



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2019 - Año de la Exportación

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-43232219-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2019-43232219-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VALCAS / DIVALPROATO DE SODIO Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DIVALPROATO DE SODIO 134,55 mg – 269,10 mg – 538,20 mg; aprobada por Certificado N° 56.091.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

**DISPONE:**

**ARTICULO 1°.** – Autorízase a la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada VALCAS / DIVALPROATO DE SODIO Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DIVALPROATO DE SODIO 134,55 mg – 269,10 mg – 538,20 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos: Rótulo primario 134,55 mg: IF-2019-

73001340-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario 134,55 mg: IF-2019-72997151-APN-DERM#ANMAT – Rótulo primario 269,10 mg: IF-2019-73000906-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario 269,10 mg: IF-2019-72996981-APN-DERM#ANMAT – Rótulo primario 538,20 mg: IF-2019-73000530-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario 538,20 mg: IF-2019-72995875-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-72995388-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-73001677-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.091, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3°. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-43232219-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio  
Date: 2019.09.27 17:02:15 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,  
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.09.27 17:02:17 -0300'

ORIGINAL

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

000109

VALCAS

DIVALPROATO DE SODIO 134,55 mg (equivalente a 125 mg de ácido valproico)

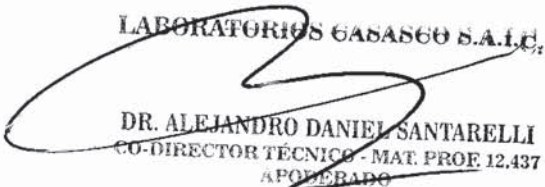
Comprimidos recubiertos

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Lote:

Vencimiento:

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

  
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437  
APODERADO



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-43232219- CASASCO - Rotulo primario 134,55 mg - Certificado N56091

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.15 13:44:06 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.15 13:44:06 -0300'

## PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

000112

## VALCAS

DIVALPROATO DE SODIO 134,55 mg (equivalente a 125 mg de ácido valproico)

Comprimidos recubiertos

Vía oral

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

**Contenido:** 20 comprimidos recubiertos**Fórmula**

Cada comprimido recubierto contiene:

Divalproato de sodio 134,55 mg (equivalente a 125 mg de ácido valproico).

Excipientes: Talco, Hidroxipropilmetilcelulosa, Almidón pregelatinizado, Dióxido de silicio coloidal, Povidona K 30, Bióxido de titanio, Laca aluminica roja, Trietilcitrato.

**Posología:** ver prospecto interno.**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.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD Y  
DESARROLLO SOCIAL DE LA NACION.

Certificado N °56.091

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Nota: el mismo rótulo llevará el envase con 30, 50, 60, 500 y 1.000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Lote:

Vencimiento:

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-044218909-APN-DGA#ANMAT  
CO-DIRECTOR TECNICO - MAT. PROF. 12.437  
APODERADO



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-43232219- CASASCO - Rotulo secundario 134,55 mg - Certificado N56091.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.15 13:36:22 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.15 13:36:23 -03'00'

ORIGINAL

000115

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

VALCAS

DIVALPROATO DE SODIO 269,10 mg (equivalente a 250 mg de ácido valproico)


Comprimidos recubiertos

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Lote:

Vencimiento:

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

  
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437  
APROBADO



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-43232219- CASASCO - Rotulo primario 269,10 mg - Certificado N56091

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.15 13:43:22 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.15 13:43:23 -03'00'



## PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

## VALCAS

000118

DIVALPROATO DE SODIO 269,10 mg (equivalente a 250 mg de ácido valproico)

Comprimidos recubiertos

Vía oral

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

**Contenido:** 20 comprimidos recubiertos**Fórmula**

Cada comprimido recubierto contiene:

Divalproato de sodio 269,10 mg (equivalente a 250 mg de ácido valproico).

Excipientes: Talco, Hidroxipropilmetilcelulosa, Almidón pregelatinizado, Dióxido de silicio coloidal, Povidona K 30, Bióxido de titanio, Laca aluminica amarillo ocaseo, Trietilcitrato.

**Posología:** ver prospecto interno.**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.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD Y  
DESARROLLO SOCIAL DE LA NACION.

Certificado N °56.091

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Nota: el mismo rótulo llevará el envase con 30, 50, 60, 500 y 1.000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Lote:

Vencimiento:

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

  
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437  
APODERADO

IF-2019-44218909-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-43232219- CASASCO - Rotulo secundario 269,10 mg - Certificado N56091

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.15 13:36:02 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.15 13:36:02 -0300'

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

000121

VALCAS

DIVALPROATO DE SODIO 538,20 mg (equivalente a 500 mg de ácido valproico)

Comprimidos recubiertos

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Lote:

Vencimiento:

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437  
APODERADO

IF-2019-44218909-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-43232219- CASASCO - Rotulo primario 538,20 mg - Certificado N56091

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.15 13:42:38 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.15 13:42:39 -03'00'

## PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

## VALCAS

DIVALPROATO DE SODIO 538,20 mg (equivalente a 500 mg de ácido valproico)

Comprimidos recubiertos

Vía oral

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

**Contenido:** 20 comprimidos recubiertos**Fórmula**

Cada comprimido recubierto contiene:

Divalproato de sodio 538,20 mg (equivalente a 500 mg de ácido valproico).

Excipientes: Talco, Hidroxipropilmetilcelulosa, Almidón pregelatinizado, Dióxido de silicio coloidal, Povidona K 30, Bióxido de titanio, Laca aluminica roja, Trietilcitrato.

**Posología:** ver prospecto interno.**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.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD Y  
DESARROLLO SOCIAL DE LA NACION.

Certificado N °56.091

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Nota: el mismo rótulo llevará el envase con 30, 50, 60, 500 y 1.000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Lote:

Vencimiento:

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

  
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO MAT. PROF. 12.437  
APODERADO



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-43232219- CASASCO - Rotulo secundario 538,20 mg - Certificado N56091

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.15 13:34:05 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.15 13:34:06 -03'00'

## PROYECTO DE PROSPECTO

## VALCAS

DIVALPROATO DE SODIO 134,55 mg (equivalente a 125 mg de ácido valproico)

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)

*Comprimidos recubiertos*

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

## FÓRMULAS

## VALCAS, 125 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Divalproato de sodio 134,55 mg (equivalente a 125 mg de ácido valproico).

Excipientes: Talco 16,50 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa 26,0 mg, Almidón pregelatinizado 93,45 mg, Dióxido de silicio coloidal 45,0 mg, Povidona K 30 15,0 mg, Bióxido de titanio 1,50 mg, Laca aluminica roja 0,40 mg, Trietilcitrate 2,60 mg.

## 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 silicio coloidal 90,0 mg, Povidona K 30 30,0 mg, Bióxido de titanio 3,37 mg, Laca aluminica amarillo ocaso 0,18 mg, Trietilcitrate 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 silicio coloidal 180,0 mg, Povidona K 30 60,0 mg, Bióxido de titanio 6,30 mg, Laca aluminica roja 0,12 mg, Trietilcitrate 7,58 mg.

## ACCIÓN TERAPÉUTICA

Anticonvulsivante.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

  
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437  
APODERADO

000128

**INDICACIONES**

*Epilepsia:* **VALCAS** comprimidos está indicado como tratamiento único y combinado en pacientes con crisis parciales y complejas que ocurran aisladas o asociadas con otro tipo de crisis.

**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 acompañada por ciertas 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 elijan **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

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-44218909-APN-DGA#ANMAT  
 DR. ALBA ANIBAL DANIEL SANTAROLI  
 CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437  
 APODERADO



pueda utilizar otra alternativa terapéutica y además se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazos. Su uso en el embarazo está contraindicado.

000129

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 a ión 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 cápsulas conteniendo ácido valproico administran 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 posprandial) y el método de administración (por ej. sea que el contenido de la cápsula se espolvoree sobre la 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 se vea afectada la eficacia del valproato como anticonvulsivante cuando se lo emplea en forma crónica. La experiencia con regímenes posológicos de 1 a 4 tomas diarias y los estudios en modelos de epilepsia

S.A.I.C.  
IF-2019-44218909-APN-DGA#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI

CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437

APODERADO

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 a 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 antimaniaco 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.

#### 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 dosis. Normalmente, menos del 15-20% de la dosis es eliminada por otros mecanismos oxidativos. Menos del 3% de una dosis administrada se excreta intacta en la orina.

La 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

LABORATORIOS CABASCO S.A.I.C.

IF-2019-44218999-APN-DGA#ANMAT  
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTIARELLI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437  
APODERADO

menor grado debido a la saturación de los sitios de unión a las proteínas plasmáticas. La cinética de la droga no unida es lineal.

