: el divalproato de sodio ha sido indicado como monoterapia y como terapia adyuvante en las convulsiones parciales complejas (CPC) en adultos y niños mayores de 10 años, y en crisis de ausencia simple y compleja en adultos y adolescentes. Como la dosificación de divalproato de sodio es titulada en forma creciente, las concentraciones de valproato deben ser monitoreadas en forma apropiada (ver Advertencias y Precauciones medicamentosas).
Crisis Parciales Complejas (CPC): para adultos y niños de 10 o más años.
Monoterapia (terapia inicial): el divalproato de sodio no ha sido estudiado sistemáticamente como terapia inicial. Los pacientes iniciarán el tratamiento en dosis de 10 a 15 mg/kg/día.
La dosificación será incrementada de 5 a 10 mg por semana hasta alcanzar la respuesta clínica óptima. Comúnmente se logra respuesta con dosis diarias de entre 30 y 60 mg/kg/día.
Si la respuesta clínica satisfactoria no fuera alcanzada, debe ser tratada los niveles plasmáticos para determinar si estos están dentro del rango terapéutico usualmente aceptado (50 a 100 mcg/ml).
No se pueden realizar recomendaciones referentes a la seguridad del uso de valproato a dosis por encima de 60 mg/kg/día.
La probabilidad de trombocitopenia aumenta significativamente a concentraciones totales mínimas de valproato por encima de 110 mcg/ml en mujeres y 135 mcg/ml en hombres. El beneficio de un mejor control de las crisis con mayores dosis de valproato debe ser sopesado contra la probabilidad de ocurrencia de efectos adversos.
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 usualmente 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 clasificación de las drogas antiepilépticas concomitantes y el número de drogas antiepilépticas administradas, puede afectar la dosis de valproato requerida para lograr control en el comienzo del tratamiento con divalproato, o posteriormente por 1 o 2 semanas si existiera algún temor a la aparición de convulsiones con esta reducción. La velocidad y duración de la suspensión de las drogas antiepilépticas concomitantes puede ser muy variable, y los pacientes deberán ser monitoreados durante este período debido a la frecuencia aumentada de convulsiones.
Terapia adyuvante: el divalproato de sodio puede ser agregado al régimen del paciente a una dosis de 10 a 15 mg/kg/día. Su dosificación puede ser aumentada de 5 a 10 mg/kg/semana hasta alcanzar una respuesta clínica óptima. 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 con respecto a la seguridad de divalproato con dosis por encima de los 60 mg/kg/día. Si la dosis total excede los 250 mg, debe ser administrarse en dosis divididas.
Cuando el divalproato de sodio es usado en adjunto a otros anticonvulsivos o fenitoína, o fenobarbital agregados al divalproato de sodio, no han necesitado ajustes de la dosis de carbamazepina o fenitoína. Sin embargo, dado que el valproato puede interactuar con estos u otros drogas antiepilépticas en forma concomitante, así como con otras drogas (ver Interacciones medicamentosas), se recomienda realizar determinaciones periódicas de las concentraciones plasmáticas de las drogas antiepilépticas concomitantes en el comienzo del tratamiento (ver Interacciones medicamentosas).
Ausencias simples y complejas: la dosis inicial recomendada es de 15 mg/kg/día aumentando a intervalos de una semana de 5 a 10 mg/kg/día hasta que las crisis sean controladas o los efectos colaterales descarten posteriores aumentos. La dosificación máxima recomendada es 60 mg/kg/día.
Si la dosis diaria total excediera los 250 mg se deberá administrar en dosis divididas.
No se ha establecido una buena correlación entre dosis diaria, concentración sérica y efecto terapéutico. Sin embargo, las concentraciones séricas terapéuticas de valproato para la mayoría de los pacientes epilépticos oscilarán entre 50 y 100 mcg/ml. Algunos pacientes pueden ser controlados con concentraciones séricas menores o mayores que las mencionadas, según la respuesta clínica.
Debido a que la dosificación de VALCAS se titula en forma creciente, las concentraciones sanguíneas de fenobarbital y/o fenitoína pueden verse afectadas (ver Precauciones).
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 un estado de mal epiléptico con la consiguiente hipoxia y riesgo de muerte. En los casos en
Cuando el divalproato de sodio/ácido valpróico a la de divalproato de sodio; en pacientes que hayan recibido previamente Cuando el divalproato de sodio debería 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 en pacientes seleccionados.
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 máximo recomendado, según la tolerancia del paciente.
En estudios clínicos controlados con placebo en manía aguda, se dosificó a los pacientes hasta alcanzar una respuesta clínica con una concentración plasmática mínima de entre 50 y 125 mcg/ml.
Las concentraciones máximas generalmente se alcanzaron dentro de los 14 días.
La dosificación máxima recomendada es de 60 mg/kg/día.

