



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N°
9728

BUENOS AIRES,
17 NOV. 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-10381-15-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada DEPAKENE / ACIDO VALPROICO, Forma farmacéutica y concentración: JARABE, ACIDO VALPROICO 5 g/100 ml - CAPSULAS, ACIDO VALPROICO 250 mg; aprobada por Certificado N° 35.746.

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.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° 9728

(t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que a fojas 300 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92, 1886/14 y 1368/15.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 75 a 140, desglosando de fojas 75 a 96, para la Especialidad Medicinal denominada DEPAKENE / ACIDO VALPROICO, Forma farmacéutica y concentración: JARABE, ACIDO VALPROICO 5 g/100 ml - CAPSULAS, ACIDO VALPROICO 250 mg; propiedad de la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 35.746 consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° 9728

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-010381-15-1

DISPOSICIÓN N°

9728

Jfs


Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



17 NOV. 2015

DEPAKENE**ACIDO VALPROICO**

Cápsulas y jarabe - Venta bajo receta - Industria Argentina

COMPOSICION

Depakene cápsulas - Lista N° 5681 - Cada cápsula contiene: Ácido Valproico 250 mg; aceite de maíz, 205,00 mg; glicerina, 72,00 mg; metilparabeno, 0,583 mg; Amarillo ocazo FD & C N° 6; 0,429 mg; dióxido de titanio, 3,282 mg; gelatina, 157,00 mg; propilparabeno, 0,146 mg; etilvainillina, 0,365 mg.

Depakene jarabe - Lista N° 5682 - Cada 100 ml contiene: Ácido Valproico 5 g; metilparabeno, 0,100 g; propilparabeno, 0,020 g; azúcar, 60,000 g; vainillina, 0,010 g; amaranto, 0,004 g; sabor artificial a cerezas, 0,030 g; glicerina, 15,000 g; sorbitol, 15,000 g; agua destilada c.s.p.

ACCION TERAPEUTICA

Anticonvulsivante.

INDICACIONES

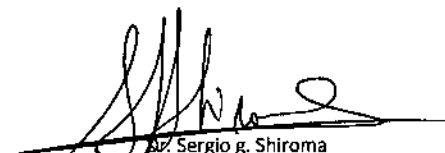
El Ácido Valproico está indicado como tratamiento único y combinado en pacientes con crisis parciales complejas que ocurran aisladas o asociadas con otro tipo de crisis. El Ácido Valproico está indicado como tratamiento único o combinado en el tratamiento de las crisis de ausencia simples y complejas, 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. Ver Advertencias para consideraciones referentes a casos fatales de disfunción hepática.

FARMACOLOGIA CLINICA

Mecanismo de Acción y Farmacodinamia: El Ácido Valproico se disocia en ión Valproato en el tracto intestinal. El mecanismo por el cual el Ácido Valproico ejerce sus efectos antiepilépticos no ha sido establecido. Se ha sugerido que su actividad está relacionada a niveles cerebrales aumentados de Ácido gama aminobutírico (GABA).

Farmacocinética

Absorción/Biodisponibilidad: Dosis orales equivalentes de productos conteniendo Divalproato de sodio (Valcote) y cápsulas conteniendo Ácido Valproico (Depakene) administran sistémicamente 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 ejemplo en ayunas o posprandial) y el método de administración (por ejemplo sea que el contenido de la cápsula se espolvoree sobre la comida o se ingiera íntacta), 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 la T_{max} y C_{max} entre los diferentes fármacos que contienen Valproato. Por ejemplo, en estudios de dosis única, el efecto de la alimentación influyó más sobre el índice de absorción del comprimido (aumento en la T_{max} de 4 a 8 horas) que sobre el de las cápsulas Sprinkle (aumento en la T_{max} de 3.3 a 4.8 horas). 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 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



Sergio G. Shiroma
Co-Director Técnico & Apoderado
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 Piso 12 C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As., Argentina

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366



Abbott
A Promise for Life



9728

Pág. 2 de 22

SOLID1000324521 v5.0 Rev. Julio 2015



formulaciones de Valproato no son importantes desde el punto de vista clínico. 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 ejemplo Aspirina). Por el contrario, el Valproato puede desplazar a ciertas drogas que se unen a las proteínas (por ejemplo 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 menor grado debido a la saturación de los sitios de unión a las proteínas plasmáticas. La cinética de la droga no unida es lineal.

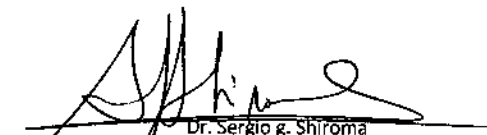
Eliminación: El clearance plasmático medio y volumen de distribución del Valproato total son de 0.56 l/h/1.73 m² y de 11 litros/1.73 m², respectivamente. El clearance plasmático medio y el volumen de distribución del Valproato libre son de 4.6 l/h/1.73 m² y de 92 l/1.73 m². La vida media terminal promedio del Valproato como monoterapia osciló entre 9 y 16 horas después de la administración oral de 250 mg a 1 g. Los estimados citados se aplican principalmente a pacientes que no reciben drogas que afectan los sistemas enzimáticos del metabolismo hepático. Por ejemplo, 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 ejemplo 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 ha 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).


Dr. Sergio G. Shirón
Co-Director Técnico & Apoderado
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 Piso 12 C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As., Argentina

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com
Tel.: 54 11 42294245
Fax: 54 11 4229 4366





Sexo: No existen diferencias en el clearance de la fracción libre, ajustado según el área de superficie corporal, entre hombres y mujeres ($4.8 \pm 0,7$ y $4,7 \pm 0,07$ l/h por 1.73 m^2 , respectivamente).

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.

Nefropatías: 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.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

General: Las cápsulas de Depakene se administran por vía oral y deben ingerirse enteras, sin masticar para evitar la irritación de la boca y la garganta. El Ácido Valproico 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 del Ácido Valproico 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 o más años.

Monoterapia (terapia inicial): El Ácido Valproico 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 éstos 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

Dr. Sergio G. Shiroma
Co-Director Técnico & Apoderado
Abbott Laboratories Argentina S.A.



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 pueden ser reducidas habitualmente en aproximadamente el 25% cada 2 semanas. Esta reducción puede iniciarse junto con el comienzo del tratamiento con Ácido Valproico, 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 monitoreados durante este período debido a la frecuencia aumentada de convulsiones.

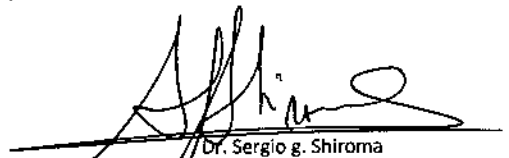
Tratamiento adyuvante: El Divalproato de sodio puede ser agregado al régimen del paciente a una dosis de 10 a 15 mg/kg/día. La dosificación puede ser aumentada de 5 a 10 mg/kg/semana hasta alcanzar una respuesta clínica óptima. Habitualmente esta respuesta es alcanzada a dosis diarias por debajo de 60 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 éstas 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 oscilará 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 del Ácido Valproico 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).