*Eliminación:* el clearance plasmático medio y el volumen de distribución del valproato total son de 0,56 l/h/1,73 m<sup>2</sup> y de 11 litros/1,73 m<sup>2</sup>, respectivamente. El clearance plasmático medio y el volumen de distribución del valproato libre son de 4,6 l/h/1,73 m<sup>2</sup> y de 9,2 litros/1,73 m<sup>2</sup>. 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 enzimo-inductoras (carbamazepina, fenitoína y fenobarbital) depurarán al valproato más rápidamente. Debido a estos cambios en el clearance del valproato, se deberá intensificar 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 desarrollo demorado del sistema de la glucuroniltransferasa y otros sistemas enzimáticos comprometidos en 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 10 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 (es decir, ml/min/kg), que los adultos. Los niños mayores de 10 años presentan parámetros farmacocinéticos similares a los de los adultos.

*Ancianos:* la capacidad de los pacientes añosos (rango etario: 68 a 89 años) para eliminar al valproato he demostrado ser reducida en comparación con la de los adultos jóvenes (entre 22 y 26 años).

El clearance intrínseco está reducido en un 39%; 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 (4,8 ± 0,17 y 4,7 ± 0,07 l/h por 1,73 m<sup>2</sup>, respectivamente).

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-44218909-APN-DGA#ANMAT  
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437  
APODERADO

*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 puede llevar a conclusiones erróneas.

*Niveles plasmáticos y efecto clínico*: la relación entre concentración plasmática y respuesta clínica no está bien documentada. Un factor contribuyente es la unión no lineal y concentración-dependiente del valproato a las proteínas, lo que afecta al 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 hiperlipidémicos y en aquellos con enfermedad hepática y renal, las fracciones libres son más elevadas de lo previsto.

*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 dosificados 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.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
IF-2019-44218969-APN-DGA/ANMAT  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437  
APODERADO

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 simples y complejas en adultos y adolescentes. Como la dosificación de divalproato de sodio es titulada en forma creciente, las concentraciones de fenobarbital, carbamazepina y/o fenitoína pueden verse afectadas (ver Interacciones medicamentosas).

Crisis Parciales Complejas (CPC): para adultos y niños de 10 ó 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/kg por semana hasta alcanzar la respuesta clínica óptima. Comúnmente esta respuesta es alcanzada a dosis diarias por debajo de 60 mg/kg/día.

Si una respuesta clínica satisfactoria no fuese alcanzada, deberán medirse 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 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 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 dosificación de las drogas antiepilépticas concomitantes puede ser reducidas habitualmente en aproximadamente el 25% cada dos semanas. Esta reducción puede iniciarse junto con el comienzo del tratamiento con divalproato, o postergarse por 1 ó 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 monitorizados durante este período debido a la frecuencia aumentada de convulsiones.

LABORATORIOS CASASCO S.A.P.C.

IF-2019-44218909-APN-DGA#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437  
APODERADO

*Tratamiento adyuvante:* el divalproato de sodio puede ser agregado al régimen del paciente a una dosis de 10 a 15 mg/kg/día. La 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 diaria total excede los 250 mg deberá administrarse en dosis divididas.

En un estudio de tratamiento adyuvante para CPC en que los pacientes recibían carbamazepina o fenitoína agregadas al divalproato de sodio, no fue necesario realizar ajustes de las dosis de carbamazepina o fenitoína. Sin embargo, dado que el valproato puede interactuar con estas u otras 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).

Crisis de ausencia 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 (ver Farmacología 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 (ver Advertencias).

Conversión de la terapia con ácido valproico a la de divalproato de sodio: en pacientes que hayan recibido previamente ácido valproico, el tratamiento con divalproato de sodio deberá iniciarse a la misma dosis diaria y régimen de administración. Una vez

LABORATORIOS FARMASCO S.A.I.C.  
IF-2019-44218909-APN-DGA#ANMAT  
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437  
APODERADO

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 rango deseado de concentraciones plasmáticas.

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 maniaco 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 nuevos episodios, no existen datos obtenidos sistemáticamente que avalen los beneficios de **VALCAS** con la prolongación del tratamiento.

A pesar 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 360 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 g/día. Los estudios clínicos no presentaron evidencia de que mayores dosis produjeran mayor eficacia.

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 Advertencias – Embarazo – Precauciones – Información para el paciente).

#### Recomendaciones posológicas generales

*Posología en pacientes niñas y mujeres con capacidad de gestación:* Valproato se debe iniciar y supervisar por un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia, trastorno bipolar o migraña. Valproato no se debe utilizar en niñas, ni en mujeres con capacidad de gestación, a menos que otros tratamientos no sean

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-44218909-APN-DGA#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI

CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437  
APODERADO

efectivos o tolerados. Valproato se prescribe y dispensa de acuerdo al Plan de Prevención de Embarazo (ver recuadro ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Valproato se debe prescribir preferiblemente como monoterapia y a la menor dosis efectiva, si fuera posible como formulaciones de liberación prolongada. La dosis diaria debe ser dividida en al menos dos dosis individuales.

*Posología en pacientes geriátricos:* debido a una disminución en el clearance de la fracción libre de valproato y a una posible mayor susceptibilidad a la somnolencia en los ancianos, deberá reducirse la dosis inicial en estos pacientes. La dosificación deberá ir aumentándose más paulatinamente, con monitoreo periódico de la ingesta nutricional e hídrica, deshidratación, somnolencia y otros episodios adversos. Deberá considerarse la reducción de la dosis o la suspensión de 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).

*Episodios adversos dosis-dependiente:* la incidencia de episodios adversos (particularmente elevación de las enzimas hepáticas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. La probabilidad de trombocitopenia aumenta significativamente con concentraciones totales de valproato  $\geq 110$  mcg/ml en mujeres ó  $\geq 135$  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.

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 el 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.

El divalproato de sodio está contraindicado en pacientes con conocidos trastornos del ciclo de la urea (ver Advertencias).

LABORATORIOS CASAS86 S.A.I.G.

IF-2019-44218909-APN-DGA#ANMAT  
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437  
APODERADO



El divalproato de sodio está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad a la droga, o alguno de los componentes de la Especialidad Medicinal.

El valproato está contraindicado en pacientes que se conoce presentan desórdenes mitocondriales causados por mutaciones en la ADN polimerasa  $\gamma$  mitocondrial (Polg; ej. Síndrome de Alpers-Huttenlocher) y en niños por debajo de los 2 años de edad con sospecha clínica de tener una enfermedad hereditaria mitocondrial.

### ADVERTENCIAS

*Hepatotoxicidad:* se han producido casos fatales de insuficiencia hepática en pacientes que recibían ácido valproico. 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 pacientes epilépticos también se podrá perder el control de las crisis. Los pacientes deberán ser estrechamente vigilados para detectar la aparición de estos síntomas. Deberán realizarse pruebas de la función hepática antes de la terapéutica y a intervalos frecuentes durante la misma, especialmente en los primeros seis meses de tratamiento.

Sin embargo, los médicos no deberán confiar solamente en la bioquímica sérica, ya que estas pruebas pueden no ser anormales en todos los casos, sino que también deberán considerar los resultados de cuidadosos exámenes físicos e historia clínica.

Deberá observarse precaución cuando se administre **VALCAS** a pacientes con antecedentes de hepatopatía. Los pacientes que reciben politerapia anticonvulsivante, los niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, aquellos con severos trastornos convulsivos acompañados de retardo mental y aquellos con enfermedad cerebral orgánica pueden constituir un grupo de particular riesgo.

El fallo hepático agudo inducido por valproato y muertes relacionadas al hígado han sido reportados en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados por mutaciones en el gen de la ADN polimerasa mitocondrial  $\gamma$  (Polg) (Síndrome de Alpers-Huttenlocher) a una tasa mayor que en aquellos sin estos síndromes.

La experiencia indica que los niños menores de dos años presentan un riesgo considerablemente mayor de hepatotoxicidad fatal, especialmente si reúnen las condiciones mencionadas precedentemente. En estos pacientes, **VALCAS** deberá administrarse 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

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.  
IF-2019-44218909-APN-DGA#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437  
APODERADO

años. La experiencia con valproato ha demostrado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal en pacientes mayores decrece considerablemente con la edad. 000138

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

*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 de iniciado el tratamiento y otros después de varios años de terapéutica. En base a los casos informados, el índice excede al 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 2416 pacientes se observaron dos casos de pancreatitis sin etiología alternativa, lo que representa una experiencia de 1044 pacientes-año. Los pacientes y/o sus tutores deberán ser advertidos de que el dolor abdominal, las náuseas, los vómitos y/o la anorexia pueden ser síntomas de pancreatitis que requieren evaluación clínica inmediata. Si se diagnostica pancreatitis, se deberá suspender la terapéutica con valproato e iniciar tratamiento alternativo de la afección clínica subyacente, según indicación clínica.

*Somnolencia en ancianos:* en los pacientes de edad avanzada, la dosificación deberá incrementarse más paulatinamente, con monitoreo periódico de la ingesta de líquidos y nutrientes, deshidratación, somnolencia y de otros episodios adversos. Se deberá considerar la reducción de la dosis o la suspensión de 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)) puede 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.