No existe ninguna evidencia disponible de estudios controlados que brinde una guía al médico tratante respecto del tratamiento más prolongado de un paciente que mejora de un episodio maníaco agudo durante la terapéutica con VALCAS. Mientras que generalmente se concuerda que lo deseable es un tratamiento farmacológico que se extienda más allá de haber logrado una respuesta inicial tanto para el mantenimiento de dicha respuesta, como para la prevención de futuros episodios, no existen datos obtenidos sistemáticamente que avalúen los beneficios de VALCAS con la prolongación del tratamiento.
Aparte de que no existen datos que se refieran específicamente al tratamiento prolongado de la manía con VALCAS, la seguridad del tratamiento a largo plazo con divalproato de sodio está avalada por datos extraídos del análisis de los registros de aproximadamente 390 pacientes tratados por más de 3 meses.
Migraña: la dosis inicial recomendada es de 250 mg dos veces al día. Algunos pacientes podrían verse beneficiados con dosis de hasta 1 gr/día. Los estudios clínicos no presentaron evidencia de que mayores dosis produjeran mayor eficacia.
Debido a que el ácido valpróico puede ser teratogénico para el feto, VALCAS debe ser prescripto a pacientes con edad fértil 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 Advertencias – Embarazo – Precauciones – Información para el paciente).
Recomendaciones posológicas generales
Pacientes con insuficiencia renal: considerando que a disminución en el clearance de la
Pacientes con insuficiencia hepática: debido mayor susceptibilidad a la convulsiones 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 hídrica, deshidratación, somnolencia y otros episodios adversos. Deberá considerarse la reducción de la dosis o la suspensión de valproato en pacientes con ingesta deficiente de líquidos o alimentos y en pacientes con excesiva somnolencia.
La dosis terapéutica definitiva deberá alcanzarse en base a la respuesta clínica y tolerancia del paciente (ver Advertencias).
Los pacientes con enfermedad hepática crónica deberán ser monitoreados periódicamente para detectar signos de disfunción hepática y trombocitopenia, puesto estas relacionadas con la dosis. La probabilidad de trombocitopenia aumenta significativamente con concentraciones totales de valproato > 110 mcg/ml en mujeres ó > 135 mcg/ml en hombres (ver Precauciones). Se deberá evaluar el beneficio del mayor efecto terapéutico con dosis más altas frente a la posibilidad de una mayor incidencia de reacciones adversas.
Irritación gastrointestinal: los pacientes que sufren de irritación gastrointestinal podrán beneficiarse con la administración de la medicación con las comidas o aumentando la dosis lentamente a partir de un nivel inicial bajo.

Contraindicaciones: el divalproato de sodio no deberá administrarse a pacientes con enfermedad hepática o disfunción hepática significativa.
El divalproato de sodio está contraindicado en pacientes con conocidos trastornos del ciclo de la urea (ver Advertencias).
El divalproato de sodio está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad a la droga, o alguno de los componentes de la Especialidad Medicinal.