Guía para la dosis inicial de Ácido Valproico (15 mg/kg/día)				
Peso (kg)	Dosis diaria total (mg)	Cantidad de cápsulas de 250 mg o cucharaditas de las de té de jarabe		
		Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3
10-24.9	250	0	0	1
25-39.9	500	1	0	1
40-59.9	750	1	1	1
60-74.9	1000	1	1	2*
75-89.9	1250	2*	1	2*

* Una cápsula con capa entérica de 500 mg pueden ser sustituidas por dos cápsulas de 250 mg

En niñas, mujeres adolescentes, mujeres embarazadas y con potencial de procrear, Valcote deberá ser iniciado y supervisado por un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia. El tratamiento sólo debe iniciarse si otros tratamientos no son efectivos o no son tolerados y el beneficio y el riesgo debe ser reconsiderado cuidadosamente en las revisiones regulares de tratamiento. Valcote debe ser prescripto preferentemente como monoterapia y en la dosis efectiva más baja, si es posible como una formulación de liberación prolongada para evitar picos de concentraciones plasmáticas altas. La dosis diaria debe dividirse en al menos dos dosis únicas.


 Dr. Sergio g. Shiroma
 Co-Director Técnico & Apoderado
 Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.
 Ing. E. Butty 240 Piso 12 C1001AFB
 Ciudad Autónoma de Buenos Aires
 Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
 B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As., Argentina

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com
 Tel.: 54 11 42294245
 Fax: 54 11 4229 4366



Handwritten mark



Recomendaciones Posológicas Generales

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 ≥ 110 mcg/ml en mujeres o ≥ 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 GI podrán beneficiarse con la administración de la medicación con las comidas o aumentando la dosis lentamente a partir de un nivel inicial bajo.

CONTRAINDICACIONES

Depakene no será administrado a pacientes con enfermedad o disfunción hepática significativa. Depakene está contraindicado en pacientes con conocidos trastornos del ciclo de la urea (Ver Advertencias).

El divalproato de sodio está contraindicado en pacientes que tienen enfermedades mitocondriales causadas por mutaciones en el ADN de la polimerasa gamma (POLG; por ejemplo, Síndrome de Alpers - Hutterlocher) y en niños menores de dos años de edad en los que se sospecha que tienen un trastorno relacionado con la POLG. (Ver ADVERTENCIAS - Hepatotoxicidad).

El Ácido Valproico está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad a la droga.

El Acido Valproico está contraindicado en paciente con porfiria.

El Acido Valproico está contraindicado en la profilaxis de ataques de migraña en el embarazo y en las mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con valproato. Debe descartarse el embarazo antes de comenzar el tratamiento con valproato.

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 Depakene a pacientes con antecedentes de hepatopatía. Los pacientes que reciben politerapia anticonvulsivante, los niños, aquéllos con

Dr. Sergio G. Shiroma
Co-Director Técnico & Apoderado
Abbott Laboratories Argentina S.A.



trastornos metabólicos congénitos, aquéllos con severos trastornos convulsivos acompañados de retardo mental y aquéllos con enfermedad cerebral orgánica pueden constituir un grupo de particular riesgo. La experiencia indica que los niños menores de dos años están a un riesgo considerablemente mayor de hepatotoxicidad fatal, especialmente si reúnen las condiciones mencionadas precedentemente. En estos pacientes, Depakene deberá administrarse con extrema cautela y como agente único. Los beneficios terapéuticos deberán ser evaluados frente a los riesgos. La experiencia ha demostrado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal en pacientes mayores decrece considerablemente con la edad. 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.

El Acido Valproico está contraindicado en pacientes que tienen enfermedades mitocondriales causadas por mutaciones en el ADN de la polimerasa gamma (POLG; por ejemplo, Síndrome de Alpers - Huttenlocher) y en niños menores de dos años de edad en los que se sospecha que tienen un trastorno relacionado con la POLG (ver Contraindicaciones).

Han sido reportado casos de Insuficiencia hepática aguda y muertes relacionadas con trastornos hepáticos inducidas por Valproato en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados por mutaciones en el gen mitocondrial de la ADN polimerasa gamma (POLG) (por ejemplo, Síndrome de Alpers - Huttenlocher) en una tasa mayor que aquellos sin estos síndromes.

Deben sospecharse trastornos relacionados a la POLG en pacientes con historia familiar o síntomas sugestivos de trastornos relacionados a la POLG, incluyendo pero no limitándose a encefalopatía inexplicable, epilepsia refractaria (focal, mioclónica), presentación de status epilepticus, retrasos en el desarrollo, retraso psicomotor, neuropatía axonal sensitivomotora, ataxia miopática cerebelosa, oftalmoplejía, o migraña complicada con aura occipital. Las pruebas de mutación de la POLG deben ser realizadas de acuerdo con la práctica clínica habitual para la evaluación diagnóstica de dichos trastornos.

En pacientes de más de dos años de edad en los que se tiene sospechas de tener una enfermedad mitocondrial hereditaria, el Acido Valproico debe ser usado únicamente luego de que otros anticonvulsivantes fallaron. Este grupo de mayor edad debe ser monitoreado de forma cercana durante el tratamiento con Acido Valproico por el desarrollo de daño hepático agudo con evaluaciones clínicas regulares y pruebas de monitoreo de la función hepática.

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

Sr. Sergio g. Shiroma
Co-Director Técnico & Apoderado
Abbott Laboratories Argentina S.A.



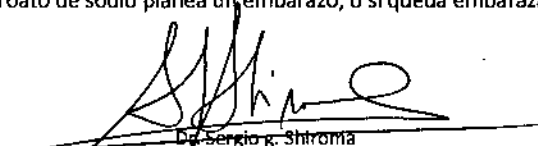
mayor efecto terapéutico con dosis más elevadas frente a la posibilidad de una mayor incidencia de efectos adversos.

Trastornos del ciclo de la urea: Se han informado casos de encefalopatía hiperamoniémica, algunas veces fatales, luego de la iniciación 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 de la iniciación 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).

Conducta e ideas suicidas: Se ha reportado un incremento del riesgo de conducta o pensamientos de suicidio en pacientes tratados con antiepilépticos para cualquiera de las indicaciones. Este mayor riesgo de conducta o pensamientos suicidas con los antiepilépticos se observó ya en la primera semana después de iniciado el tratamiento y continuó durante el período de tratamiento evaluado. El riesgo relativo de conducta o pensamientos suicidas fue más elevado en los estudios clínicos en epilepsia que en los estudios clínicos en trastornos psiquiátricos u otros trastornos, pero las diferencias en el riesgo absoluto fueron similares en las indicaciones para epilepsia y psiquiátricas. Los pacientes tratados con antiepilépticos para alguna de las indicaciones deben ser monitoreados por posible aparición o agravamiento de la depresión, conducta o pensamientos suicidas y/o cambios inusuales en el estado de ánimo o comportamiento. El médico que esté considerando recetar Divalproato de Sodio u otro antiepiléptico deberá evaluar el riesgo de conducta o pensamientos suicidas frente al riesgo de la enfermedad sin tratar. La epilepsia y muchos otros trastornos para los cuales se recetan antiepilépticos se encuentran de por sí asociados con morbilidad y mayor riesgo de conducta y pensamientos suicidas. En caso de aparición de conductas y pensamientos suicidas durante el tratamiento, el médico deberá considerar si la aparición de estos síntomas en un determinado paciente puede estar relacionada con la enfermedad que está siendo tratada. Se deberá informar a los pacientes, cuidadores y familiares que los antiepilépticos aumentan el riesgo de conducta y pensamientos suicidas y advertirles de la necesidad de estar alertas ante la aparición o agravamiento de los signos y síntomas de depresión, cambios inusuales en el estado de ánimo o comportamiento, o la aparición de conducta o pensamientos suicidas o daño hacia ellos mismos. Los comportamientos que generen preocupación deben ser informados inmediatamente al médico.