**Reacción a la droga con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)/reacción de hipersensibilidad multiorgánica:** el síndrome DRESS ha sido reportado en pacientes que tomaban valproato. El DRESS puede ser fatal o comprometer la vida. El DRESS típicamente pero no exclusivamente presenta fiebre, rash y/o linfadenopatía en asociación con el compromiso de otros órganos como hepatitis, nefritis, anomalidades hematológicas, miocarditis o miositis que a veces se parecen a una infección viral. La eosinofilia está frecuentemente presente si estos signos y síntomas se presentan el

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.  
IF-2019-44218909-APN-DGA#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
GO. DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437  
APODERADO

valproato debe ser discontinuado y no debe retomarse hasta que una etiología alternativa haya sido establecida. 000139

*Trastornos del ciclo de la urea:* se han informado casos de encefalopatía hiperamoniémica, algunas veces fatales, luego del inicio del tratamiento con divalproato 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 post-parto, retraso mental inexplicado, o antecedentes de niveles plasmáticos elevados de amonio o glutamina; (2) Pacientes con 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 la aparición o empeoramiento 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.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-44218909-APN-DGA#ANMAT  
 DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
 CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437  
 APODERADO

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 compromiso, discutir las alternativas terapéuticas y asegurar el entendimiento de los riesgos y las medidas necesarias para minimizarlos. En todas las 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 use 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 ha 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

LABORATORIOS CASAPCO S.A.I.C

IF-2019-44218909-APN-DCA#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI

CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437

APÓDERADO

debe evaluar la necesidad de utilizar un método anticonceptivo eficaz y las demás condiciones del Plan de Prevención de Embarazo: el especialista debe hacer todos los esfuerzos posibles para cambiar a las niñas a un tratamiento alternativo antes de llegar a la edad adulta.

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 involuntario de 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 implante) 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 volver a evaluar el tratamiento con valproato y considerar las posibles alternativas de tratamiento. Se deben hacer todos los esfuerzos posibles para cambiar a un 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 quedarse embarazada, se debe consultar a un especialista con experiencia en el tratamiento de trastorno bipolar, migraña **se debe**

IF-2019-44218909-APN-DGA#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437  
APODERADO

interrumpir el tratamiento con valproato y si fuera necesario cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción y antes de que se suspenda la anticoncepción.

000142

#### En caso de embarazo

Si una mujer en tratamiento con valproato quedara embarazada, debe ser referida inmediatamente a un especialista para volver a evaluar el tratamiento con valproato y considerar las opciones alternativas. Además, las pacientes con un embarazo expuesto a valproato y sus parejas deben ser derivados a un especialista con experiencia en Teratología para la evaluación y el asesoramiento del embarazo expuesto.

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 anomalías 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 anomalías 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 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

LABORATORIO FRANCISCO S.A.I.G.  
 IF-2019-44218909-APN-DGA#ANMAT  
 DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
 CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437  
 APODERADO

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/kg/día, presentaron por lo menos un valor plaquetario  $< 75 \times 10^9$ /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 pareció aumentar significativamente con concentraciones totales de valproato  $\geq 110$  mcg/ml (mujeres) ó  $\geq 135$  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 en forma concomitante, se recomienda la determinación periódica de los niveles plasmáticos del valproato y de dichas drogas concomitantes durante 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 su significado clínico.

Las ideas suicidas pueden ser una manifestación de trastornos psiquiátricos preexistentes y pueden llegar a manifestarse hasta que ocurra una significativa remisión de los síntomas. La iniciación del tratamiento deberá acompañarse por una estrecha 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 con HIV que reciben valproato o durante el seguimiento clínico de pacientes con CMV.

*Reacción de hipersensibilidad multiorgánica:* se han informado reacciones aisladas de hipersensibilidad multiorgánica 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.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-44218909-APN-DGA#ANMAT  
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437  
APGDERADO

Los signos y síntomas de este trastorno fueron diversos; sin embargo, generalmente, aunque no exclusivamente, los pacientes presentaron fiebre y erupción asociadas con compromiso de otros sistemas orgánicos.

Otras manifestaciones asociadas pueden incluir linfadenopatía, hepatitis, pruebas anormales de la función hepática, anomalías hematológicas (por ejemplo, eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia), prurito, nefritis, oliguria, 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 clara la existencia de una sensibilidad cruzada con otras drogas que pudiera producir este síndrome, la experiencia entre drogas asociadas con hipersensibilidad multiorgánica 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. Si el amonio estuviera aumentado se deberá discontinuar el tratamiento con valproato. Deberán iniciarse intervenciones apropiadas para el tratamiento de la hiperamoniemia y tales pacientes deberán someterse 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 estrecho 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 valproico se ha visto asociada 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 función cognitiva con letargia o vómitos. En la mayoría de los casos, los síntomas desaparecen luego de la interrupción de cualquiera de las drogas.

Este evento adverso no se debe a una interacción farmacocinética.

No se sabe si la monoterapia con topiramato está asociada con hiperamoniemia.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.  
IF-2019-44218909-APN-DGA#ANMAT  
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT PROF. 12.437  
APODERADO



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 valproico puede exacerbar defectos existentes o desenmascarar 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 este aumento podría estar asociado con la epilepsia, pero se desconoce su significado biológico.

*Fertilidad:* se desconoce el efecto del valproato sobre el desarrollo testicular, la producción espermática o sobre la fertilidad en seres humanos.

**Embarazo y Lactancia**

*Embarazo Categoría D. (ver Advertencias y Precauciones).*

Valproato está contraindicado como tratamiento para el trastorno bipolar y la migraña durante el embarazo. Valproato está contraindicado como tratamiento para la epilepsia durante el embarazo a menos que no haya una alternativa adecuada para tratar la epilepsia. Valproato está contraindicado para su uso en mujeres con capacidad de gestación a menos que se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazo.

**Riesgo de malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo:**

Valproato tiene efectos teratogénicos que pueden causar malformaciones congénitas y también puede ocasionar trastornos graves del desarrollo neurocognitivo en los hijos expuestos durante el embarazo.

Malformaciones congénitas: los datos derivados de dos metanálisis muestran que del 8% al 13% de los hijos de mujeres epilépticas expuestas a monoterapia con valproato durante el embarazo sufren malformaciones congénitas. Esto representa un riesgo más elevado de sufrir malformaciones graves respecto a la población general, para la cual el riesgo es de aproximadamente el 2-3%. Los datos disponibles indican que el riesgo es dosis-dependiente. El riesgo es mayor con dosis

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.  
IF-2019-44218909-APN-DGA#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437  
APODERADO

elevadas (más de 1 gr. al día) y los datos disponibles no permiten establecer una dosis umbral por debajo de la cual no exista riesgo. Los tipos de malformaciones más frecuentes son los defectos del tubo neural, dismorfias faciales, fisuras de labio y paladar, craneosinostosis, defectos cardíacos, renales y urogenitales, defectos en las extremidades (incluida la aplasia bilateral del radio) y múltiples anomalías que afectan a varios sistemas. La suplementación con ácido fólico, antes del embarazo puede reducir el riesgo de defectos del tubo neural, el cual puede ocurrir en cualquier embarazo, pero no previene las malformaciones congénitas asociadas al uso de valproato durante el embarazo.

#### Trastornos del desarrollo neurocognitivo:

La exposición a valproato en el útero puede conllevar efectos adversos en el desarrollo mental y físico de los niños expuestos. El riesgo es dosis-dependiente, pero los datos disponibles no permiten establecer una dosis umbral por debajo de la cual no existan riesgos. El periodo gestacional de mayor riesgo para estos efectos es incierto y no se puede excluir la posibilidad de riesgo en cualquier etapa del embarazo. Estudios en niños en edad preescolar con antecedentes de exposición a valproato en el útero muestran que hasta el 30-40% de los niños experimenta retrasos en las etapas iniciales de desarrollo, como por ejemplo hablar y caminar más tarde, capacidades intelectuales disminuidas, aptitudes lingüísticas deficientes (habla y comprensión) y problemas de memoria.

El coeficiente intelectual (CI) medido en niños en edad escolar (6 años de edad) con antecedentes de exposición a valproato en el útero fue un promedio de 7-10 puntos menor que el de niños expuestos a otros antiepilépticos. Aunque no se puede excluir la influencia de otros factores, existe evidencia en los niños expuestos a valproato de que el riesgo de padecer deficiencias intelectuales es independiente del CI de la madre. Los datos son limitados en cuanto a otras posibles consecuencias a largo plazo. Estos niños presentan también un mayor riesgo de padecer trastornos del espectro autista (aproximadamente tres veces más) y autismo infantil (aproximadamente cinco veces más) que la población general de estudio y podrían presentar una mayor tendencia a desarrollar síntomas del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), aunque los datos sobre esto último son más limitados.