Advertencias
Hepatotoxicidad: se han producido casos fatales de insuficiencia hepática en pacientes que recibían ácido valpróico. Por lo regular, se registraron durante los primeros seis meses de tratamiento.
La hepatotoxicidad severa o fatal puede ser precedida por síntomas inespecíficos, tales como malestar general, debilidad, letargo, edema facial, anorexia y vómitos. En casos de epilepsia con retardo mental y epilepsia con convulsiones mioclónicas, la aparición de convulsiones puede ser precedida por estos síntomas. Deberán realizarse pruebas de la función hepática antes de 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 clínicos.
Deberá observarse precaución cuando se administre VALCAS a pacientes con antecedentes de hepatopatía. Los pacientes que reciben politerapia anticonvulsivante, los niños, ancianos, los 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 indica que los niños menores de dos años presentan un riesgo considerablemente mayor de hepatotoxicidad total, especialmente cuando tienen las condiciones mencionadas precedentemente. En estos pacientes, VALCAS debe ser administrado con extrema cautela y como agente único.
Los beneficios terapéuticos deberán ser evaluados frente a los riesgos. Hasta el momento no se han realizado estudios con valproato de sodio en niños menores de 2 años. La experiencia con valproato ha demostrado que la incidencia de hepatotoxicidad total es particularmente mayor en niños menores considerablemente con la edad.
La droga deberá suspenderse inmediatamente ante la sospecha o evidencia de disfunción hepática significativa. En casos de disfunción hepática significativa, se recomienda la suspensión de la terapéutica con valproato.
Pancreatitis: se han informado casos de pancreatitis potencialmente mortales en niños y adultos tratados con valproato. Algunos de los casos se describieron como pancreatitis hemorrágicas cuyos síntomas iniciales progresaron rápidamente hasta la muerte. Algunos casos se presentaron poco después del inicio de tratamiento y otros después de varios años de terapéutica. En base a los casos informados, el índice exceda el esperado en la población general y hubo casos en los cuales la pancreatitis recidivó después de reiniciado el tratamiento con valproato. En estudios clínicos llevados a cabo en 3416 pacientes se observaron dos casos de pancreatitis sin etiología alternativa. Ello que representa una ocurrencia de 6 casos en 1000 pacientes-año. Esta tasa es 20 veces mayor que la tasa de pancreatitis en la población general. Si bien el riesgo similar a la ocurrencia de pancreatitis en pacientes epilépticos que requieren evaluación clínica mínima, en pacientes con pancreatitis pancreatitis, se deberá suspender la terapéutica con valproato e iniciar tratamiento alternativo de la elección clínica adyuvante, según indicación clínica.
Somnolencia en ancianos: en los pacientes de edad avanzada, la dosificación deberá incrementarse más paulatinamente. Se deberá considerar la reducción de la dosis o la suspensión del valproato en pacientes con excesiva somnolencia.
Se deberá considerar la reducción de la dosis o la suspensión del valproato en pacientes con deficiente ingesta hídrica o alimentaria y en pacientes con excesiva somnolencia (ver Posología – Forma de administración).
Trombocitopenia: la frecuencia de episodios adversos (particularmente enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia (ver Precauciones) guarda ser dosis-dependiente. Por lo tanto, se deberá evaluar el beneficio de un mayor efecto terapéutico con dosis más elevadas frente a la posibilidad de una mayor incidencia de efectos adversos.
Trastornos del ciclo de la urea: se han informado casos de encefalopatía hiperamonémica, algunas veces fatales, luego de la administración de valproato en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, un grupo de anomalías genéticas infrecuentes, particularmente la deficiencia de la ornitina transcarbamilasa.
Antes del inicio del tratamiento con valproato deberá considerarse la evaluación de trastornos del ciclo de la urea en: (1) Pacientes con una historia inexplicada de encefalopatía o coma, encefalopatía asociada con una carga proteica, encefalopatía relacionada con el embarazo o el postparto, retraso mental inexplicado, o antecedentes de niveles elevados de amoníaco en sangre. Los síntomas clínicos de encefalopatía aguda incluyen letargo, vómitos, hipotonía, ataxia, nistagmo unido bajo o supresión profunda. (2) 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 hiperamonémica 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 Contraindicaciones).
Teratogenicidad: el valproato puede producir efectos teratogénicos. Existen datos que sugieren una incidencia aumentada de malformaciones congénitas asociada con el uso de valproato en mujeres con trastornos convulsivos durante el embarazo, cuando se la comparó con: 1) la incidencia en mujeres con trastornos convulsivos que no utilizaron drogas antiepilépticas a lo largo del embarazo, 2) la incidencia en la población general, que usaron otras drogas antiepilépticas, y 3) con la incidencia en la población general.
Debido a que el ácido valpróico puede ser teratogénico para el feto, VALCAS debe ser prescripto a pacientes con edad fértil, después de haberlo tratado en profundidad con la paciente, y de haber considerado los riesgos contra los beneficios potenciales del tratamiento.
Existen numerosos artículos en la literatura médica que indican que el empleo de agentes antiepilépticos durante el embarazo produce una mayor incidencia de defectos congénitos. Por lo tanto, las drogas antiepilépticas deberán administrarse a mujeres en edad fértil únicamente si demuestran ser imprescindibles para el control de su enfermedad.
Los datos descriptos a continuación fueron obtenidos casi exclusivamente de mujeres que recibían valproato para tratar epilepsia.
La frecuencia de defectos del tubo neural en el feto puede aumentar en madres tratadas con valproato durante el primer trimestre del embarazo. El centro de control de enfermedades de EE.UU. (CDC) ha estimado que el riesgo de una mujer epuesta al ácido valpróico de dar a luz a un hijo con espina bífida es aproximadamente 1 a 2%.
Se ha informado también de otras anomalías congénitas (por ejemplo, defectos craneofaciales, malformaciones cardiovasculares y anomalías que comprometen varios sistemas orgánicos) compatibles con la vida. No existe información suficiente para determinar el riesgo de estas anomalías.
La mayor incidencia de defectos congénitos en mujeres con trastornos convulsivos tratados con agentes antiepilépticos no puede considerarse como una relación causa/efecto. Existen problemas metodológicos intrínsecos para obtener datos adecuados sobre la teratogenesis de estos agentes en seres humanos; los factores genéticos o el estado epiléptico por sí mismo pueden contribuir más a las anomalías congénitas que el tratamiento farmacológico. Existen informes de retraso del desarrollo en los hijos de mujeres que recibieron ácido valpróico durante el embarazo.
Las pacientes que reciben valproato pueden desarrollar anormalidades de la coagulación.
Existen informes de que el uso de valproato durante el embarazo se ha asociado con hemorragias 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 estado epiléptico con presencia de hipoxia y riesgo de muerte. En los casos en los que la severidad y la frecuencia del trastorno convulsivo fueran tales que el retiro de la medicación no ofreciera ningún riesgo serio para la paciente, se podrá considerar la interrupción del fármaco antes y durante el embarazo.
Sin embargo, aun hasta un ataque convulsivo leve puede presentar cierto riesgo para el embrión o feto en desarrollo.
El médico deberá evaluar los beneficios del tratamiento frente a los riesgos al tratar o aconsejar a mujeres en edad fértil, que se encuentren en tratamiento con valproato, embarazo o si la paciente quedara embarazada durante el tratamiento, se le deberá advertir el riesgo potencial para el feto.
Como parte de los cuidados prenatales de rutina, se deberán realizar estudios para detectar defectos del tubo neural u otras anomalías en mujeres en edad fértil que reciban valproato empleando procedimientos universalmente aceptados y de uso corriente.