Interacciones con antibióticos carbapenémicos: Los antibióticos carbapenémicos (Ertapenem, Imipenem, Meropenem) pueden reducir las concentraciones séricas del Ácido Valproico a niveles subterapéuticos, y en consecuencia producir pérdida del control de las convulsiones. Se recomienda controlar frecuentemente las concentraciones séricas de Ácido Valproico después del inicio del tratamiento con Carbapenem. Deberá considerarse un tratamiento antibacteriano o anticonvulsivante alternativo si las concentraciones séricas de Ácido Valproico descienden significativamente o se deteriora el control de las convulsiones (ver Interacciones Medicamentosas).

Niñas/Mujeres adolescentes/Mujeres en edad fértil/Embarazo: El Divalproato de Sodio no debe utilizarse en niñas, mujeres adolescentes, mujeres en edad fértil y embarazadas a menos que los posibles tratamientos alternativos sean ineficaces o no se toleren debido a su alto potencial teratogénico y riesgo de trastornos en el desarrollo en los bebés expuestos al valproato durante la gestación. El beneficio y el riesgo se deben considerar cuidadosamente en revisiones periódicas del tratamiento, durante la pubertad y con urgencia cuando una mujer con capacidad de procrear tratada con Divalproato de sodio planea un embarazo, o si queda embarazada.


D. Sergio G. Shtronia
Co-Director Técnico & Apoderado
Abbott Laboratories Argentina S.A.



Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y ser informadas de los riesgos asociados con el uso de Divalproato de sodio durante el embarazo.

La terapia con valproato no debe suspenderse sin una nueva evaluación de los beneficios y riesgos del tratamiento con valproato para el paciente por un médico con experiencia en el manejo de la epilepsia.

Riesgo en el neonato: Las mujeres embarazadas que reciben Valproato pueden desarrollar anomalías de la coagulación, incluyendo trombocitopenia, hipofibrinogenemia, y/o descenso de otros factores de la coagulación, que pueden resultar en complicaciones hemorrágicas en el neonato, incluyendo muerte (Ver Precauciones – generales, y Advertencias – trombocitopenia). 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.

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.

Casos de hipotiroidismo han sido reportados en neonatos cuyas madres habían tomado valproato durante el embarazo.

Se ha informado de hipoglucemia en neonatos cuyas madres tomaron valproato durante el embarazo.

El síndrome de abstinencia (en particular, agitación, irritabilidad, hiperexcitabilidad, nerviosismo, hiperquinesia, trastornos en la tonicidad, temblores, convulsiones y trastornos en la alimentación) puede ocurrir en los recién nacidos cuyas madres han tomado valproato durante el último trimestre del 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. En los casos en los que la severidad y la frecuencia del trastorno convulsivo fueran tales que el retiro de la medicación no ofreciera ningún riesgo serio para la paciente, se podrá considerar la interrupción del fármaco antes y durante el embarazo. Sin embargo, aún hasta un ataque convulsivo leve puede presentar cierto riesgo para el embrión o feto en desarrollo. Como parte de los cuidados prenatales de rutina, se deberá realizar estudios para detectar defectos del tubo neural u otras anomalías en mujeres en edad fértil que reciban Valproato empleando procedimientos universalmente aceptados y de uso corriente. La exposición en el útero al Valproato ha sido asociado con atrofia cerebral con diferentes grados y/o manifestaciones de compromiso neurológico, incluyendo retrasos en el desarrollo y deterioro psicomotor (Ver Reacciones Adversas, Precauciones, y Advertencias).

PRECAUCIONES

Disfunción hepática: Ver Contraindicaciones y Advertencias.

Pancreatitis: Ver Advertencias.

Generales: Dado que se han comunicado casos de trombocitopenia (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 Depakene, se recomienda controlar el recuento de plaquetas y los parámetros de coagulación antes de ser sometidos a procedimientos quirúrgicos. En un estudio clínico con Divalproato de sodio empleado como monoterapia en pacientes epilépticos, 34/126 pacientes (27%) que recibían un promedio de aproximadamente 50 mg/kg/día, presentaron por lo menos un valor plaquetario $\leq 75 \times 10^9$ /litro. Se les 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

Dr. Sergio g. Shiroma
Co-Director Técnico & Apoderado
Abbott Laboratories Argentina S.A.



terapéutica. En este estudio, la probabilidad de trombocitopenia pareció aumentar significativamente con concentraciones totales de Valproato ≥ 110 mg/ml (mujeres) o ≥ 135 mg/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 el Valproato 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. 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.

Pacientes con deficiencia subyacente de carnitina palmitotransferasa (CPT) Tipo II deben ser advertidos del mayor riesgo de rabdomiólisis cuando toman valproato.

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. Asimismo, deberá considerarse la hiperamoniemia en pacientes con hipotermia (ver Precauciones – Hipotermia). 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 asociado a hiperamoniemia con o sin encefalopatía en pacientes quienes habían tolerado ambas drogas por separado. Los síntomas clínicos de encefalopatía hiperamoniémica a menudo incluyen alteraciones del nivel de conciencia y/o función cognitiva con letargia y vómitos. La hipotermia también puede ser una manifestación de la hiperamoniemia (ver Precauciones – Hipotermia). En la mayoría de los casos, los signos y síntomas desaparecen con la discontinuación de cualquiera de ambas drogas. Este evento adverso no es debido a una interacción farmacocinética. No se sabe si la monoterapia con Topiramato está asociada con hiperamoniemia. Los pacientes con trastornos congénitos del metabolismo, o una actividad reducida de las mitocondrias hepáticas pueden presentar riesgo aumentado de hiperamoniemia, con o sin encefalopatía. Aunque no ha sido estudiado, una interacción del Topiramato y del Ácido Valproico puede exacerbar defectos existentes o deficiencias enmascaradas en personas susceptibles (Ver Contraindicaciones y Advertencias- Trastornos del ciclo de la urea y Precauciones- Hiperamoniemia).

Hipotermia: Se ha comunicado hipotermia, definida como el descenso no intencional de la temperatura corporal por debajo de 35°C, asociada con el tratamiento con Valproato junto con y en ausencia de hiperamoniemia. Esta reacción adversa también puede producirse en pacientes que reciben tratamiento concomitante de Topiramato con Valproato luego de iniciado el tratamiento con Topiramato o al aumentar la dosis diaria de Topiramato (ver Interacciones Medicamentosas – Topiramato). Deberá considerarse la suspensión del tratamiento con Valproato en pacientes que desarrollen hipotermia, que puede manifestarse en una variedad de anomalías clínicas tales como letargia,

Dr. Sergio Shiroma
Co-Director Técnico & Apoderado
Abbott Laboratories Argentina S.A.



confusión, coma y alteraciones significativas en otros sistemas orgánicos importantes tales como el sistema cardiovascular y respiratorio. El tratamiento y la evaluación clínica deben incluir análisis de los niveles de amoníaco en sangre.

Atrofia cerebral: Han habido reportes de postmarketing de atrofia cerebral y cerebelosa reversible e irreversible, asociada temporalmente con el uso de valproato. En algunos casos los pacientes se recuperaron con secuelas permanentes (ver reacciones adversas). Las funciones motoras y cognitivas de pacientes con valproato debe ser monitoreadas rutinariamente y la droga debe ser discontinuada ante la presencia de sospecha o signos aparentes de atrofia cerebral. Reportes de atrofia cerebral con varias formas de problemas neurológicos incluyendo retrasos en el desarrollo y deterioro psicomotor han sido reportado en niños que fueron expuestos en el útero al valproato (ver Precauciones, y Advertencias – uso en el embarazo).

