



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

Disposición

Número: DI-2019-479-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 15 de Enero de 2019

Referencia: EX-2018-37890621-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-37890621-APN-DGA#ANMAT 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 e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VALCOTE 125 – 250 – 500 / SODIO DIVALPROATO, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS: SODIO DIVALPROATO 125 mg – 250 mg – 500 mg; VALCOTE ER / SODIO DIVALPROATO, COMPRIMIDOS DE LIBERACION CONTROLADA, SODIO DIVALPROATO 250 mg – 500 mg; VALCOTE I.V. / SODIO DIVALPROATO, INYECTABLE INTRAVENOSO, SODIO DIVALPROATO 100 mg/ml; VALCOTE SPRINKLE / SODIO DIVALPROATO, CAPSULAS SPRINKLE, SODIO DIVALPROATO 134,50 mg; aprobada por Certificado N° 38.638.

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

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

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

Por ello:

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

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:
16 ENE. 2019

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada VALCOTE 125 – 250 – 500 / SODIO DIVALPROATO, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS: SODIO DIVALPROATO 125 mg – 250 mg – 500 mg; VALCOTE ER / SODIO DIVALPROATO, COMPRIMIDOS DE LIBERACION CONTROLADA, SODIO DIVALPROATO 250 mg – 500 mg; VALCOTE I.V. / SODIO DIVALPROATO, INYECTABLE INTRAVENOSO, SODIO DIVALPROATO 100 mg/ml; VALCOTE SPRINKLE / SODIO DIVALPROATO, CAPSULAS SPRINKLE, SODIO DIVALPROATO 134,50 mg; los nuevos proyecto de prospectos obrantes en los documentos: VALCOTE 125 – 250 – 500 mg: IF-2018-56461584-APN-DERM#ANMAT; VALCOTE ER: IF-2018-56449618-APN-DERM#ANMAT; VALCOTE I.V.: IF-2018-56449306-APN-DERM#ANMAT; VALCOTE SPRINKLE: IF-2018-56448569-APN-DERM#ANMAT; los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: VALCOTE 125 – 250 – 500 MG: IF-2018-56462186-APN-DERM#ANMAT; VALCOTE ER: IF-2018-56463318-APN-DERM#ANMAT; VALCOTE I.V.: IF-2018-56463159-APN-DERM#ANMAT; VALCOTE SPRINKLE: IF-2018-56463029-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 38.638, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente.

EX-2018-37890621-APN-DGA#ANMAT

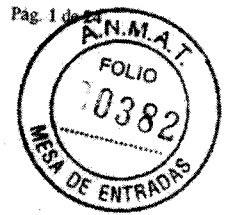
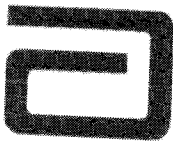
Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.01.15 11:05:23 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUII
30715117564
Date: 2019.01.15 11:05:29 -03'00'

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....
16 ENE. 2019



PROYECTO DE PROSPECTO
VALCOTE 125, 250 y 500 mg
DIVALPROATO DE SODIO
 Comprimidos Recubiertos
 Venta bajo receta - Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Valcote 125 -Lista N° 6212: Cada comprimido recubierto contiene: Divalproato sódico (equivalente a 125 mg de Ácido Valproico) 134,55 mg; Silicagel, 42,500 mg; Almidón pregelatinizado, 25,000 mg; Povidona, 16,625 mg; Dióxido de titanio, 1,530 mg; Talco, 6,850 mg; Ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, 27,250 mg; Monoglicéridos diacetilados, 2,725 mg; Colorante rojo punzó 4R laca, 0,220 mg; Vainillina, 0,315 mg.

Valcote 250 -Lista N° 6214: Cada comprimido recubierto contiene: Divalproato sódico (equivalente a 250 mg de Ácido Valproico) 269,06 mg; Silicagel, 85,000 mg; Almidón pregelatinizado, 50,000 mg; Povidona, 33,875 mg; Dióxido de titanio, 4,483 mg; Talco, 15,088 mg; Ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, 34,500 mg; Monoglicéridos diacetilados, 3,450 mg; Colorante amarillo FD&C N°6 laca aluminica, 0,260 mg; Vainillina, 0,510 mg.