#### Teratogenicidad y efectos sobre el desarrollo mental

Si una mujer planea un embarazo: para la indicación de epilepsia, si una mujer planea quedar embarazada, un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia debe reevaluar el tratamiento con valproato y considerar otras posibles alternativas terapéuticas. Se debe hacer todo lo posible para cambiar a un ~~tratamiento alternativo~~ **tratamiento alternativo**.

IF-2019-44218909-APN-DGA#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAE PROF. 12.437  
APODERADO

apropiado antes de la concepción y antes de interrumpir la anticoncepción. Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir asesoramiento adicional sobre los riesgos del valproato sobre el feto para ayudar 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 queda embarazada, debe ser referida inmediatamente a un especialista para considerar otras posibles alternativas terapéuticas. Durante el embarazo, las convulsiones clónicas 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 pediátricos:* la experiencia ha indicado que los niños de menos de dos años están expuestos a un riesgo considerablemente mayor de hepatotoxicidad fatal, especialmente si reúnen las condiciones mencionadas precedentemente (ver Advertencias). Cuando se utilice en estos pacientes, **VALCAS** deberá emplearse con precaución y como agente único. Los beneficios terapéuticos ~~deberán ser evaluados~~

IF-2019-44218909-APN-DGA#ANMAT  
 DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
 CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437  
 APODERADO

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. 200148

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 manía 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 medida por los microsomas del citocromo P450 es una vía metabólica secundaria de relativamente poca importancia en comparación con la glucuronización y la beta-oxidación.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-44218909-APN-DGA#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437

APODERADO

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.

000149

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.

*Clorpromazina:* un estudio que comprendió la administración de 100 a 300 mg/día de clorpromazina a pacientes esquizofrénicos que ya recibían valproato (200 mg dos

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-44218909-APN-DGA#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437

Página 149 de 377 PODERADO

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 glucuroniltransferasas. 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**

*Amitriptilina/Nortriptilina:* la administración de una dosis oral única de 50 mg de amitriptilina 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 amitriptilina y un 34% de disminución en el clearance neto de nortriptilina. En raras ocasiones los informes postmarketing revelaron una mayor concentración de amitriptilina con la coadministración de valproato.

La administración concomitante de valproato y amitriptilina raramente ha sido asociada con toxicidad. Se recomienda controlar los niveles de amitriptilina en pacientes tratados concomitantemente con valproato. En presencia de valproato deberá considerarse una reducción de la dosis de amitriptilina/nortriptilina.

*Carbamazepina/Carmazepina-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.

LABORATORIOS CASASCO S.A.T.C.  
IF-2019-44218909-APN-DQA#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROE 12/487

*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 el 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 síndrome 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 barbitúricos 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 aumentaron un 30% en presencia del valproato. El clearance y el volumen de distribución aparente de la fenitoína libre se disminuyeron un 25%.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-44218909-APN-DGA#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI

CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAE PROF. 12.437

APODERADO

Se han registrado crisis convulsivas en pacientes epilépticos con la combinación de valproato y fenitoína. La dosis de fenitoína deberá ajustarse según requerimientos clínicos. 000152

**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 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 farmacocinéticas 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 esteroideos 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.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-44218909-APN-DGA#ANMAT  
DE ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437  
APODERADO



**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 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 manía aguda<sup>1</sup>

<b>Episodios adversos</b>	<b>Divalproato de sodio (%) (n=89)</b>	<b>Placebo (%) (n=97)</b>
Naúseas	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

<sup>1</sup> 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.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-44218909-APN-DGA#ANMAT  
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437  
APODERADO

*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.

**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<sup>1</sup>

Episodios por Sistema Corporal		Divalproato de sodio % (n=202)	Placebo (%) (n=81)
<i>Sistema gastrointestinal</i>	Náuseas	31	10
	Dispepsia	13	9
	Diarrea	12	7
	Vómitos	11	1
	Dolor abdominal	9	4
	Aumento del apetito	6	4
<i>Sistema Nervioso</i>	Astenia	20	9
	Somnolencia	17	5
	Mareos	12	6
	Temblor	9	0
<i>Otros</i>	Aumento de peso	8	2
	Dorsalgia	8	6
	Alopecia	7	1

<sup>1</sup> 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. LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-44218909-APN-DGA#ANMAT  
 DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
 CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437  
 APODERADO

*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 infirmado 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)
<i>Generales</i>	Cefalea	31	21
	Astenia	27	7
	Fiebre	6	

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-44218909-APN-DGA#ANMAT  
 DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
 CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437  
 APODERADO

<i>Sistema gastrointestinal</i>	Náuseas	48	14
	Vómitos	27	7
	Dolor abdominal	23	6
	Diarrea	13	6
	Anorexia	12	0
	Dispepsia	8	4
	Constipación	5	1
<i>Sistema Nervioso</i>	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
	<i>Sistema respiratorio</i>	Síndrome gripal	12
Infección		12	6
Bronquitis		5	1
Rinitis		5	4
<i>Otros</i>	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 mayor que 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)
<i>Generales</i>	Astenia	21	10
<i>Sistema Digestivo</i>	Náuseas	34	26
	Diarrea	23	19
	Vómitos	23	15
	Dolor abdominal	12	9
	Anorexia	11	4
	Dispepsia	11	10
<i>Sistema Hemolinfático</i>	Trombocitopenia	24	1
	Equimosis	5	4
<i>Metabólico/Nutricional</i>	Aumento de peso	9	4
	Edema periférico	8	3

LABORATORIOS CASABCO S.A.L.C.

IF-2019-44218909-APN-DGA#ANMAT  
 DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
 CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437  
 APGDERADO

00157

<i>Sistema Nervioso</i>	Temblor	57	19
	Somnolencia	30	18
	Mareos	18	13
	Insomnio	15	9
	Nerviosismo	11	7
	Amnesia	7	4
	Nistagmus	7	1
	Depresión	5	4
<i>Sistema Respiratorio</i>	Infección	20	13
	Faringitis	8	2
	Disnea	5	1
<i>Piel y Faneras</i>	Alopecia	24	13
<i>Sentidos Especiales</i>	Ambliopía/Visión borrosa	8	4
		7	1

<sup>1</sup> 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.

**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, neumonía, epistaxis.

*Piel y faneras:* erupción, prurito, piel seca.

**Postmarketing: trastorno de las uñas y lechos ungüales.**

*Sentidos especiales:* perversión 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.**

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF 2019 44218909 APN DGA #ANMAT  
 CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437  
 APODERADO

**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 pueden comunicar los efectos adversos al Laboratorio Casasco S.A.I.C. a través de [farmacovigilancia@casasco.com.ar](mailto: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.

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 otra medicación antiépiléptica. 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 con el uso de valproato. Se han registrado raros casos de coma 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

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-44218909-APN-DGA#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437

Página 158 de 371 APODERADO

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 pseudoatrofia cerebral y demencias 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).

**Experiencia postmarketing: cambios en la textura y color del cabello.**

*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 aplásica, agranulocitosis, hipofibrinogenemia y porfiria intermitente aguda. También se informó 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

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-44218909-APN-DGA#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI

CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437

APODERADO

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.

**Experiencia postmarketing: hiperandrogenismo, hirsutismo y niveles elevados de testosterona**

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:* hiperamonemia (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 hiperglicemia (concentración plasmática elevada de glicina), la que fue asociada con la muerte de un paciente con hiperglicemia 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 síntomas 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 apareciera 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.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-44218909-APN-DGA#ANMAT  
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437  
APODERADO



**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 tmesis 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 de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555.

**Esta especialidad medicinal está libre de gluten.**

**PRESENTACIÓN**

Envases con 20, 30, 50, 60, 90,500 y 1.000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

**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.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD Y DESARROLLO SOCIAL DE LA NACION.

Certificado N° 56.091

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
CO-DIRECTOR GENERAL (DGA) (ADM. N.º 137)  
IF-2019-44218909-APN/DGA#ANMAT  
APODERADO



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-43232219- CASASCO -Prospectos - Certificado N56091.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 35 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.15 13:33:14 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,  
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.15 13:33:17 -03'00'

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**  
**CONSULTE A SU MÉDICO**  
**VALCAS**

**DIVALPROATO DE SODIO 134,55 mg (equivalente a 125 mg de ácido valproico)**

**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)**

*Comprimidos recubiertos*

**Venta Bajo Receta**

Industria Argentina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

**ADVERTENCIA**

VALCAS, valproato puede dañar seriamente al feto cuando se toma durante el embarazo. Si es mujer con capacidad de gestación, debe usar un método eficaz para el control de la natalidad (anticoncepción), sin interrupciones durante todo el tratamiento con VALCAS. Su médico hablará esto con usted pero debe seguir también la advertencia de este prospecto.

Programe una cita urgente con su médico si desea quedarse embarazada o si piensa que está embarazada.

No deje de tomar VALCAS a menos que su médico se lo diga, ya que su enfermedad puede empeorar.