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 (mediana de tiempo hasta la detección 21 días; rango 1 a 40). Aunque escasos, muchos de estos casos necesitaron hospitalización y, al menos, un deceso ha sido reportado. 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.

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 Categoría D: Ver Precauciones, y Advertencias – uso en el embarazo.

Lactancia: El Valproato se excreta en la leche materna. Se han informado concentraciones del 1 al 10% de las concentraciones séricas en la leche materna. Se desconoce su efecto sobre el lactante. Se deberá considerar la discontinuación de la lactancia cuando se administre Divalproato Sódico a mujeres durante este periodo.

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, Depakene deberá emplearse con precaución y como agente único. Los beneficios terapéuticos deberán ser evaluados frente a los riesgos. La experiencia en epilepsia ha demostrado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal en pacientes de más de dos años decrece considerablemente a medida que aumenta la edad. Los niños pequeños, especialmente aquéllos 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

Dr. Sergio g. Shiroma
Co-Director Técnico & Apoderado
Abbott Laboratories Argentina S.A.



Ácido Valproico en los niños deberá incluir la consideración de factores que afectan el metabolismo hepático y la unión proteica.

Pacientes geriátricos: 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).

Cápsulas blandas de 250 mg: Este producto medicinal contiene Propilhidroxibenzoato y Metilhidroxibenzoato. Éstos pueden generar reacciones alérgicas (posiblemente retrasadas).

Jarabe 50 mg/ml: Este producto medicinal contiene 3 gramos de sacarosa cada 5 ml. Esto debe ser tenido en cuenta en pacientes con diabetes mellitus. Pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este producto. Puede ser perjudicial para los dientes. Este producto medicinal contiene Propilhidroxibenzoato y Metilhidroxibenzoato. Éstos pueden generar reacciones alérgicas (posiblemente retrasadas). Este producto medicinal contiene solución de Sorbitol: Pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa no deben tomar este producto. Este producto medicinal contiene amaranto. Esto puede causar reacciones alérgicas.

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 (por ejemplo Ritonavir), pueden aumentar el clearance del Valproato. Por ejemplo, la Fenitoina, 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 las isozimas del citocromo P450, por ejemplo, los antidepresivos, ejercen poco efecto sobre el clearance del Valproato debido a que la oxidación mediada por los microsomas del citocromo P450 es una vía metabólica secundaria de relativamente poca importancia en comparación con la glucuronización y la beta-oxidación. Debido a estas variaciones en el clearance del Valproato, siempre que se agreguen o se suspendan agentes enzimoinductores, se deberá intensificar el monitoreo de las concentraciones de Valproato y drogas concomitantes. La siguiente lista proporciona información respecto del potencial de influencia de varias medicaciones comúnmente recetadas sobre la farmacocinética del Valproato. Esta lista no está completa y no podría estarlo nunca ya que continuamente se está informando de nuevas interacciones.

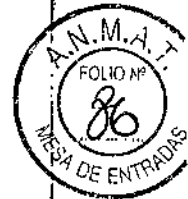
Drogas con las que se ha observado una interacción potencialmente significativa

Aspirina - Un estudio que comprendió la coadministración de Aspirina en dosis antipiréticas (11 a 16 mg/kg) y Valproato en niños (n=6) reveló una menor unión a las proteínas y una inhibición del metabolismo del Valproato. La fracción libre de Valproato se cuadruplicó en presencia de la Aspirina en comparación con el Valproato solo. La vía 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 sólo a 8,3% en presencia de Aspirina. Se deberá observar precaución al coadministrar Valproato y Aspirina.

Felbamato - Un estudio que comprendió la coadministración de 1.2 g/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 2.4 g/día aumentó la concentración máxima media del Valproato a 133 mcg/ml (aumento adicional del 16%). Podrá ser necesario disminuir la dosis del Valproato cuando se inicie la administración de Felbamato.

Antibióticos carbapenémicos - Se ha informado de una reducción clínicamente significativa de la concentración sérica del Ácido Valproico en pacientes tratados con antibióticos carbapenémicos (Ertapenem, Imipenem, Meropenem) que

Dr. Sergio G. Shiroma
Co-Director Técnico & Apoderado
Abbott Laboratories Argentina S.A.



puede producir pérdida del control de las convulsiones. No se ha dilucidado el mecanismo de esta interacción. Se recomienda controlar frecuentemente las concentraciones séricas de Ácido Valproico después del inicio del tratamiento con Carbapenem. Deberá considerarse un tratamiento antibacteriano o anticonvulsivante alternativo si las concentraciones séricas de Ácido Valproico descienden significativamente o se deteriora el control de las convulsiones (ver Advertencias).

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.

Inhibidores de la Proteasa: Inhibidores de la proteasa como lopinavir, ritonavir disminuyen el nivel en plasma de valproato cuando son administrados conjuntamente.

Colestiramina - La colestiramina puede conducir a una disminución en el nivel en plasma de valproato cuando son administrados conjuntamente.

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 administrados 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 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 estará nunca completa ya que continuamente se está informando de nuevas interacciones.

Drogas con las que se ha observado una interacción potencialmente significativa en presencia del 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/Carbamazepina-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.

Dr. Sergio G. Shiroma
Co-Director Técnico & Apoderado
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Ing. E. Butty 240 Piso 12 C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As., Argentina

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366

Abbott
A Promise for Life



Diazepam – El Valproato desplaza al Diazepam de sus sitios de unión a la albúmina plasmática e inhibe su metabolismo. La coadministración de Valproato (1500 mg/día) aumentó la fracción libre de Diazepam (10 mg) en un 90% en sujetos sanos (n=6). El clearance plasmático y el volumen de distribución del Diazepam libre se redujeron en un 25% y 20% respectivamente en presencia de Valproato. La vida media de eliminación del Diazepam no varió con la administración de Valproato.

Etosuximida – El Valproato inhibe el metabolismo de la Etosuximida. La administración de una dosis única de 500 mg de Etosuximida con Valproato (800 a 1600 mg/día) a voluntarios sanos (n=6) se vio acompañada por un incremento del 25% en la vida media de eliminación de la Etosuximida y una disminución del 15% en su clearance total en comparación con la Etosuximida como monoterapia. Los pacientes tratados con Valproato y Etosuximida, especialmente junto con otros anticonvulsivantes, deberán ser controlados para detectar alteraciones en las concentraciones séricas de ambas drogas.

Lamotrigina – En un estudio de estado de equilibrio dinámico en el que participaron 10 voluntarios sanos, la vida media de eliminación de Lamotrigina aumentó 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 del 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 aumentó un 50% en presencia del Valproato. Existe evidencia de severa depresión del SNC, con o sin elevaciones significativas en los niveles séricos del barbiturato o del Valproato. Se recomienda estrecho monitoreo en pacientes que reciban tratamiento concomitante con barbitúricos por posibles signos de toxicidad neurológica. Se deberán obtener las concentraciones barbitúricas séricas, si fuera posible, y luego reducir la dosis del barbitúrico, si fuera necesario.