Valcote 500 -Lista N° 6215: Cada comprimido recubierto contiene: Divalproato sódico (equivalente a 500 mg de Ácido Valproico) 538,1 mg; Silicagel, 170,000 mg; Almidón pregelatinizado, 100,000 mg; Povidona, 67,750 mg; Dióxido de titanio, 8,464 mg; Talco, 30,175 mg; Ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, 60,000 mg; Monoglicéridos diacetilados, 6,000 mg; Colorante rojo punzó 4R laca, 0,155 mg; Colorante azul FD&C N°2 laca aluminica, 0,006 mg; Vainillina, 1,020 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Anticonvulsivante.

INDICACIONES

Epilepsia

Valcote Comprimidos está indicado como tratamiento único y combinado en pacientes con crisis parciales complejas que ocurran aisladas o asociadas con otro tipo de crisis. El Divalproato de sodio también está indicado como tratamiento único o combinado en el tratamiento de las crisis de ausencia simples y complejas en pacientes, y como adyuvante en pacientes con crisis múltiples que incluyen crisis de ausencia. La ausencia simple se define como una muy breve obnubilación del sensorio o pérdida del conocimiento acompañada por ciertas descargas epilépticas generalizadas sin otros signos clínicos detectables. Se emplea el término de ausencia compleja cuando también se encuentran presentes otros signos.

Manía

Valcote Comprimidos está indicado para el tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar.

Un episodio maniaco se caracteriza por un claro período de humor anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable. Los síntomas típicos de manía incluyen logorrea, hiperactividad motora, necesidad reducida de sueño, vuelo de ideas, delirios de grandeza, pobreza de juicio, agresividad y posible hostilidad. La eficacia de Valcote fue establecida en estudios de tres semanas de duración con pacientes que cumplieran con los criterios del DSM-III-R para el trastorno bipolar y que estaban internados por manía aguda. La seguridad y eficacia de Valcote en el tratamiento prolongado de la manía, es decir, durante más de tres semanas, no han sido evaluadas sistemáticamente en estudios clínicos controlados. Por lo tanto, los médicos que elijan Valcote para su empleo por períodos prolongados deberán evaluar continuamente la utilidad a largo plazo del fármaco para el paciente en particular.

Migraña

Valcote Comprimidos está indicado para la profilaxis de las cefaleas migrañosas. No existe evidencia que avale la utilidad del Divalproato de sodio en el tratamiento del episodio agudo de este tipo de cefalea. Debido a que el Ácido Valproico puede ser perjudicial para el feto, el Divalproato de Sodio no deberá ser considerado para su empleo en mujeres con potencial de quedar embarazadas a menos que el fármaco sea esencial para el manejo de su condición médica (Ver Precauciones, y Advertencias - Mujeres en Edad Fértil).

Mónica E. Yoshida
 Dra. Mónica E. Yoshida
 Directora Técnica
 Abbott Laboratories Argentina

Eliana Krieger
 Dra. Eliana Krieger
 Co-Directora Técnica - Apoderada
 Abbott Laboratories Argentina

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

IF-2018-38462584-APN-DEMA/ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....**16** ENE. 2019



El Divalproato de Sodio está contraindicado durante el embarazo en mujeres que recibían tratamiento para profilaxis de migraña (Ver Precauciones, y Advertencias – uso en el embarazo).
Ver Advertencias para consideraciones referentes a casos fatales de disfunción hepática.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de Acción y Farmacodinamia: El Divalproato de sodio se disocia a ión Valproato en el tracto gastrointestinal. Aún no se ha establecido el mecanismo por el cual el Valproato ejerce su acción terapéutica. Se ha sugerido que su actividad antiepiléptica se debe a concentraciones cerebrales aumentadas de Ácido gama-aminobutírico (GABA).

Farmacocinética

Absorción/Biodisponibilidad: Dosis orales equivalentes de productos conteniendo Divalproato de sodio (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 intacta), estas diferencias serán de escasa importancia clínica bajo las condiciones de estado de equilibrio alcanzadas con el uso crónico para el tratamiento de la epilepsia. Sin embargo, al iniciar el tratamiento, es posible que existan diferencias importantes en 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 diaria en primates en los que se utilizó un ritmo de infusión constante, indican que la biodisponibilidad sistémica diaria total (grado de absorción) es el principal determinante del control de las convulsiones, y que las diferencias en las relaciones de las concentraciones plasmáticas máximas a mínimas entre las formulaciones de Valproato no son importantes desde el punto de vista clínico. Se desconoce si el índice de absorción afecta o no la eficacia del Valproato como antimaniaco o antimigrañoso.