**Fórmulas**

**VALCAS, 125 mg**

Cada comprimido recubierto contiene:

Divalproato de sodio 134,55 mg (equivalente a 125 mg de ácido valproico).

Excipientes: Talco, Hidroxipropilmetilcelulosa, Almidón pregelatinizado, Dióxido de silicio coloidal, Povidona K 30, Bióxido de titanio, Laca aluminica roja, Trietilcitrato.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.  
 DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
 CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437  
 AFODERADO

**VALCAS, 250 mg**

Cada comprimido recubierto contiene:

Divalproato de sodio 269,10 mg (equivalente a 250 mg de ácido valproico).

Excipientes: Talco, Hidroxipropilmetilcelulosa, Almidón pregelatinizado, Dióxido de silicio coloidal, Povidona K 30, Bióxido de titanio, Laca aluminica amarillo ocaso, Trietilcitrate.

**VALCAS, 500 mg**

Cada comprimido recubierto contiene:

Divalproato de sodio 538,20 mg (equivalente a 500 mg de ácido valproico).

Excipientes: Talco, Hidroxipropilmetilcelulosa, Almidón pregelatinizado, Dióxido de silicio coloidal, Povidona K 30, Bióxido de titanio, Laca aluminica roja, Trietilcitrate.

**¿Qué es VALCAS y para qué se usa?**

VALCAS pertenece al grupo de medicamentos denominados antiepilépticos. Está indicado en el tratamiento de diferentes tipos de epilepsia en adultos y niños. Se puede utilizar como monoterapia o como terapia adyuvante asociado a otras interacciones.

VALCAS está indicado para el tratamiento de los episodios de manía del trastorno bipolar.

El episodio de manía se caracteriza por un claro periodo de humor anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable.

VALCAS está indicado para la profilaxis de la migraña.

**Antes de usar VALCAS****No use VALCAS si**

- \* si es alérgico (hipersensible) al principio activo o a cualquiera de los demás componentes de VALCAS, o a cualquier otro medicamento, debe comunicárselo a su médico.
- \* si padece actualmente cualquier enfermedad del hígado o páncreas.
- \* si ha padecido previamente cualquier enfermedad del hígado.
- \* si alguno de sus parientes próximos tiene antecedentes de enfermedad del hígado (hepatitis) grave, principalmente debida a medicamentos.
- \* si tiene historia de algún familiar fallecido por alteración de la función del hígado durante el tratamiento con valproato sódico.
- \* si padece porfiria del hígado (un trastorno metabólico muy raro).

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-44218909-APN-DGA#ANMAT  
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437  
APODEADO

\* Si tiene un problema genético que produce un trastorno mitocondrial (p. ej., síndrome de Alpers-Huttenlocher).

\* Si tiene algún problema metabólico conocido, por ejemplo trastorno del ciclo de la urea.

Trastorno bipolar y migraña:

• Para el trastorno bipolar y migraña, no debe utilizar VALCAS si está embarazada.

• Para el trastorno bipolar y migraña, si es mujer con capacidad de gestación, no debe tomar VALCAS, a menos que use un método eficaz para el control de la natalidad (anticoncepción) durante todo el tratamiento con VALCAS. No deje de tomar VALCAS o su anticonceptivo, hasta que haya hablado esto con su médico. Su médico le aconsejará (ver a continuación en "Embarazo, lactancia y fertilidad - Advertencia importante para las mujeres").

Epilepsia:

• Para epilepsia, no debe utilizar VALCAS si está embarazada, a menos que no funcione ningún otro tratamiento.

• Para epilepsia, si es mujer con capacidad de gestación, no debe tomar VALCAS, a menos que use un método eficaz para el control de la natalidad (anticoncepción) durante todo el tratamiento con VALCAS. No deje de tomar VALCAS o su anticonceptivo, hasta que haya hablado esto con su médico. Su médico le aconsejará (ver en "Embarazo, lactancia y fertilidad - Advertencia importante para las mujeres").

Si cree que puede tener alguno de estos problemas o si tiene alguna duda, consulte a su médico antes de tomar VALCAS.

### ***Tenga especial cuidado con VALCAS***

#### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

\* Si sabe que existe en su familia un problema genético que produce un trastorno mitocondrial.

\* Su médico debe revisar sus pruebas de función hepática antes de que usted inicie el tratamiento y periódicamente durante los 6 primeros meses, especialmente en pacientes de riesgo.

\* Si usted, o su hijo, desarrolla repentinamente una enfermedad, especialmente si ésta aparece en los primeros meses de tratamiento y, en particular, si ésta incluye vómitos repetidos, fatiga extrema, dolor de abdomen, somnolencia, debilidad, pérdida de apetito, dolor en la parte superior del estómago, náuseas, ictericia (coloración amarilla de la piel u ojos), hinchazón de las piernas o empeoramiento de la epilepsia o sensación de malestar generalizado. En este caso, deberá consultar a su médico inmediatamente. En un número muy pequeño de pacientes, VALCAS puede afectar al

LABORATORIOS BASASCO S.A.I.G.

IE-2019-44218909-APN-DGA#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437

hígado o al páncreas. La alteración de la función hepática junto con la alteración del páncreas aumenta el riesgo de desenlace mortal.

- \* Si se administra VALCAS a niños menores de 3 años y en edad escolar tratados simultáneamente con otros fármacos antiepilépticos además de VALCAS, o que padecen otra enfermedad neurológica o metabólica y formas graves de epilepsia.
- \* Si se administra VALCAS a niños menores de 3 años se debe evitar especialmente la administración conjunta con ácido acetilsalicílico (aspirina).
- \* Si padece lupus eritematoso sistémico.
- \* Si se sospecha de padecer cualquier trastorno metabólico, particularmente trastornos hereditarios de déficit de enzimas, como alteraciones del ciclo de la urea, ya que hay mayor riesgo de que se incremente el nivel de amonio en sangre.
- \* Si sufre un deterioro de las funciones del riñón o hipoproteïnemia (disminución de los niveles de proteínas en sangre). En este caso, es posible que su médico desee controlar los niveles de valproato en sangre o bien adaptar la dosis.
- \* Si padece alteraciones de la sangre (coagulación sanguínea o trombocitopenia). Se recomienda la realización de análisis (hemograma completo) antes del inicio del tratamiento o antes de una intervención quirúrgica y en casos de hematomas o hemorragias espontáneas.
- \* Si se produce un aumento de peso al inicio del tratamiento.
- \* Si padece déficit de carnitina palmitoiltransferasa tipo II debido al riesgo de sufrir rabdomiólisis.
- \* Si es mujer en edad fértil (ver sección de Embarazo).
- \* Un número reducido de personas que estuvieron en tratamiento con antiepilépticos como ácido valproico han tenido pensamientos de autolesión o suicidio. Si en cualquier momento tiene estos pensamientos, contacte inmediatamente con su médico.

#### **Toma simultánea de otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta médica, homeopáticos, plantas medicinales y otros productos relacionados con la salud ya que puede ser necesario interrumpir el tratamiento o ajustar la dosis de alguno de ellos.

Algunos medicamentos pueden alterar el efecto de VALCAS o viceversa. Entre estos medicamentos se incluyen:

- Neurolépticos (medicamentos utilizados para tratar trastornos psicológicos).
- Medicamentos utilizados para tratar la depresión.
- Benzodiazepinas (medicamentos utilizados para dormir o para tratar la ansiedad)

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.  
IF-2019-44218909-APN-DGA#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
CO DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437

- Olanzapina y quetiapina (medicamentos utilizados para tratar trastornos psiquiátricos).
- Otros medicamentos utilizados para el tratamiento de la epilepsia, incluyendo fenobarbital, fenitoína, primidona, lamotrigina (el riesgo de aparición de erupción cutánea grave puede aumentar cuando se administran conjuntamente lamotrigina y ácido valproico), carbamazepina, etosuximida, felbamato y topiramato. La administración conjunta de VALCAS con topiramato se ha asociado con encefalopatía y/o hiperamonemia (afección del cerebro y del sistema nervioso que se presenta como una complicación de trastornos hepáticos con o sin aumento de amonio en sangre).
- Zidovudina (medicamento utilizado para tratar infecciones por VIH y SIDA).
- Mefloquina (medicamento utilizado para tratar o prevenir la malaria).
- Salicilatos (aspirina). Ver también "Advertencias y precauciones – Niños menores de 3 años".
- Anticoagulantes (medicamentos utilizados para prevenir la formación de coágulos de sangre).
- Cimetidina (medicamento utilizado para tratar las úlceras de estómago).
- Eritromicina y rifampicina (antibióticos).
- Nimodipina (medicamento utilizado en el tratamiento de la hipertensión, angina de pecho y trastornos de los vasos sanguíneos).
- Rufinamida.
- Acetazolamida.
- Inhibidores de la proteasa, como lopinavir, ritonavir (utilizados para el tratamiento de VIH).
- Colestiramina.
- Propofol (anestésico).