Precauciones
Disfunción hepática: (ver Contraindicaciones y Advertencias).
Pancreatitis: (ver Advertencias).
General: debe que se han comunicado casos de trombocitopenia (ver Advertencias), inhibición de la segunda fase de la agregación plaquetaria y anormalidades en los parámetros de coagulación (por ejemplo, fibrinógeno bajo), se recomienda realizar pruebas de coagulación y recuentos plaquetarios antes de iniciar el tratamiento y a intervalos frecuentes durante la terapéutica.
En los pacientes tratados con VALCAS, se recomienda realizar pruebas de coagulación 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, 34/126 pacientes (27%) que recibían un promedio de aproximadamente 50 mg/día, presentaron por lo menos un valor plaquetario < 75 x 109/litro. Se les retiró la medicación a aproximadamente 1/3 de estos pacientes y en 2/3 de los casos los valores plaquetarios volvieron a los valores iniciales. Los valores de recuentos plaquetarios se normalizaron con la continuidad de la terapéutica. En este estudio, la probabilidad de trombocitopenia parecía aumentar significativamente con concentraciones totales de valproato > 110 mcg/ml (mujeres) ó > 135 mcg/ml (hombres), la presencia de hemorragias, hematomas o trastornos de la hemostasis/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 en forma concomitante, se recomienda la determinación periódica de los niveles plasmáticos del valproato y de dichas drogas administradas en el curso inicial de la terapéutica, según indicación clínica (ver Precauciones – Interacciones medicamentosas).
El valproato es eliminado parcialmente en la orina como un cetometabolito, lo que puede llevar a una falsa interpretación de cetonuria.
Se ha informado de alteraciones en las pruebas de la función tiroidea asociadas con la administración de valproato. Se desconoce la relevancia clínica de estos informes en relación con los trastornos tiroideos y los trastornos psiquiátricos preexistentes y pueden llegar a manifestarse hasta que ocurra una significativa remisión de los síntomas. La indicación del tratamiento deberá acompañarse por una estricta vigilancia de los pacientes de alto riesgo.
Existen estudios in Vitro que sugieren que el valproato estimula la replicación de los virus HIV y CMV bajo ciertas condiciones experimentales. Se desconocen sus consecuencias clínicas, si las hubiera. Además, estos hallazgos in Vitro son de dudosa importancia para aquellos pacientes que reciben tratamiento antirretroviral de máxima supresión. Sin embargo, estos datos deberán tenerse en cuenta al interpretar los resultados del control rutinario de la carga viral en pacientes infectados que reciben valproato. Se desconocen los efectos del valproato sobre la carga viral.
Reacción de hipersensibilidad multorgánica: se han informado reacciones de hipersensibilidad multorgánica con una estrecha relación temporal después de la iniciación de la terapéutica con valproato en adultos y niños. Aunque escasos, muchos de estos casos necesitaron hospitalización.
Los signos y síntomas de este trastorno fueron diversos; sin embargo, generalmente, aunque no exclusivamente, los pacientes presentaban fiebre, erupción asociada con compromiso de otros sistemas orgánicos.
Otras manifestaciones asociadas pueden incluir linfadenopatía, hepatitis, pruebas anormales de la función hepática, anomalías hematológicas (por ej. eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia), prurito, eritrito, alopecia, síndrome hepatorenal, artralgia y astenia.
Debido a que el trastorno es variable en su expresión, pueden presentarse otros signos y síntomas de otros sistemas no mencionados anteriormente.
Si se sospechara esta reacción, se deberá discontinuar el valproato e iniciar un tratamiento alternativo. Aunque no es muy frecuente, el desenlace de la reacción de hipersensibilidad multorgánica ha sido ocasionalmente sobrevino, la experiencia entre drogas asociadas con hipersensibilidad multorgánica indicaría esta posibilidad.
Hiperamoniemia: la hiperamoniemia se ha reportado en asociación con la terapia con divalproato y puede presentarse aún con tests de función hepática normales. En pacientes que desarrollen letargia y vómitos inexplicados o cambios en el estado mental, deberá considerarse la encefalopatía hiperamoniémica por lo que deberán medirse los niveles de amonio.
Se deberá considerar la suspensión del valproato en presencia de hiperamoniemia y deberán iniciarse intervenciones apropiadas para el tratamiento de la hiperamoniemia y tales pacientes deberán ser sometidos a una investigación para trastornos subyacentes del ciclo de la urea (ver Contraindicaciones y Advertencias – Trastornos del ciclo de la urea y Precauciones – Hiperamoniemia y encefalopatía asociadas con el uso concomitante de topiramato).
Las elevaciones asintomáticas del amonio son más frecuentes, y cuando se presentan, requieren un estricto monitoreo de los niveles plasmáticos de amonio. Si persiste la elevación, deberá considerarse la discontinuación del tratamiento con valproato.
Hiperamoniemia y encefalopatía asociadas con el uso concomitante de topiramato: la administración concomitante de topiramato y ácido valpróico se ha vinculado con hiperamoniemia con o sin encefalopatía en pacientes que habían tolerado cada una de las drogas por separado.
Los síntomas clínicos de la encefalopatía hiperamoniémica a menudo incluyen alteraciones agudas en los niveles de conciencia y/o function cognitiva con letargia o vómitos. En la mayoría de los casos, los síntomas desaparecen luego de la interrupción de la terapéutica con topiramato.
El riesgo adicional de hiperamoniemia en relación a la ofrecida por topiramato.
No se sabe si la monoterapia con topiramato está asociada con hiperamoniemia.
Los pacientes con errores congénitos del metabolismo o actividad mitocondrial hepática reducida pueden presentar mayor riesgo de hiperamoniemia con o sin encefalopatía.
Aunque no se ha estudiado, una interacción entre topiramato y ácido valpróico puede exacerbar defectos existentes o desarrollar deficiencias en personas susceptibles (ver Contraindicaciones y Advertencias – Trastornos del ciclo de la urea y Precauciones – Hiperamoniemia).
Carcinogénesis, mutagénesis, daño a la fertilidad
Carcinogénesis: se desconoce el significado de los hallazgos en animales para los seres humanos.
Mutagénesis: el valproato no demostró ser mutagénico en un ensayo bacteriano in Vitro (test de Ames). Se informó de un aumento en la frecuencia de intercambio de cromátides hermanas en niños epilépticos tratados con valproato, pero no se observó dicha asociación en otro estudio en adultos. Existe evidencia de que esta aumento podría estar asociado con la epilepsia, pero se desconoce su significado biológico.
Daño a la fertilidad: no se conocen efectos del valproato sobre el desarrollo testicular, la producción espermática o sobre la fertilidad en seres humanos.