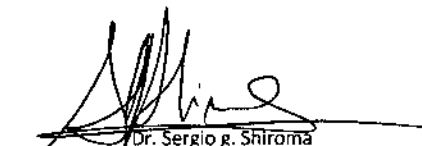
Fenitoína – El Valproato desplaza a la Fenitoína de sus sitios de unión a la albúmina plasmática e inhibe su metabolismo hepático. La coadministración de Valproato (400 mg tres veces por día) y Fenitoína (250 mg) en voluntarios sanos (n=7) fue asociada con un incremento del 60% en la fracción libre de 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 disminuyeron un 25%. Se han registrado crisis convulsivas en pacientes epilépticos con la combinación de Valproato y Fenitoína. La dosis de Fenitoína deberá ajustarse según requerimientos clínicos.

Los niveles séricos de ácido valproico pueden aumentar en caso del uso concomitante con fenitoína o fenobarbital. Por lo tanto, los pacientes tratados con esos dos medicamentos deben ser vigilados cuidadosamente por signos y los síntomas de hiperamonemia.

Primidona - La Primidona se metaboliza en un barbitúrico y por lo tanto también puede estar involucrado en una interacción similar con Valproato como el fenobarbital.

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 aumento de 20 a 50%. Se desconoce la relevancia clínica de este desplazamiento.

Topiramato y Acetazolamida - La administración concomitante de valproato y topiramato o acetazolamida se ha asociado con encefalopatía y/o hiperamonemia.


Dr. Sergio G. Shiroma
Co-Director Técnico & Apoderado
Abbott Laboratories Argentina S.A.



Los pacientes tratados con estos dos medicamentos deben ser vigilados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de encefalopatía hiperamonémica.

La administración concomitante de Topiramato con Ácido Valproico también ha sido asociada con hipotermia en pacientes que han tolerado estos dos agentes por separado. Se recomiendan determinaciones de los niveles de amoníaco en sangre en pacientes que informaron aparición de hipotermia (ver Precauciones – Hipotermia y Precauciones – Hiperamoniemia).

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 Depakene a pacientes que reciben anticoagulante.

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.

Quetiapina – La coadministración de Valproato y Quetiapina puede aumentar el riesgo de neutropenia/leucopenia.

Drogas con las que no se han observado interacciones o con probable interacción clínicamente no significativa:

Acetaminofeno – El Valproato no afectó ninguno de los parámetros farmacocinéticos del Acetaminofeno cuando se administraron concomitantemente a tres pacientes epilépticos.

Clozapina – En pacientes psicóticos (n=11) no se observaron interacciones cuando se administró Valproato con Clozapina.

Litio – La coadministración de Valproato (500 mg dos veces por día) y Carbonato de Litio (300 mg tres veces por día) a hombres sanos (n=16) no afectó la cinética de estado de equilibrio del Litio.

Lorazepam – La administración concomitante de Valproato (500 mg 2 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%.

Olanzapina: El ácido valproico puede disminuir las concentraciones plasmáticas de Olanzapina

Rufinamida: El ácido valproico puede llevar a un aumento de la concentración plasmática de rufinamida. Este aumento depende de la concentración de ácido valproico. Se debe tener precaución, especialmente en los niños dado que este efecto es mayor en esta población.

Anticonceptivos esteroides orales – La administración de una dosis única de Etinilestradiol (50 mcg)/Levonorgestrel (250 mcg) a 6 mujeres tratadas con Valproato (200 mg dos veces por día) durante 2 meses no reveló interacciones farmacocinéticas.

Embarazo y Lactancia

El Divalproato de sodio no debe utilizarse en niñas, mujeres adolescentes, mujeres en edad fértil y mujeres embarazadas a menos que otros tratamientos sean ineficaces o no se toleren. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento. En las mujeres que planean quedar embarazadas deben hacerse todos los esfuerzos para cambiar al tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción, si es posible.

Riesgo de Exposición durante el embarazo relacionado con valproato

Dr. Sergio G. Shiroma
Co-Director Técnico & Apoderado
Abbott Laboratories Argentina S.A.



Tanto la monoterapia y la politerapia con valproato se asocian con resultados anormales de embarazo. Los datos disponibles sugieren que la politerapia antiepiléptica incluyendo valproato se asocia con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que la monoterapia con valproato.

Malformaciones Congénitas

Los datos derivados de un meta-análisis (incluyendo registros y estudios de cohortes) ha demostrado que 10,73% de los niños de las mujeres epilépticas expuestos a la monoterapia con valproato durante el embarazo sufren de malformaciones congénitas (IC del 95%: 8,16 -13,29). Se trata de un mayor riesgo de malformaciones mayores que para la población en general, para quienes el riesgo es alrededor del 2-3%. El riesgo es dosis dependiente, pero el umbral de dosis por debajo de la cual no existe un riesgo no puede establecerse. Los datos disponibles muestran una mayor incidencia de malformaciones menores y mayores. Los tipos más comunes de malformaciones incluyen defectos del tubo neural, dismorfia facial, labio leporino y paladar hendido, craneostenosis, cardíacas, defectos renales y urogenitales, defectos de las extremidades (incluyendo aplasia bilateral del radio), y múltiples anomalías que involucran varios sistemas del cuerpo.

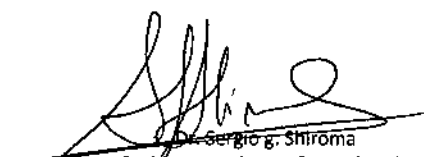
Trastornos del desarrollo

Los datos han demostrado que la exposición al valproato en el útero puede tener efectos adversos en el desarrollo mental y físico de los niños expuestos. El riesgo es dosis dependiente, pero el umbral de dosis por debajo de la cual no existe un riesgo no puede ser establecido sobre la base de los datos disponibles. El período gestacional exacto de riesgo para estos efectos es incierto y la posibilidad de un riesgo durante todo el embarazo no se puede excluir. Los estudios realizados en niños en edad preescolar expuestos al valproato en el útero muestran que hasta un 30-40% experimentan retrasos en su desarrollo temprano como hablar y caminar después, habilidades intelectuales más bajas, pobres habilidades lingüísticas (hablar y entender) y problemas de memoria. El Cociente Intelectual (IQ) medido en niños en edad escolar (de 6 años) con antecedentes exposición al valproato en el útero fue en promedio de 7-10 puntos menos que los niños expuestos a otros antiepilépticos.

Aunque el papel de los factores de confusión no puede excluirse, hay evidencia en niños expuestos al valproato que el riesgo de deterioro intelectual puede ser independiente del IQ materno. Existen datos limitados sobre los resultados a largo plazo. Los datos disponibles muestran que los niños expuestos al valproato en el útero tienen un mayor riesgo de trastorno del espectro autista (aproximadamente tres veces) y el autismo infantil (aproximadamente cinco veces) en comparación con la población general de estudio. Datos limitados sugieren que los niños expuestos al valproato en el útero pueden ser más propensos a desarrollar síntomas de déficit de atención/hiperactividad (TDAH).

Niñas, adolescentes y mujeres en edad fértil

- Si una mujer quiere planificar un embarazo
- Durante el embarazo, las convulsiones tónico-clónicas maternas y estado epiléptico con hipoxia puede llevar a un particular riesgo de muerte para la madre y el feto.



Sergio G. Shirōma
Co-Director Técnico & Apoderado
Abbott Laboratories Argentina S.A.