La actividad de éstos y otros medicamentos puede quedar afectada por VALCAS, o bien pueden afectar directamente la actividad de VALCAS. Es posible que necesite diferentes dosis de medicamento o bien puede necesitar tomar medicamentos distintos. Su médico o farmacéutico le aconsejará.

Informe a su médico o enfermera si está utilizando alguno de los medicamentos siguientes: agentes carbapenems (antibióticos usados para el tratamiento de infecciones bacterianas). La combinación de ácido valproico y antibióticos del grupo de los carbapenems debe evitarse porque disminuye el efecto del di valproato sódico.

### ¿Cómo usar VALCAS?

Siga exactamente las instrucciones de administración de VALCAS indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-44218909-APN-DGA#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI

CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAE PROE 12.437  
APODERADO

Recuerde tomar su medicamento.

El tratamiento con VALCAS se debe iniciar y supervisar por un médico especializado en el tratamiento de la epilepsia, del trastorno bipolar o de la migraña.

Su médico le indicará la duración de su tratamiento con VALCAS. No suspenda el tratamiento antes. Asegúrese de realizar las revisiones periódicas con su médico. Esto es muy importante, ya que la dosis que usted está tomando puede necesitar modificaciones a lo largo del tiempo.

VALCAS se prescribe de forma individual y para una situación concreta. Debe seguir estrictamente el tratamiento, nunca pararlo sin consultar a su médico. Las dosis recomendadas en este prospecto son orientativas. Las dosis de VALCAS se establecen de acuerdo con el peso corporal, su situación concreta y el criterio del médico prescriptor.

Procure tomar los comprimidos todos los días a la misma hora.

Las dosis posibles se ajustan siempre de forma individual, estableciéndose en función del peso corporal del paciente. Las dosis de VALCAS para adultos en el tratamiento de la epilepsia es de 10 a 15 mg/kg/día. La dosificación puede ser incrementada en 5 a 10 mg/kg por semana hasta alcanzar la respuesta clínica óptima. La dosis máxima recomendada es de 60 mg/kg/día. Si la dosis total excede los 250 mg se deberá administrar en dosis divididas. Para el tratamiento de la manía la dosis inicial recomendada es de 750 mg diarios en tomas divididas. La dosis máxima recomendada es de 60 mg/kg/día.

Para el tratamiento de la migraña, la dosis inicial recomendada es de 250 mg dos veces al día que podría incrementarse hasta 1 gr por día.

VALCAS es para administración por vía oral. Los comprimidos de VALCAS deben tragarse enteros, sin fraccionarlos, masticarlos ni triturarlos con ayuda de un poco de agua, preferentemente durante el curso de las comidas.

### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

#### **Advertencia importante para las mujeres**

Trastorno bipolar y migraña:

- ✓ Para el trastorno bipolar y migraña, no debe utilizar VALCAS si está embarazada.
- ✓ Para el trastorno bipolar y migraña, si es mujer con capacidad de gestación, no debe tomar VALCAS, a menos que use un método eficaz para el control de la natalidad (anticoncepción) durante todo el tratamiento con VALCAS. No deje de tomar VALCAS o su anticonceptivo, hasta que haya hablado esto con su médico. Su médico le aconsejará.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-44218909-APN DGA#ANMAT  
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437  
APODERADO



## Epilepsia:

- ✓ Para epilepsia, no debe utilizar VALCAS si está embarazada, a menos que no funcione ningún otro tratamiento.
- ✓ Para epilepsia, si es mujer con capacidad de gestación, no debe tomar VALCAS, a menos que use un método eficaz para el control de la natalidad (anticoncepción) durante todo el tratamiento con VALCAS. No deje de tomar VALCAS o su anticonceptivo, hasta que haya hablado esto con su médico. Su médico le aconsejará.

Riesgos del valproato cuando se toma durante el embarazo (independientemente de la enfermedad para la que lo utilice):

Hable con su médico inmediatamente si está planeando tener un bebé o está embarazada. Valproato conlleva un riesgo cuando se toma durante el embarazo. Con la dosis más alta, el riesgo es mayor, pero todas las dosis tienen un riesgo.

Valproato puede causar defectos congénitos graves y puede afectar a la forma en la que el niño se desarrolla y crece. Los defectos congénitos que se han notificado incluyen espina bífida (donde los huesos de la espina dorsal no se desarrollan adecuadamente); malformaciones del cráneo y de la cara, del corazón, del riñón, del aparato urinario, de los órganos sexuales y defectos de las extremidades. Si toma valproato durante el embarazo tiene un riesgo mayor que otras mujeres de tener un niño con defectos congénitos que requiera tratamiento médico. Como valproato ha sido utilizado durante muchos años, se sabe que, de las mujeres que toman valproato, alrededor de 10 bebés de cada 100 tendrán defectos congénitos, en comparación con 2 a 3 bebés de cada 100 nacidos de mujeres que no tienen epilepsia.

Se estima que hasta el 30-40% de los niños en edad preescolar cuyas madres tomaron valproato durante el embarazo pueden tener problemas de desarrollo en la infancia. Los niños afectados pueden hablar y caminar con lentitud, ser intelectualmente menos capacitados que otros niños y tener dificultades del lenguaje y la memoria.

En los niños expuestos a valproato se diagnostican con mayor frecuencia trastornos de espectro autista y existen algunas evidencias de que estos niños podrían desarrollar síntomas de Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH). Antes de recetarle este medicamento, su médico le habrá explicado qué le puede ocurrir a su bebé si usted se queda embarazada mientras toma valproato. Si decide más tarde que quiere tener un bebé, no debe dejar de tomar su medicamento o su método anticonceptivo hasta que lo hable con su médico.

Si es un padre o cuidador de una niña en tratamiento con valproato, debe contactar con su médico cuando su niña en tratamiento con valproato tenga la menarca.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-44218909-APN-DGA#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT PROE 12.437

Página 276 de 371

APODERADO

Consulte a su médico sobre la toma de ácido fólico mientras intenta tener un bebé. El ácido fólico puede disminuir el riesgo general de espina bífida y de abortos tempranos que existen durante todos los embarazos. Sin embargo, es poco probable que reduzca el riesgo de defectos congénitos asociados con el uso de valproato.

**Elija y lea las situaciones que le afectan de las descritas a continuación:**

- ESTOY COMENZANDO EL TRATAMIENTO CON VALCAS.
- ESTOY TOMANDO VALCAS Y NO TENGO INTENCIÓN DE TENER UN BEBÉ.
- ESTOY TOMANDO VALCAS Y TENGO INTENCIÓN DE TENER UN BEBÉ.
- ESTOY EMBARAZADA Y ESTOY TOMANDO VALCAS.

**ESTOY COMENZANDO EL TRATAMIENTO CON VALCAS**

Si esta es la primera vez que le han recetado VALCAS, su médico le habrá explicado los riesgos para el feto si usted se queda embarazada. Si usted tiene capacidad de gestación, necesitará asegurarse de utilizar un método anticonceptivo eficaz sin interrupción durante todo su tratamiento con VALCAS. Consulte a su médico si necesita consejo sobre anticoncepción.

**Mensajes importantes**

- **Se debe excluir el embarazo antes de comenzar el tratamiento con VALCAS, mediante el resultado de una prueba de embarazo, confirmada por su médico.**
- **Debe usar un método para el control de la natalidad eficaz (anticoncepción) durante todo el tratamiento con VALCAS.**
- Debe hablar con su médico sobre los métodos adecuados para el control de la natalidad (anticoncepción). Su médico le dará información sobre cómo prevenir un embarazo y puede derivarla a un especialista para que le aconseje sobre el control de la natalidad.
- Debe realizar consultas regulares (al menos anuales) con un especialista con experiencia en el tratamiento del trastorno bipolar o epilepsia o migraña. Durante esta visita, su médico se asegurará de que conozca y haya entendido todos los riesgos y advertencias relacionados con el uso de valproato durante el embarazo.
- **Informe a su médico si quiere tener un bebé.**
- **Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.**

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-44218909-APN-DGA#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI

CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437  
#PODERADO

**ESTOY TOMANDO VALCAS Y NO TENGO INTENCIÓN DE TENER UN BEBÉ**

Si continúa el tratamiento con VALCAS pero no planea tener un bebé, asegúrese de utilizar un método anticonceptivo eficaz sin interrupción durante todo su tratamiento con VALCAS. Consulte a su médico si necesita consejo sobre anticoncepción.

**Mensajes importantes**

- Debe usar un método para el control de la natalidad eficaz (anticoncepción) durante todo el tratamiento con VALCAS.
- Debe hablar con su médico sobre anticoncepción (control de la natalidad). Su médico le dará información sobre cómo prevenir un embarazo y puede derivarlo a un especialista para que le aconseje sobre el control de la natalidad.
- Debe realizar consultas regulares (al menos anuales) con un especialista con experiencia en el tratamiento del trastorno bipolar o epilepsia o migraña. Durante esta visita, su médico se asegurará de que conozca y haya entendido todos los riesgos y advertencias relacionados con el uso de valproato durante el embarazo.
- Informe a su médico si quiere tener un bebé.
- Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

**ESTOY TOMANDO VALCAS Y TENGO INTENCIÓN DE TENER UN BEBÉ**

Si está planeando tener un bebé, primero programe una cita con su médico. No deje de tomar VALCAS o su método anticonceptivo, hasta que lo hable con su médico. Su médico le aconsejará.