Embarazo
Embarazo Categoría D. (ver Advertencias).
Lactancia: el valproato se excreta en la leche materna. Se han informado concentraciones del 1 a 10% de las concentraciones en suero en niños de madres que recibían valproato durante la lactancia.
Se deberá considerar la discontinuación de la lactancia cuando se administre divalproato sódico a mujeres en este período.
Pacientes pediátricos: la experiencia indica 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 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 de VALCAS para el tratamiento de la mania aguda no han sido estudiadas en individuos menores de 18 años.
La seguridad y la eficacia de VALCAS para la profilaxis de la migraña no han sido estudiadas en individuos menores de 16 años.
Pacientes geriátricos: no se dispone de suficiente información como para avalar la seguridad y eficacia de VALCAS en la profilaxis de las migrañas en pacientes de más de 65 años.
Un estudio en pacientes geriátricos con demencia reveló somnolencia relacionada con la droga y suspensión del tratamiento debido a somnolencia (ver Advertencias – Somnolencia en ancianos). En estos pacientes se deberá reducir la dosis inicial y considerar reducciones en la dosificación o suspensión del tratamiento en pacientes con excesiva somnolencia (ver Posología - Forma de administración).
Interacciones medicamentosas
Efectos de las drogas coadministradas sobre el clearance del valproato: las drogas que afectan el nivel de expresión de las enzimas hepáticas, particularmente aquellas que elevan los niveles de las glucuronil-transferasas, pueden aumentar el clearance del valproato. Por ejemplo la fenitoína, la carbamazepina y el fenobarbital (o la primidona) pueden duplicar el clearance del valproato. Por lo tanto, los pacientes bajo monoterapia generalmente presentarán vidas medias más prolongadas y concentraciones más elevadas que los pacientes bajo politerapia con drogas anticonvulsivantes.
En cambio, los inhibidores de la isozimas del citocromo P450, por ejemplo, los antidepresivos, ejercen poco efecto sobre el clearance del valproato debido a que la oxidación mediada por los microsomas del citocromo P450 es una vía metabólica secundaria de relativamente poca importancia en comparación con la glucuronización y la beta-oxidación.
Debido a estas variaciones en el clearance del valproato, siempre que se agreguen o se suspendan agentes enzimoinductores, se deberá intensificar el monitoreo de las concentraciones de valproato y drogas concomitantes.
La siguiente lista proporciona información respecto del potencial de influencia de varias medicaciones comúnmente recetadas sobre la farmacocinética del valproato. Esta lista no está completa y no podría estarlo nunca ya que continuamente se está informando de nuevas interacciones.
Drogas con las que se ha observado una interacción potencialmente significativa
Aspirina: un estudio que comprendió la coadministración de aspirina en dosis antipiréticas (11 a 16 mg/kg) y valproato en niños (n=6) reveló una menor unión a las proteínas y una inhibición del metabolismo del valproato. La fracción libre de valproato se cuadruplicó en presencia de la aspirina en comparación con el valproato solo. La vida de la beta-oxidación que comprende el 2-E-ácido valproico, 3-OH-ácido valproico y 3-ceto ácido valproico disminuyó del 25% de los metabolitos totales excretados con valproato solo a 8.3% en presencia de aspirina. Se deberá observar precaución al coadministrar valproato y aspirina.
Felbamato: un estudio que comprendió la coadministración de 1200 mg/día de felbamato y valproato a pacientes con epilepsia (n=10) reveló un aumento del 35% (de 86 a 115 mcg/ml) en la concentración máxima media del valproato en comparación con el valproato solo. El incremento de la dosis de felbamato a 2400 mg/día aumentó la concentración máxima media de valproato a 133 mcg/ml (aumento adicional del 16%). Podrá ser necesario disminuir la dosis de valproato cuando se inicie la administración del felbamato.
Meropenem: se han informado niveles subterapéuticos de ácido valproico cuando se coadministró meropenem.
Rifampicina: un estudio que comprendió la administración de una dosis única de valproato (7 mg/kg) 36 horas después de 5 noches de administración de rifampicina (600 mg/día) reveló un aumento del 40% en el clearance oral del valproato. Podrá ser necesario un ajuste en la dosis del valproato cuando se coadministre con rifampicina.
Drogas con las que no se han observado interacciones o con probable interacción clínicamente no significativa
Antiácidos: un estudio que comprendió la coadministración de 500 mg de valproato con antiácidos comúnmente utilizados no reveló ningún efecto sobre el grado de absorción del valproato.
Cloropromazina: un estudio que comprendió la administración de 100 a 300 mg/día de clorpromazina a pacientes esquizofrénicos que ya recibían valproato (200 mg dos veces al día) reveló un aumento del 15% en los niveles plasmáticos mínimos del valproato.
Haloperidol: en un estudio en el que se administraron de 6 a 10 mg/día de haloperidol a pacientes esquizofrénicos que ya recibían valproato (200 mg dos veces al día) no se registraron variaciones significativas en los niveles plasmáticos mínimos de valproato.
Cimetidina y Ranitidina: la cimetidina y la ranitidina no afectan el clearance del valproato.
Efectos del valproato sobre otras drogas: el valproato demostró ser un inhibidor débil de algunas isozimas del citocromo P450, epoxihidrasas y glucuronil-transferasas. La siguiente lista proporciona información respecto del potencial de influencia de la coadministración de valproato sobre la farmacocinética o la farmacodinamia de varias medicaciones de prescripción corriente. Esta lista no está nunca completa ya que continuamente se está informando de nuevas interacciones.
Drogas con las que se ha observado una interacción potencialmente significativa en presencia de valproato
Amitriptiline/Nortriptiline: la administración de una dosis oral única de 50 mg de amitriptiline a 15 voluntarios normales (10 hombres y 5 mujeres) que recibieron valproato (500 mg dos veces al día) provocó un 21% de disminución en el clearance plasmático de amitriptiline y un 34% de disminución en el clearance neto de nortriptiline. En raras ocasiones los informes postmarketing revelaron una mayor concentración de amitriptiline con la coadministración de valproato.
La administración concomitante de valproato y amitriptiline raramente ha sido asociada con toxicidad. Se recomienda controlar los niveles de amitriptiline en pacientes tratados concomitantemente con valproato. En presencia de valproato deberá considerarse una reducción de la dosis de amitriptiline/nortriptiline.
Carbamazepine/Carmazepine-10,11-Epóxido: los niveles séricos de carbamazepina (CBZ) disminuyeron un 17%, mientras que los de carbamazepina-10,11-epóxido (CBZ-E) aumentaron en un 45% con la coadministración de valproato y CBZ a pacientes epilépticos.
Clonazepam: el empleo concomitante de ácido valproico y clonazepam puede inducir estados de ausencia en pacientes con antecedentes de este tipo de crisis.
Diazepam: el valproato desplaza al diazepam de sus sitios de unión a la albúmina plasmática e inhibe su metabolismo. La coadministración de valproato (1500 mg/día) aumentó la fracción libre de diazepam (10 mg) en un 90% en sujetos sanos (n=6). El clearance plasmático y el volumen de distribución del diazepam libre se redujeron en un 25% y 20% respectivamente en presencia de valproato. La vida media de eliminación del diazepam no varió con la administración de valproato.
Etosuximida: el valproato inhibe el metabolismo de la etosuximida. La administración de una dosis única de 500 mg de etosuximida con valproato (800 a 1600 mg/día) a voluntarios sanos (n=6) se vio acompañada por un incremento del 25% en la vida media de eliminación de la etosuximida y una disminución del 15% en su clearance total en comparación con la etosuximida como monoterapia. Los pacientes tratados con valproato y etosuximida, especialmente junto con otros anticonvulsivantes, deberán ser controlados para detectar alteraciones en las concentraciones séricas de ambas drogas.
Lamotrigina: en un estudio de estado de equilibrio dinámico en e que participaron 10 voluntarios sanos, la vida media de eliminación de la lamotrigina aumento de 26 a 70 horas cuando se coadministró valproato (165% de aumento). Deberá reducirse la dosis de lamotrigina cuando se coadministre con valproato. Se han reportado reacciones cutáneas serias (tales como síntrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica) cuando se administró lamotrigina concomitantemente con valproato. Ver el prospecto de lamotrigina para detalles de dosificación con la administración concomitante con valproato.
Fenobarbital: el valproato demostró inhibir el metabolismo de fenobarbital. La coadministración de valproato (250 mg dos veces por día durante 14 días) y fenobarbital a sujetos sanos (n=6) produjo un aumento del 50% en la vida media y una disminución del 30% en el clearance plasmático del fenobarbital (dosis única de 60 mg). La fracción de la dosis de fenobarbital excretada inalterada aumento un 50% en presencia del valproato.
Existe evidencia de severa depresión del SNC, con o sin elevaciones significativas en los niveles séricos del barbiturato o del valproato. Se recomienda estrecho monitoreo en pacientes que reciban tratamiento concomitante con barbitúricos por posibles signos de toxicidad neurológica. Se deberán obtener las concentraciones barbitúricas séricas, si fuera posible, y luego reducir la dosis de barbitúrico, si fuera 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 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.
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 ó 500 mg cada 8 horas). La vida media de la zidovudina no se vio alterada.
Drogas con las que no se han 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 psicóticos (n=11) 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 al 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
Mania: 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 episodios 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 ($p<0.05$).