- En las mujeres que planean quedar embarazadas o que están embarazadas, la terapia con valproato debe reevaluarse.
- Si una mujer planea un embarazo o queda embarazada, la terapia con valproato debe ser detenida.
- En las mujeres que planean quedar embarazadas deben hacerse todos los esfuerzos para cambiar, al tratamiento adecuado alternativo antes de la concepción, si es posible.
La terapia con valproato no debe suspenderse sin una nueva evaluación de los beneficios y riesgos del tratamiento con valproato para el paciente por un médico con experiencia en el manejo de la epilepsia o la manía.

Si en base a una cuidadosa evaluación de los riesgos y beneficios del tratamiento con valproato se continúa valproato durante el embarazo, se recomienda:

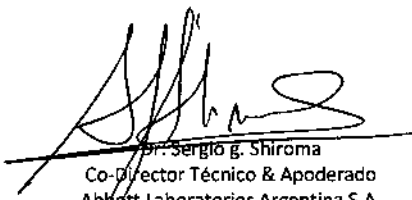
- Utilizar la dosis efectiva más baja y dividir el valproato en dosis diarias en varias dosis pequeñas para ser tomado a lo largo del día. El uso de una formulación de liberación prolongada puede ser preferible a otras formulaciones de tratamientos con el fin de evitar las concentraciones pico en plasma.
- La administración de suplementos de folato antes del embarazo puede disminuir el riesgo de defectos del tubo neural comunes a todos los embarazos. Sin embargo, la evidencia disponible no sugiere que evita los defectos de nacimiento o malformaciones debidas a la exposición al valproato.
- Instituir la vigilancia prenatal especializada con el fin de detectar la posible aparición de defectos del tubo neural u otras malformaciones.

Profilaxis de los ataques de migraña: El divalproato de sodio está contraindicado para la profilaxis de las crisis de migraña en el embarazo y las mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con valproato. El embarazo debe ser excluido antes del inicio del tratamiento con valproato.

Riesgo en el recién nacido

- Se han comunicado muy raramente casos de síndrome hemorrágico en los recién nacidos cuyas madres han tomado valproato durante el embarazo. Este síndrome hemorrágico se relaciona con trombocitopenia, hipofibrinogenemia y/o a una disminución de otros factores de la coagulación. La afibrinogenemia también se ha informado y puede ser fatal. Sin embargo, este síndrome se debe distinguir de la disminución de factores vitamina K-inducidas por fenobarbital e inductores enzimáticos. Por lo tanto, el recuento de plaquetas, los niveles plasmáticos de fibrinógeno, las pruebas de la coagulación y factores de la coagulación deben ser investigados en los recién nacidos.
- Se han informado casos de hipoglucemia en los recién nacidos cuyas madres han tomado valproato durante el tercer trimestre de su embarazo.
- Se han informado casos de hipotiroidismo en los recién nacidos cuyas madres han tomado valproato durante embarazo.
- El síndrome de abstinencia (tales como en particular, agitación, irritabilidad, hiperexcitabilidad, nerviosismo, hiperquinesia, trastornos de la tonicidad, temblor, convulsiones y trastornos de la alimentación) pueden ocurrir en los recién nacidos cuyas madres han tomado valproato durante el último trimestre de su embarazo.

Lactancia Materna


Dr. Sergio G. Shiroma
Co-Director Técnico & Apoderado
Abbott Laboratories Argentina S.A.



El valproato se excreta en la leche humana con una concentración que varía de 1% a 10% de los niveles séricos maternos. Se han mostrado trastornos hematológicos en los recién nacidos amamantados/bebés de las mujeres tratadas.

Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con divalproato de sodio teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

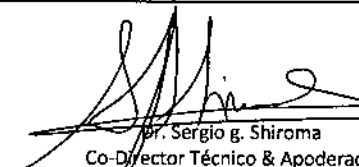
Se ha informado de amenorrea, ovario poliquístico y el aumento de los niveles de testosterona en las mujeres que usan el valproato. La administración de valproato también puede perjudicar la fertilidad en los hombres. Los informes de casos indican que las disfunciones de la fertilidad son reversibles tras la interrupción del tratamiento

REACCIONES ADVERSAS

Epilepsia - Crisis parciales complejas (CPC): Los datos siguientes fueron obtenidos usando comprimidos de Divalproato de sodio. Basado en un estudio controlado con placebo de terapéutica coadyuvante para el tratamiento de crisis parciales complejas, fue generalmente bien tolerado y la mayoría de los efectos adversos fueron de leves a moderados en severidad. La intolerancia fue la razón principal de interrupción en los pacientes tratados con Divalproato de sodio (6%) comparado con el 1% de los pacientes tratados con placebo. La Tabla 1 enumera los efectos adversos emergentes del tratamiento informados por >5% de los pacientes tratados con Divalproato de sodio, con una incidencia mayor que en el grupo de placebo, durante el estudio arriba mencionado. Dado que los pacientes también estaban siendo tratados con otras drogas antiepilépticas, no es posible determinar, en la mayoría de los casos, si los siguientes efectos adversos se debieron al Divalproato de sodio solamente o a la combinación con otras drogas antiepilépticas.

Tabla 1 - Episodios adversos comunicados por >5% de los pacientes tratados con Divalproato de sodio durante un estudio controlado con placebo de terapia coadyuvante para crisis parciales complejas

Episodio/Sistema corporal	Divalproato sódico (%) (n = 77)	Placebo (%) (n = 70)
General		
Cefalea	31	21
Astenia	27	7
Fiebre	6	4
Sistema gastrointestinal		
Náuseas	48	14
Vómitos	27	7
Dolor abdominal	23	6
Diarrea	13	6
Anorexia	12	0
Dispepsia	8	4
Constipación	5	1
Sistema nervioso		
Somnolencia	27	11
Temblor	25	6
Mareos	25	13
Diplopía	16	9
Ambliopía/visión borrosa	12	9
Ataxia	8	1
Nistagmus	8	1


 Dr. Sergio G. Shiroma
 Co-Director Técnico & Apoderado
 Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Ing. E. Butty 240 Piso 12 C1001AFB
 Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
 B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As., Argentina

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366


Abbott
 A Promise for Life



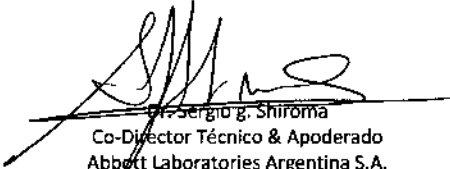
Tabla 1 - Episodios adversos comunicados por >5% de los pacientes tratados con Divalproato de sodio durante un estudio controlado con placebo de terapia coadyuvante para crisis parciales complejas

Episodio/Sistema corporal	Divalproato sódico (%) (n = 77)	Placebo (%) (n = 70)
Labilidad emocional	6	4
Pensamientos anormales	6	0
Amnesia	5	1
Sistema Respiratorio		
Síndrome gripal	12	9
Infección	12	6
Bronquitis	5	1
Rinitis	5	4
Otros		
Alopecia	6	1
Pérdida de peso	6	0

La Tabla 2 muestra los efectos adversos emergentes del tratamiento informados por >5% de los pacientes en el grupo de Divalproato de sodio a altas dosis y, con una incidencia mayor que en el grupo de dosis bajas, en un estudio controlado de monoterapia con Divalproato de sodio para el tratamiento de crisis parciales complejas. 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 son atribuibles sólo al Divalproato de sodio o a la combinación con otras drogas antiepilépticas.