Los bebés nacidos de madres que han estado en tratamiento con valproato tienen riesgos importantes de defectos congénitos y problemas de desarrollo que pueden ser gravemente debilitantes. Su médico le derivará a un especialista con experiencia en el tratamiento del trastorno bipolar o migraña o epilepsia, para que las opciones de tratamiento alternativo se puedan evaluar desde el principio. Su especialista puede realizar varias acciones para que su embarazo se desarrolle de la mejor manera posible y los riesgos para usted y el feto se reduzcan tanto como sea posible.

Su especialista puede decidir que cambie la dosis de VALCAS o que cambie a otro medicamento, o que deje su tratamiento con VALCAS mucho tiempo antes de quedarse embarazada - para asegurarse que su enfermedad está estable.

Consulte a su médico sobre la toma de ácido fólico cuando está intentando tener un bebé. El ácido fólico puede disminuir el riesgo general de espina bífida y de aborto temprano que existe en todos los embarazos. Sin embargo, no es probable que se reduzca el riesgo de defectos congénitos asociados al uso de valproato.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.  
 IF 2019-44218909-APN-DCA#ANMAT  
 DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
 CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437  
 APODERADO

**Mensajes importantes**

- No deje de tomar VALCAS a menos que su médico se lo diga.
- No deje de utilizar sus métodos anticonceptivos (anticoncepción) antes de haber hablado con su médico y trabajar juntos en un plan para asegurarse que su enfermedad está controlada y se reducen los riesgos para su bebé.
- Primero programe una cita con su médico. Durante esta visita su médico se asegurará de que conoce y ha entendido todos los riesgos y advertencias relacionados con el uso de valproato durante el embarazo.
- Su médico intentará que cambie a otro medicamento o que suspenda el tratamiento con VALCAS mucho tiempo antes de quedarse embarazada.
- Programe una cita urgente con su médico si está embarazada o si piensa que puede estar embarazada.

**ESTOY EMBARAZADA Y ESTOY TOMANDO VALCAS**

No deje de tomar VALCAS a menos que su médico se lo diga, ya que su enfermedad puede empeorar. Programe una cita urgente con su médico si está embarazada o si piensa que puede estar embarazada. Su médico le aconsejará.

Los bebés nacidos de madres que han estado en tratamiento con valproato tienen riesgos importantes de defectos congénitos y problemas de desarrollo que pueden ser gravemente debilitantes.

Su médico le derivará a un especialista con experiencia en el tratamiento del trastorno bipolar, migraña o epilepsia, para que pueda evaluar las opciones de un tratamiento alternativo.

En circunstancias excepcionales cuando VALCAS sea la única opción de tratamiento durante el embarazo será estrechamente monitoreada, tanto para el manejo de su enfermedad subyacente como para comprobar cómo se está desarrollando el feto. Usted y su pareja pueden recibir asesoramiento y apoyo en relación al embarazo con exposición a valproato. Consulte a su médico sobre la toma de ácido fólico. El ácido fólico puede disminuir el riesgo general de espina bífida y de aborto temprano que existe en todos los embarazos. Sin embargo, no es probable que se reduzca el riesgo de defectos congénitos asociados al uso de valproato.

**Mensajes importantes**

- Programe una cita urgente con su médico si está embarazada o si piensa que puede estar embarazada.
- No deje de tomar VALCAS a menos que su médico se lo diga.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF 2019-44218909-APN DGA#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437  
APODERADO

- Asegúrese de que la remitan a un especialista con experiencia en el tratamiento de epilepsia, trastorno bipolar o migraña para evaluar la necesidad de opciones de tratamiento alternativas.
- Debe tener asesoramiento sobre los riesgos de VALCAS durante el embarazo, incluyendo teratogenicidad y efectos del desarrollo en niños.
- Asegúrese de que le remiten a un especialista en control prenatal para detectar la posible aparición de malformaciones.

**Lactantes y niños (28 días a 11 años)**

La dosis recomendada para el tratamiento de la epilepsia es de 30 mg/kg de peso corporal.

**Adolescentes ( $\geq 12$  años)**

La dosis recomendada para el tratamiento de la epilepsia es de 20-30 mg/kg de peso corporal.

**Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años):**

La dosis recomendada para el tratamiento de la epilepsia es de 15-20 mg/kg de peso corporal.

**Poblaciones especiales**

- \* Pacientes con insuficiencia hepática: VALCAS no debe administrarse a pacientes con enfermedades graves del hígado.
- \* Pacientes con insuficiencia renal: Es posible que su médico le haya recomendado dosis inferiores a las indicadas en este prospecto. Esto se debe a que las personas que padecen enfermedades renales pueden necesitar disminuir la dosis de VALCAS.

**Lactancia**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

El valproato pasa a la leche materna. Sin embargo, las cantidades de valproato que pasan a leche materna son pequeñas y por lo tanto, el tratamiento con VALCAS durante el período de lactancia no supone, generalmente, riesgo para el lactante y no suele ser necesario dejar la lactancia materna. No obstante, deberá consultar con su médico la conveniencia de mantener o no la lactancia materna, siempre que se tenga en cuenta el perfil de seguridad de VALCAS, especialmente los trastornos de la sangre (ver sección Posibles efectos adversos).

LABORATORIOS GASASCO S.A.I.C.

IF-2019-44218909-APN-DGA#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI

CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437

APODERADO

**Efectos sobre la capacidad de conducción de vehículos**

VALCAS puede producir síntomas tales como somnolencia, mareo o alteraciones en la vista, y disminuir la capacidad de reacción. Estos efectos, así como la propia enfermedad, pueden dificultar su capacidad para conducir vehículos o manejar máquinas. Por lo tanto no conduzca, ni maneje máquinas, ni practique otras actividades que requieran especial atención, hasta que su médico valore su respuesta a este medicamento.

**Toma conjunta de VALCAS con alimentos y bebidas**

No ingerir bebidas alcohólicas.

**Uso apropiado del medicamento VALCAS****Se olvidó de tomar VALCAS**

En caso de olvido de una dosis, espere a la siguiente. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Continúe tomando el tratamiento de acuerdo a las instrucciones de su médico. Si ha olvidado varias dosis contacte inmediatamente con su médico.

**Si interrumpe el tratamiento con VALCAS**

**LA SUSPENSIÓN BRUSCA DEL TRATAMIENTO CON VALCAS SIN INDICACIÓN EXPRESA DE SU MÉDICO PUEDE SER PERJUDICIAL PARA USTED, YA QUE SE PODRÍAN DESENCADENAR EPISODIOS CON CONVULSIONES CON GRAVES CONSECUENCIAS. NO SUSPENDA O ALTERE LA DOSIS DE VALCAS SIN CONSULTAR PREVIAMENTE CON SU MÉDICO.**

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

**A tener en cuenta mientras toma VALCAS****Efectos indeseables (adversos)**

Al igual que todos los medicamentos, VALCAS puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Éstos raramente son graves y, en la mayoría de los casos, son reversibles. Usted puede requerir tratamiento médico si aparece alguno de estos efectos adversos.

Los efectos adversos muy frecuentes que pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes son:

- *Trastornos del sistema nervioso: temblor.*

LABORATORIOS CASASCO S.A. I.G.

IF-2019-44218909-APN-DGA#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437

Página 281 de 371 APODERADO

- *Trastornos gastrointestinales*: náuseas.

Los efectos adversos frecuentes que pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes son:

- *Trastornos de la sangre*: anemia y reducción del número de plaquetas (trombocitopenia).
- *Trastornos del sistema nervioso*: realización de movimientos involuntarios (trastornos extrapiramidales), estupor, somnolencia, convulsiones, fallo de memoria, dolor de cabeza, movimientos rápidos e involuntarios de los ojos (nistagmo). En casos aislados o asociados a un aumento de las crisis convulsivas durante el tratamiento, se han descrito casos de confusión que disminuyen tras la suspensión del tratamiento y la reducción de la dosis.
- *Trastornos del oído*: sordera.
- *Trastornos gastrointestinales*: vómitos, problemas en las encías (principalmente hipertrofia), inflamación e hinchazón en la boca, úlceras y sensación de quemazón en la boca (estomatitis), dolor en la parte superior del abdomen y diarrea, aparecen frecuentemente en algunos pacientes al comienzo del tratamiento y desaparecen normalmente a los pocos días sin interrumpir el tratamiento.
- *Trastornos de la piel y tejido subcutáneo*: alteración de la uña y la piel debajo de la uña, hipersensibilidad, pérdida de cabello (transitorio y/o relacionado con la dosis).
- *Trastornos del metabolismo y la nutrición*: disminución del sodio en sangre (hiponatremia), aumento de peso.
- *Trastornos vasculares*: hemorragia.
- *Trastornos hepato biliares*: lesión hepática.
- *Trastornos del aparato reproductor*: menstruación dolorosa (dismenorrea).
- *Trastornos psiquiátricos*: estado de confusión, alucinaciones, agresividad\*, agitación\*, trastornos de la atención\* (\* observados sobre todo en niños).