La coadministración de productos orales conteniendo Valproato con las comidas y el reemplazo entre las distintas formulaciones de Divalproato de sodio y Ácido Valproico no deberá provocar problemas clínicos en el manejo de los pacientes epilépticos (ver Posología y 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

Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina

Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

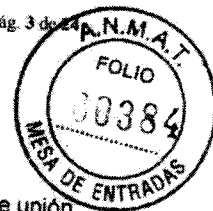
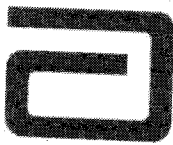
abbott_argentina_regulatorio@abbott.com
Tel.: 54 11 42294245
Fax: 54 11 4229 4366

Abbott
A Promise for Life

IF-2018-38462384-APN-DEMA#ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....
16 ENE. 2019



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 el 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 9,2 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 1g.

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 enzimoadductoras (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 y Forma de Administración).


Sexo: No existen diferencias en el clearance de la fracción libre, ajustado según el área de superficie corporal, entre hombres y mujeres (4.8±0.17 y 4.7±0.07 l/h por 1.73 m², 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 aquéllos con enfermedad hepática y renal, las fracciones libres son más elevadas de lo previsto.


Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Elana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

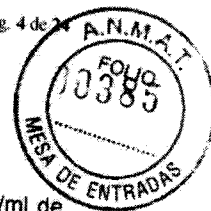
 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-38461384-APN-DEGMA/ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



Epilepsia: Comúnmente, se considera que el rango terapéutico en la epilepsia es de 50 a 100 mcg/ml de Valproato total, a pesar de que algunos pacientes pueden ser controlados con concentraciones plasmáticas menores o mayores.

Manía: En estudios clínicos controlados con placebo en manía aguda, los pacientes fueron dosificados hasta alcanzar la respuesta clínica con concentraciones plasmáticas mínimas de entre 50 y 125 mg/ml (Ver Posología y Forma de Administración).

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Divalproato de sodio / Valproato de sodio/ Ácido valproico debe iniciarse y supervisarse preferiblemente por un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia, la manía o la profilaxis de la migraña.

Divalproato de sodio / valproato de sodio/ Ácido valproico no debe usarse en niños, mujeres y mujeres en edad fértil a menos que otros tratamientos sean ineficaces o no tolerados.

Divalproato de sodio/Valproato de sodio/ Ácido valproico se prescribe y dispensa de acuerdo con las medidas para la prevención del embarazo mencionadas en la sección de contraindicaciones y advertencias.

Después de que el médico tratante determine la idoneidad del paciente, El divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico se debe prescribir preferiblemente como monoterapia y a la dosis efectiva más baja, si es posible como una formulación de liberación prolongada. La dosis diaria debe ser dividida en al menos dos dosis únicas.

General: Los comprimidos de Valcote se administran por vía oral y deben ingerirse enteros, sin masticar.

Epilepsia: El Divalproato de sodio ha sido indicado como monoterapia y como terapia adyuvante en las convulsiones parciales complejas (CPC) en adultos y niños mayores de 10 años, y en crisis de ausencia simples y complejas en adultos y adolescentes. Como la dosificación de Divalproato de sodio es titulada en forma creciente, las concentraciones de Fenobarbital, Carbamazepina y/o Fenitoína pueden verse afectadas (Ver Interacciones Medicamentosas).

Crisis parciales complejas (CPC): para adultos y niños de 10 ó más años.