Tabla 2 - Episodios adversos informados por >5% de los pacientes tratados con dosis altas en un estudio controlado de monoterapia con Divalproato de sodio para CPC¹

Episodio/Sistema corporal	Dosis Alta (%) (n = 131)	Dosis Baja (%) (n = 134)
Generales		
Astenia	21	10
Sistema digestivo		
Náuseas	34	26
Diarrea	23	19
Vómitos	23	15
Dolor abdominal	12	9
Anorexia	11	4
Dispepsia	11	10
Sistema hemolinfático		
Trombocitopenia	24	1
Equimosis	5	4
Metabólico/nutricional		
Aumento de peso	9	4
Edema periférico	8	3
Sistema nervioso		
Tembor	57	19
Somnolencia	30	18
Mareos	18	13
Insomnio	15	9
Nerviosismo	11	7
Amnesia	7	4
Nistagmus	7	1
Depresión	5	4
Sistema respiratorio		
Infección	20	13
Faringitis	8	2
Disnea	5	1
Piel y faneras		


 Dr. Sergio G. Shirón
 Co-Director Técnico & Apoderado
 Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.
 Ing. E. Butty 240 Piso 12 C1001AFB
 Ciudad Autónoma de Buenos Aires
 Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
 B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As., Argentina

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245
 Fax: 54 11 4229 4366

 **Abbott**
 A Promise for Life



Tabla 2 - Episodios adversos informados por >5% de los pacientes tratados con dosis altas en un estudio controlado de monoterapia con Divalproato de sodio para CPC ¹		
Episodio/Sistema corporal	Dosis Alta (%) (n = 131)	Dosis Baja (%) (n = 134)
Alopecia	24	13
Sentidos especiales		
Ambliopía/visión borrosa	8	4
Tinnitus	7	1

¹ La cefalea fue el único efecto adverso manifestado en > 5% de los pacientes tratados con dosis altas y con una incidencia mayor o igual que en el grupo de dosis bajas.

Los siguientes efectos adversos adicionales fueron informados por más del 1% pero menos del 5% de los 358 pacientes tratados con Divalproato de sodio en los estudios controlados de CPC.


- ✓ Generales: Dorsalgia, dolor de pecho, malestar.
- ✓ Sistema cardiovascular: Taquicardia, hipertensión, palpitaciones.
- ✓ Sistema digestivo: Aumento del apetito, flatulencia, hematemesis, eructos, pancreatitis, absceso periodontal.
- ✓ Sistema hemolinfático: Petequias.
- ✓ Trastornos metabólicos/nutricionales: Aumento de TGO y TGP.
- ✓ Sistema musculoesquelético: Mialgia, espasmos, artralgia, calambres en las piernas, miastenia.
- ✓ Sistema nervioso: Ansiedad, confusión, marcha anormal, parestesia, hipertonía, incoordinación, sueños anormales, trastornos de la personalidad.
- ✓ Sistema respiratorio: Sinusitis, tos incrementada, neumonía, epistaxis.
- ✓ Piel y faneras: Erupción, prurito, piel seca.
- ✓ Sentidos especiales: Perversión del gusto, visión anormal, sordera, otitis media.
- ✓ Sistema urogenital: Incontinencia urinaria, vaginitis, dismenorrea, amenorrea, poliaquiuria.

Otras poblaciones de pacientes: Los efectos adversos informados con 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, constipación y **trastornos gingivales (principalmente hiperplasia gingival)**. 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.

La obesidad ha sido también reportada en raras ocasiones en el marco de la experiencia post-comercialización.

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, nistagmo, diplopía, asterixis, "manchas delante de los ojos", disartria, mareos, confusión, hipoestesia, vértigo, incoordinación, deterioro de la memoria, trastornos cognitivos 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 hiperamonemia inmediatamente después de instituir la monoterapia con Valproato, sin evidencia de disfunción hepática o niveles plasmáticos inadecuadamente altos. Aunque se ha informado de recuperación luego de la discontinuación de la droga, se


 Dr. Sergio G. Shirón
 Co-Director Técnico & Apoderado
 Abbott Laboratories Argentina S.A.



registraron casos fatales en pacientes con encefalopatía hiperamoniémica, particularmente en pacientes con trastornos subyacentes del ciclo de la urea (Ver Advertencias – Trastornos del ciclo de la urea y Precauciones). Han habido reportes de postmarketing de atrofia cerebral y cerebelosa reversible e irreversible, asociada temporalmente con el uso de valproato. En algunos casos los pacientes se recuperaron con secuelas permanentes (Ver Advertencias, y Precauciones). Atrofia cerebral observadas en niños expuestos al valproato en el útero han conducido a varias formas de eventos neurológicos, incluyendo retrasos en el desarrollo y deterioro psicomotor. Han sido reportadas malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo. (Ver Precauciones, y Advertencias – uso en el embarazo).

Dermatológicos: Dermatológicos: Se ha observado un aumento transitorio en la pérdida del cabello, *desórdenes del cabello (tales como textura anormal del pelo, cambios en el color, crecimiento anormal)*, 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 de otro caso fatal de necrólisis epidérmica tóxica, en un paciente de 35 años de edad con SIDA que recibía muchas medicaciones concomitantes y quién 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).

Han sido reportados alteraciones de las uñas y del lecho ungueal en el marco de la experiencia post-comercialización.

Psiquiátricos: Se han comunicado casos de trastornos emocionales, depresión, psicosis, agresividad, hiperactividad psicomotora, hostilidad, agitación, alteración en la atención, comportamiento anormal, trastornos en el aprendizaje y deterioro del comportamiento.

Musculosquelético: Debilidad. Se han recibido informes de disminución de la masa ósea, potencialmente derivando en osteoporosis y osteopenia, durante el tratamiento prolongado con anticonvulsivantes, incluido Valproato. Algunos estudios han indicado que el aporte suplementario de calcio y vitamina D puede ser beneficioso para los pacientes que se encuentran en tratamiento crónico con Valproato.

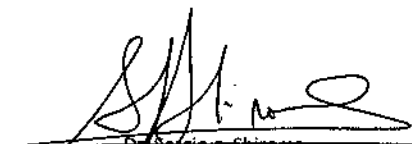
Hematológicos: Trombocitopenia e inhibición de la fase secundaria de la agregación plaquetaria reflejado en una alteración del tiempo de sangría, petequias, equimosis, formación de hematomas, epistaxis y hemorragia (Ver Precauciones - Generales e Interacciones Medicamentosas). Se han observado casos de linfocitosis relativa, macrocitosis, hipofibrinogenemia, leucopenia, eosinofilia, anemia incluyendo la forma macrocítica con o sin deficiencia de folatos, supresión de la médula ósea, pancitopenia, anemia aplásica, agranulocitosis y porfiria intermitente aguda.

Hepáticos: Es frecuente observar mínimas elevaciones de las transaminasas (por ejemplo TGO y TGP) y de la LDH, las que parecen ser dosis-dependientes. A veces los resultados de las pruebas de laboratorio incluyen elevaciones de la bilirrubina sérica y alteraciones en otras pruebas de la función hepática. Estos resultados pueden ser reflejo de hepatotoxicidad potencialmente severa (Ver Advertencias).

Endócrinos: Menstruación irregular, amenorrea secundaria, hipertrofia mamaria, galactorrea y tumefacción de la glándula parótida, galactorrea e *hiperandrogenismo (hirsutismo, virilismo, acné, alopecia con patrón masculino y/o andrógenos aumentados)*. Pruebas anormales de la función tiroidea incluyendo hipotiroidismo (Ver Precauciones). Se han informado casos aislados de enfermedad ovárica poliquística. No se ha establecido una relación causa/efecto.