Tabla 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=89)	Placebo (%) (n=97)
Náuseas	22	15
Somnolencia	19	12
Mareos	12	4
Vómitos	12	3
Lesión Accidental	11	5
Asteria	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: equimosis.
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, sensibilidad ocular, otalgia, dolor ocular y tinnitus.
Sistema genitourinario: dismenorrea, disuria, incontinencia urinaria.
Migraña: 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	0
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 clínicos controlados.
Generales: dolor pectoral, escalofríos, edema facial, fiebre y malestar.
Sistema cardiovascular: vasodilatación.
Sistema digestivo: anorexia, constipación, boca seca, flatulencia, trastorno gastrointestinal (inespecífico) y estomatitis.
Sistema hemolinfático: equimosis.
Trastornos metabólicos/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 de pensamiento y vértigo.
Sistema respiratorio: aumento de la tos, disnea, rinitis y sinusitis.
Piel y faneras: prurito y erupción.
Sentidos especiales: conjuntivitis, trastornos auditivos, perversión del gusto y tinnitus.
Sistema genitourinario: cistitis, metrorragia y hemorragia vaginal.
Epilepsia
Crisis Parciales Complejas (CPC): basado en un estudio controlado contra placebo de terapéutica adyuvante de crisis parciales complejas, el divalproato de sodio fue generalmente bien tolerado siendo los efectos adversos de leves a moderados en severidad. La intolerancia fue la razón primaria de discontinuación en los pacientes tratados con divalproato de sodio (6%) comparado con un 1% de los pacientes tratados con placebo.
La tabla III enumera los efectos adversos emergentes del tratamiento informado en >5% en pacientes tratados con divalproato de sodio y para los que la incidencia fue mayor que en el grupo placebo, en el estudio controlado contra placebo de terapia adyuvante para el tratamiento de CPC. Dado que los pacientes también estaban tratados con otras drogas antiepilépticas, no es posible determinar en la mayoría de los casos si los siguientes efectos adversos pueden ser atribuidos al divalproato de sodio solamente o a la combinación con otras drogas antiepilépticas.