Los efectos adversos poco frecuentes que pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes son:

- *Trastornos de la sangre*: escasez de los componentes de la sangre (pancitopenia) y disminución del número de glóbulos blancos en sangre (leucopenia).
- *Trastornos del sistema nervioso*: coma, encefalopatía, letargo, trastorno caracterizado por temblor, dificultad en la marcha, el movimiento y la coordinación (parkinsonismo reversible), incoordinación de movimientos (ataxia), entumecimiento y hormigueo (parestesia).
- *Trastornos respiratorios*: acumulación de líquido entre las capas de tejido que recubren los pulmones y la cavidad torácica (derrame pleural).

LABORATORIOS CASASCO S.A.L.C.

IF-2019-44218909-APN-DGA#ANMAT  
 DR. ALEJANDRO DANIEL SANFARELLI  
 CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437  
 APODERADO

- *Trastornos renales y urinarios*: insuficiencia renal.
- *Trastornos gastrointestinales*: pancreatitis que puede llegar a ser fatal.
- *Trastornos de la piel y tejido subcutáneo*: inflamación de pies, manos, garganta, labios y vías respiratorias (angioedema) y erupción, crecimiento y textura anormal del pelo y cambios en el color del pelo.
- *Trastornos musculoesqueléticos*: se han notificado alteraciones en los huesos, incluyendo osteopenia y osteoporosis (descalcificación de los huesos) y fracturas. consulte a su médico o farmacéutico si usted está en tratamiento prolongado con antiepilépticos, tiene antecedentes de osteoporosis o toma esteroides.
- *Trastornos endocrinos*: síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética, (retención de líquidos y disminución de ciertos niveles de electrolitos en la sangre), hiperandrogenismo (aumento de pelo, virilización, acné, alopecia de patrón masculino y/o aumento de andrógenos).
- *Trastornos vasculares*: inflamación de los vasos sanguíneos (vasculitis).
- *Trastornos generales*: bajada de la temperatura corporal, hinchazón de tobillos, pies y piernas por acumulación de líquidos (edema periférico no grave).
- *Trastornos del aparato reproductor*: falta de menstruación (amenorrea).

Los efectos adversos raros que pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes son:

- *Trastornos de la sangre*: insuficiencia de la médula ósea incluyendo aplasia pura de células rojas (parada o disminución de la producción de células sanguíneas rojas. Esto causa una anemia grave, entre cuyos síntomas se incluye cansancio inusual y falta de energía), agranulocitosis (disminución del número de glóbulos blancos), disminución del número de glóbulos rojos con un tamaño mayor de lo normal (anemia macrocítica, macrocitos).
- *Exploraciones complementarias*: disminución de los factores de coagulación, déficit de biotina/biotinidasa.
- *Trastornos del sistema nervioso*: empeoramiento de la función mental provocando confusión y cambios en el intelecto o razonamiento (demencia reversible), trastorno del conocimiento.
- *Trastornos del riñón*: orinar involuntariamente (enuresis), nefritis tubulointersticial, eliminación excesiva de ciertos compuestos a través de la orina (síndrome de Fanconi) dando lugar a deshidratación por orinar con mayor frecuencia.
- *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*: lesiones en la piel con manchas rojas, ampollas e incluso descamación que pueden llegar a ser graves (Síndrome de Steven-Johnson), Síndrome DRESS (lesión cutánea grave caracterizada por erupción

LABORATORIO CASASCO S.A. I.C.

IF-2019-44218909-APN-DGSA#ANMAT  
 DR. ALESSANDRO DI GIACOMINI  
 CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437  
 APODERADO



generalizada, fiebre, inflamación de los ganglios linfáticos, alteraciones de la sangre y afección de órganos internos).

- *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*: lupus eritematoso sistémico, rabdomiólisis (dolor y debilidad muscular).
- *Trastornos endocrinos*: hipotiroidismo.
- *Trastornos del metabolismo y la nutrición*: obesidad y aumento del amonio en sangre (hiperamoniemia).
- *neoplasias*: síndrome mielodisplásico (enfermedad en la que la médula ósea no funciona con normalidad).
- *trastornos del aparato reproductor*: infertilidad masculina, ovarios poliquísticos.
- *trastornos psiquiátricos*: comportamiento anormal\*, hiperactividad psicomotora\*, trastornos del aprendizaje\* (\* observados sobre todo en niños).

**Otros efectos adversos de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) son:**

- *Trastornos congénitos, familiares y genéticos*: trastornos del espectro autista, malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo.
- *Exploraciones complementarias*: pueden aparecer falsos positivos en la prueba de eliminación de cetonas en orina en pacientes diabéticos.

Informe a su médico inmediatamente si aparece cualquiera de las siguientes reacciones adversas graves, ya que es posible que usted necesite atención médica urgente:

- Comportamiento extraño asociado o no a una mayor frecuencia o gravedad de los ataques convulsivos, pérdida de energía, particularmente si está tomando fenobarbital o topiramato (medicamentos utilizados para el tratamiento de las convulsiones) al mismo tiempo o si la dosis de VALCAS se ha aumentado repentinamente.
- Vómitos repetidos, fatiga extrema, dolor de abdomen, somnolencia, debilidad, pérdida de apetito, dolor intenso en la parte superior del estómago, náuseas, ictericia (coloración amarilla de la piel u ojos), hinchazón de las piernas o empeoramiento de la epilepsia o sensación de malestar generalizado.
- Problemas de coagulación de la sangre.
- Aparición espontánea de morados o sangrado.
- Descamación de la piel.
- Descenso grave de los glóbulos blancos de la sangre o insuficiencia de la médula ósea, que se manifiesta a veces con fiebre y dificultad respiratoria.

LABORATORIOS CASASCO S.A.LC.

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
IF-2019-4218909-APN-DGA#ANMAT  
C6-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437  
APODERADO

- Síndrome que implica erupción medicamentosa, fiebre, aumento de tamaño de los nódulos linfáticos y posible fallo de otros órganos.
- Hipotiroidismo.
- Lupus eritematoso.
- Trastorno extrapiramidal.
- Dificultad para respirar y dolor debido a la inflamación de las membranas que recubren los pulmones (derrame pleural).
- Dolor muscular y debilidad muscular (rabdomiólisis).
- Enfermedad del riñón.
- Confusión que puede estar causada por una disminución en los niveles de sodio de la sangre.
- Inflamación de origen alérgico con presencia de ronchas dolorosas que causan picor (frecuentemente alrededor de los labios, la garganta y en alguna ocasiones en manos y pies).

#### ¿Cómo conservar VALCAS?

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

#### Presentación

Envases con 20, 30, 50, 60, 500 y 1.000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

**Esta especialidad medicinal está libre de gluten.**

#### ***Si Ud. toma dosis mayores de VALCAS de las que debiera***

Una sobredosis de VALCAS puede ser peligrosa. Entre los síntomas por intoxicación destacan confusión, sedación o incluso coma con hipotonía, debilidad muscular y falta de reflejos. Por ello acuda al centro hospitalario más cercano donde se le tratarán los síntomas y se le realizará una monitorización cardio-respiratoria. En algunos casos también se ha observado hipotensión, miosis, alteraciones cardiovasculares y respiratorias, colapso circulatorio/shock, acidosis metabólica, hipocalcemia e hipernatremia. Se han dado casos de muerte tras sobredosis masiva; no obstante, lo habitual es un desenlace favorable.

No obstante, los síntomas pueden ser variables y se han notificado convulsiones en presencia de niveles plasmáticos muy elevados. Se han notificado casos de hipertensión intracraneal asociada a edema cerebral.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-44218909-ABN-DGA#ANMAT  
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTIARELLI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437  
APCGERA00

La presencia de sodio en las presentaciones con valproato puede dar lugar a hipernatremia cuando existe una sobredosis.

Se recomienda llevar el envase y el prospecto del medicamento al profesional sanitario.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555

**“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.**

**No lo recomiende a otras personas”.**

#### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte inmediatamente a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicar los efectos adversos al Laboratorio Casasco S.A.I.C. a través de [farmacovigilancia@casasco.com.ar](mailto: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.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD Y  
DESARROLLO SOCIAL DE LA NACION.

Certificado N °56.091

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437  
APODERADO



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-43232219- CASASCO - Inf pacientes - Certificado N56091.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.15 13:44:42 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.15 13:44:44 -03'00'