Pancreáticos: Pancreatitis aguda incluyendo casos fatales (Ver Advertencias).

Metabólicos: Hiperamonemia (Ver Precauciones), hiponatremia y secreción inadecuada de la hormona antidiurética. Se han registrado casos raros de síndrome de Fanconi, principalmente en niños. Se ha informado de concentraciones disminuidas de carnitina, aunque no se determinó su importancia clínica. Se ha informado de hiperglicemia (concentración plasmática elevada de glicina), la que fue asociada con la muerte de un paciente con hiperglicemia


 Dr. Sergio G. Shiroma
 Co-Director Técnico & Apoderado
 Abbott Laboratories Argentina S.A.



no-cetósica preexistente.

Genitourinarios: Enuresis, **falla renal**, **nefritis túbulointersticial** e infección del tracto urogenital.

Sentidos Especiales: Pérdida de la audición, reversible e irreversible; sin embargo, no se pudo establecer una relación de causa/efecto. Otagia.

Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos): Síndrome Mielodisplásico

Trastornos respiratorios, torácico y mediastínicos: Derrame Pleural

Otros: Se ha informado reacción alérgica, anafilaxis, edema de las extremidades, lupus eritematoso, **rabdomiólisis**, **deficiencia de biotina/deficiencia de biotinidasa**, dolor óseo, incremento de la tos, neumonía, otitis media, bradicardia, vasculitis cutánea, fiebre e hipotermia.

Manía: Aunque la seguridad y eficacia del Ácido Valproico en el tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar no ha sido evaluada, los siguientes efectos adversos, no mencionados más arriba, han sido informados por el 1% ó más de los pacientes tratados con Divalproato de sodio en dos estudios clínicos controlados con placebo:

- ✓ Generales: Escalofríos, dolor de cuello y rigidez de cuello.
- ✓ Sistema cardiovascular: Hipotensión, hipotensión postural, vasodilatación.
- ✓ Sistema digestivo: Incontinencia fecal, gastroenteritis, glositis.
- ✓ Sistema musculoesquelético: Artritis.
- ✓ Sistema nervioso: Agitación, reacción catatónica, hipoquinesia, hiperreflexia, discinesia tardía, vértigo.
- ✓ Piel y faneras: Furunculosis, erupción maculopapulosa, seborrea.
- ✓ Sentidos especiales: Conjuntivitis, sequedad ocular, dolor ocular.
- ✓ Sistema genitourinario: Disuria.

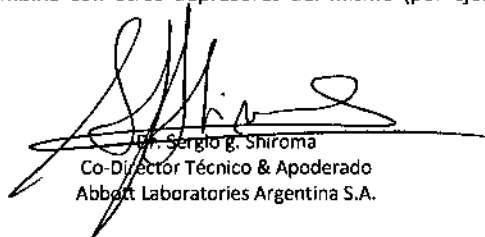
Migraña: Aunque la seguridad y eficacia del Ácido Valproico en el tratamiento de la profilaxis de la migraña no han sido evaluadas, los siguientes efectos adversos, no mencionados más arriba, han sido informados por el 1% ó más de los pacientes tratados con Divalproato de sodio en dos estudios clínicos controlados con placebo:

- ✓ Generales: Edema facial.
- ✓ Sistema digestivo: Boca seca, estomatitis.
- ✓ Sistema genitourinario: Cistitis, metrorragia y hemorragia vaginal.

Informes/Reportes de reacciones adversas sospechadas

Es importante el reporte de sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite el monitoreo continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se les pide a los profesionales de la salud a reportar cualquier sospecha de reacción adversa a través del sistema de presentación de informes nacionales.

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 el Valproato de sodio puede producir depresión del SNC, especialmente cuando se lo combina con otros depresores del mismo (por ejemplo: alcohol), se aconsejará a los


Dr. Sergio G. Shiroma
Co-Director Técnico & Apoderado
Abbott Laboratories Argentina S.A.



pacientes evitar actividades riesgosas, tales como conducir automóviles u operar maquinarias peligrosas hasta asegurarse de que la droga no les provoque somnolencia. Debido a que el Ácido Valproico ha estado asociado a ciertos tipos de defectos congénitos, las pacientes en edad fértil serán advertidas de los riesgos asociados con el uso del Ácido Valproico durante el embarazo (Ver Advertencias).

SOBREDOSIFICACION

La sobredosis de Valproato puede producir somnolencia, bloqueo cardíaco, **hipotensión y colapso/shock circulatorio** y coma profundo. Se han comunicado casos fatales; sin embargo, hubo pacientes que se recuperaron de niveles de Valproato de hasta 2120 mcg/ml. **La presencia de contenido de sodio en las formulaciones de valproato puede dar lugar a hipernatremia cuando se toman en sobredosis.**

En los casos de sobredosificación, la fracción de droga no unida a la proteína es alta y la hemodiálisis o la hemodilución en tándem junto con hemoperfusión puede eliminar gran parte de la droga. El beneficio del lavado gástrico o la emesis variará de acuerdo al tiempo transcurrido desde la ingestión. 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 horas del día en Argentina con los Centros de Toxicología:

- ✓ Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Ciudad de Buenos Aires – Teléfono: (011) 4962-6666 / 2247
- ✓ Hospital A. Posadas – Provincia Buenos Aires – Teléfono: (011) 4654-6648 / 4658- 7777
- ✓ Hospital de Niños Pedro Elizalde – Ciudad de Buenos Aires – Teléfono: (011) 4300-2115
- ✓ Hospital de Niños Sor María Ludovica – La Plata – Teléfono: (0221) 451-5555
- ✓ Sanatorio de Niños – Rosario – Teléfono: (0341)-448-0202

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

PRESENTACION

Depakene Cápsulas: Envases conteniendo 25, 50, 100, 500 y 1000 cápsulas (Lista N° 5681) - Depakene Jarabe: Envases conteniendo 120, 240 y 500 ml. (Lista N° 5682). Cada cucharadita (5 ml) contiene el equivalente de 250 mg de Ácido Valproico como su sal sódica.

CONSERVACION

Almacenar las cápsulas de Depakene a una temperatura entre 15 y 25°C y el jarabe Depakene a temperatura ambiente entre 15 y 30°C.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 35.746

Cápsulas: Elaboradas en Catalent Argentina S.A.i.C. Avenida Márquez 654/91, Partido de Tres de Febrero, Buenos Aires. Acondionadas en: Abbott Laboratories Argentina S.A. - Ing. Butty 240, Piso 12°, Ciudad de Buenos Aires - Planta Industrial: Avda. Valentín Vergara 7989, Ingeniero Allan, Partido de Florencio Varela, Provincia de Buenos Aires.

Jarabe: Elaborado y acondicionado en: Abbott Laboratories Argentina S.A. - Ing. Butty 240, Piso 12°, Ciudad de Buenos Aires - Planta Industrial: Avda. Valentín Vergara 7989, Ingeniero Allan, Partido de Florencio Varela, Provincia de Buenos Aires - Directora Técnica: Mónica E. Yoshida- Farmacéutica

Fecha de última revisión: Julio 2051 – Aprobado por Disposición

Sergio G. Shiroma
Co-Director Técnico & Apoderado
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 Piso 12 C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As., Argentina

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com
Tel.: 54 11 42294245
Fax: 54 11 4229 4366

Abbott
A Promise for Life