Tabla III. Eventos adversos informados en >5% de pacientes tratados con divalproato de sodio durante un estudio controlado contra placebo de terapia adyuvante para CPC.

Sistema Corporal/eventos		Divalproato de sodio (%) (n=77)	Placebo (%) (n=70)
Generales	Cefalea	31	21
	Astenia	27	7
	Fiebre	6	4
Sistema gastrointestinal	Náuseas	48	14
	Vómitos	27	7
	Dolor abdominal	23	6
	Diarrea	13	6
	Anorexia	12	0
	Dispepsia	8	4
	Constipación	5	1
Sistema Nervioso	Somnolencia	27	11
	Temblor	25	6
	Mareos	25	13
	Diplopía	16	9
	Ambliopía/Visión borrosa	12	9
	Ataxia	8	1
	Nistagmus	8	1
	Labilidad emocional	6	4
	Anormalidades del pensamiento	6	0
	Amnesia	5	1
Sistema respiratorio	Síndrome gripal	12	9
	Infección	12	6
	Bronquitis	5	1
	Rinitis	5	4
Otros	Alopecia	6	1
	Pérdida de peso	6	0

La Tabla IV muestra los efectos adversos emergentes del tratamiento informados en el grupo de divalproato de altas dosis, y para los cuales la incidencia fue igual o mayor en el grupo de dosis bajas, en un estudio controlado de monoterapia con divalproato de sodio para CPC. Dado que a los pacientes se les estaba discontinuando otra droga antiepiléptica durante la primera fase del estudio, no es posible determinar si los siguientes efectos adversos pueden ser atribuidos sólo al divalproato de sodio o a la combinación con otras drogas antiepilépticas.

Tabla IV. Eventos adversos informados en >5% de los pacientes con altas dosis en un estudio controlado de divalproato de sodio como monoterapia para CPC.

Sistema Corporal/Eventos		Altas Dosis (%) (n=131)	Bajas Dosis (%) (n=134)
Generales	Astenia	21	10
Sistema Digestivo	Náuseas	34	26
	Diarrea	23	19
	Vómitos	23	15
	Dolor abdominal	12	9
	Anorexia	11	4
	Dispepsia	11	10
Sistema Hemolítico	Trombocitopenia	24	1
	Equimosis	5	4
Metabólico / Nutricional	Aumento de peso	9	4
	Edema periférico	8	3
Sistema Nervioso	Temblor	57	19
	Somnolencia	30	18
	Mareos	18	13
	Insomnio	15	9
	Nerviosismo	11	7
	Amnesia	7	4
	Nistagmus	7	1
	Depresión	5	4
Sistema respiratorio	Infección	20	13
	Faringitis	8	2
	Disnea	5	1
Piel y Faneras	Alopecia	24	13
Sentidos Especiales	Ambliopía/Visión borrosa	8	4
		7	1

[1] La cefalea ocurrió sólo en >5% de los pacientes del grupo de altas dosis conyugal o mayor incidencia que en el grupo de bajas dosis.

Los efectos adversos adicionales siguientes fueron informados en más del 1% pero en menos del 5% de los 358 pacientes tratados con divalproato de sodio en los estudios controlados de CPC:
Generales: dorsalgia, 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.
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, neumonía, epistaxis.
Piel y faneras: erupción, prurito, piel seca.
Sentidos especiales: perversión del gusto, visión anormal, otitis media.
Sistema urogenital: incontinencia urinaria, vaginitis, dismenorrea, amenorrea, polaquiuria.
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 indicación del tratamiento con náuseas, vómitos e indigestión. Dichos efectos son transitorios y raramente requieren discontinuación de la terapéutica. Se ha informado diarrea, calambres abdominales y constipación.
También han sido informados anorexia con pérdida de peso y aumento del apetito con aumento de peso. La administración de divalproato de sodio con capa entérica puede provocar una reducción de los efectos colaterales gastrointestinales en algunos pacientes.
Sistema nervioso central: se observaron efectos sedantes en pacientes que recibían valproato solo, aunque con mayor frecuencia en pacientes que recibían terapéutica combinada. La sedación habitualmente desaparece con la reducción de la dosis de la droga concomitante. Se ha observado temblor (posiblemente relacionado con la dosis), alucinaciones, ataxia, cefalea, nistagmus, diplopía, asterixis, "manchas delante de los ojos", disartria, mareos, confusión, hipoestesia, vértigo, incoordinación y parkinsonismo. Se ha registrado reversibilidad con la disminución de la dosis en pacientes que recibían valproato solo o en combinación con fenobarbital. En raras ocasiones se manifestó encefalopatía con o sin fiebre o hiperamoniemia inmediatamente después de instituir la monoterapia con valproato, sin evidencia de disfunción hepática o de niveles plasmáticos inadecuadamente altos. Aunque se ha informado de recuperación luego de la discontinuación de la droga, se registraron casos fatales en pacientes con encefalopatía hiperamoniémica, particularmente en pacientes con trastornos subyacentes del ciclo de la urea. (ver Advertencias – Trastornos del ciclo de la urea y Precauciones).
También se ha informado de seudoatrofia cerebral y demencia reversibles en asociación con la terapéutica con valproato.
Dermatológicos: se ha observado un aumento transitorio en la pérdida del cabello, erupción cutánea, fotosensibilidad, prurito generalizado, eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson.
Se han reportado casos aislados de necrólisis epidérmica tóxica, incluyendo un caso fatal en un lactante de 6 meses al que se le administraba valproato y otras medicaciones concomitantes.
También se ha informado otro caso fatal de necrólisis epidérmica tóxica, en un paciente de 35 años de edad con SIDA que recibía muchas medicaciones concomitantes y quien tenía antecedentes de múltiples reacciones dermatológicas provocadas por fármacos. Se han informado reacciones cutáneas serias con la coadministración de lamotrigina y valproato (ver Precauciones – Interacciones medicamentosas).
Psiquiátricos: se han comunicado casos de trastornos emocionales, depresión, psicosis, agresividad, hiperactividad, hostilidad y deterioro de comportamiento.
Musculoesqueléticos: debilidad.
Hematológicos: se han presentado casos de trombocitopenia e inhibición de la fase secundaria de la agregación plaquetaria, las que pueden estar reflejadas en alteración en el tiempo de sangría, petequias, hematomas, epistaxis y franca hemorragia (ver Precauciones – Interacciones medicamentosas).
Se han observado casos de linfocitosis relativa, macrocitosis, anemia incluyendo la forma macrocítica con o sin deficiencia de folatos, pancitopenia, anemia aplástica, agranulocitosis, hipofibrinogenemia y porfiria intermitente aguda. También se informó
mó leucopenia, eosinofilia y supresión de la médula ósea.
Hepáticos: es frecuente observar ligeras elevaciones de las transaminasas (por ej. TGO y TGP) y de la LDH, las que parecen ser dosis-dependientes. Ocasionalmente, los resultados de las pruebas de laboratorio incluyen también aumentos en la bilirrubina sérica y alteraciones en otras pruebas de la función hepática. Estos resultados pueden ser reflejo de hepatotoxicidad potencialmente severa (ver Advertencias).
Endócrinos: hubo informes de menstruaciones irregulares y amenorrea secundaria, y raros casos de tumefacción mamaria, tumefacción de la glándula parótida y galactorrea en pacientes bajo tratamiento con valproato. Se ha informado de pruebas anormales de la función tiroidea (ver Precauciones – Generales). Ha habido informes infrecuentes de enfermedad ovárica poliquística.
No se ha establecido una relación causa/efecto.
Pancreáticos: se han comunicado episodios de pancreatitis aguda, incluyendo casos fatales, en pacientes tratados con valproato (ver Advertencias).
Metabólicos: hiperamoniemia (ver Precauciones), hiponatremia y secreción inadecuada de hormona antidiurética. Se han registrado casos raros de síndrome de Fanconi, principalmente niños.
Se ha informado concentraciones disminuidas de carnitina aunque su relevancia clínica no se ha establecido. Se ha informado de hiperglicinemia (concentración plasmática elevada de glicina), la que fue asociada con la muerte de un paciente con hiperglicinemia no-cetósica preexistente.
Genitourinarios: enuresis e infección del tracto urogenital.
Sentidos especiales: pérdida de la audición reversible o irreversible; no se ha establecido una relación causa/efecto.
También se informó otalgia.
Otros: se ha informado reacción alérgica, anafilaxis, edema de las extremidades, lupus eritematoso, dolor óseo, incremento de la tos, neumonía, otitis media, bradicardia, vasculitis cutánea, fiebre e hipotermia.

Información para los pacientes: los pacientes y/o sus tutores deberán ser advertidos de que el dolor abdominal, las náuseas, los vómitos y/o la anorexia pueden ser sintomas de pancreatitis que requieren evaluación clínica inmediata.
Los pacientes y/o sus tutores deberán ser informados de los signos y síntomas asociados con la encefalopatía hiperamoniémica (ver Precauciones – Hiperamoniemia) y deberán, a su vez, informar al médico tratante en caso de que aparezcan alguno de estos síntomas.
Dado que VALCAS 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 u operar maquinarias peligrosas hasta asegurarse de que la droga no les provoque somnolencia.
Dado que divalproato de sodio ha estado asociado con ciertos tipos de defectos de nacimiento, las mujeres en edad fértil que consideren la utilización de divalproato de sodio deberán ser advertidas acerca de los riesgos con el uso de divalproato de sodio durante el embarazo.

Sobredosificación: la sobredosis de valproato puede producir somnolencia, bloqueo cardiaco y coma profundo. Se han comunicado casos fatales, sin embargo, hubo pacientes que se recuperaron de niveles de valproato de hasta 2120 mcg/ml.
En los casos de sobredosificación, la fracción de droga no unida a las proteínas es alta, y la hemodiálisis o la hemodiálisis junto con hemoperfusión puede eliminar gran parte de la droga.
El beneficio del lavado gástrico o la emesis variarán según el tiempo transcurrido desde la ingestión del fármaco. Se deberá aplicar medidas generales de apoyo prestando particular atención al mantenimiento de una adecuada diuresis.
La naloxona puede revertir los efectos depresores de la sobredosis de valproato sobre el SNC.
Debido a que la naloxona teóricamente también podría revertir los efectos antiepilépticos del valproato, deberá emplearse con precaución en pacientes con epilepsia.
Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse las 24 hs. con los Centros de Toxicología:
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Presentación
VALCAS 250 y 500 mg: envases con 50 comprimidos recubiertos.
Fecha de última revisión: febrero de 2011

Forma de conservación
-Conservar en lugar fresco y seco, preferentemente entre 15 y 30°C.
-Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.
MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD,
Certificado N° 56.091.
Laboratorios CASASCO S.A.I.C. - Boyacá 237 – Buenos Aires

E-1857-01 / D1942 / Act.: 02/2011

CASASCO