Monoterapia (terapia inicial): El Divalproato de sodio no ha sido estudiado sistemáticamente como terapia inicial. Los pacientes iniciarán el tratamiento en dosis de 10 a 15 mg/kg/día. La dosificación será incrementada de 5 a 10 mg/kg por semana hasta alcanzar la respuesta clínica óptima. Comúnmente esta respuesta es alcanzada a dosis diarias por debajo de 60 mg/kg/día. Si una respuesta clínica satisfactoria no fuese alcanzada, deberán medirse los niveles plasmáticos para determinar si 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 pueden realizar recomendaciones respecto a la seguridad del uso de Valproato a dosis por encima de los 60 mg/kg/día. La dosificación de las drogas antiepilépticas concomitantes puede ser reducidas habitualmente en aproximadamente el 25% cada 2 semanas. Esta reducción puede iniciarse junto con el comienzo del tratamiento con Divalproato, o postergarse por 1 ó 2 semanas si existiera algún temor a la aparición de convulsiones con esta reducción. La velocidad y duración de la suspensión de las drogas antiepilépticas concomitantes puede ser muy variable, y los pacientes deberán ser monitorizados durante este período debido a la frecuencia aumentada de convulsiones.

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


Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butry 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

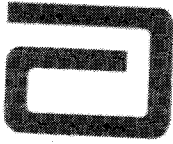
 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-38461384-APN-DEMANMMAAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



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 de Valcote se titula en forma creciente, las concentraciones sanguíneas de Fenobarbital y/o Fenitoína pueden verse afectadas (ver Precauciones).

Las medicaciones antiepilépticas no deberán suspenderse en forma abrupta en pacientes que reciben la droga para prevenir crisis mayores debido a la fuerte posibilidad de precipitar un estado de mal epiléptico con la consiguiente hipoxia y riesgo de muerte (ver Advertencias).

Conversión de la terapia con Ácido Valproico a la de Divalproato de sodio: En pacientes que hayan recibido previamente Ácido Valproico (Depakene), el tratamiento con Divalproato de sodio (Valcote) deberá iniciarse a la misma dosis diaria y régimen de administración. Una vez estabilizado el paciente con Valcote, podrá elegirse un esquema de administración de dos o tres tomas al día en pacientes seleccionados.

Manía: La dosis inicial recomendada es de 750 mg diarios en tomas divididas. La dosis deberá incrementarse tan rápidamente como sea posible hasta alcanzar la dosis terapéutica más baja que produzca el efecto clínico deseado o el rango deseado de concentraciones plasmáticas. En estudios clínicos controlados con placebo en manía aguda, se dosificó a los pacientes hasta alcanzar una respuesta clínica con una concentración plasmática mínima de entre 50 y 125 mg/ml. Las concentraciones máximas generalmente se alcanzaron dentro de los 14 días. La dosificación máxima recomendada es de 60 mg/kg/día.

No existe ninguna evidencia disponible de estudios controlados que brinde una guía al médico tratante respecto del tratamiento más prolongado de un paciente que mejora de un episodio maniaco agudo durante la terapéutica con Valcote. Mientras que generalmente se concuerda que lo deseable es un tratamiento farmacológico que se extienda más allá de haber logrado una respuesta inicial, tanto para el mantenimiento de dicha respuesta, como para la prevención de nuevos episodios, no existen datos obtenidos sistemáticamente que avalen los beneficios de Valcote con la prolongación del tratamiento. A pesar de que no existen datos que se refieran específicamente al tratamiento prolongado de la manía con Valcote, la seguridad del tratamiento a largo plazo con Divalproato de sodio está avalada por datos extraídos del análisis de los registros de aproximadamente 360 pacientes tratados con Valcote por más de 3 meses.

El Divalproato de sodio debe ser iniciado y supervisado por un especialista con experiencia en el tratamiento de la Migraña. 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.

Debido a que el Ácido Valproico puede ser perjudicial para el feto, Valcote deberá ser considerado para su empleo en mujeres con potencial de quedar embarazadas únicamente después de haber discutido en profundidad sobre este riesgo con la paciente y de haberlo evaluado contra los beneficios terapéuticos potenciales de la droga (ver Advertencias-Embarazo; Precauciones-Información para el paciente).

Recomendaciones Posológicas Generales

Posología en pacientes 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

Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina

Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

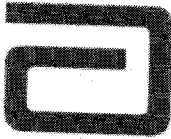
Abbott
A Promise for Life

IF-2018-38662386-APN-DEMANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es idéntico al documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



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 ó ≥ 135 mcg/ml en hombres (ver Precauciones). Se deberá evaluar el beneficio del mayor efecto terapéutico con dosis más altas frente a la posibilidad de una mayor incidencia de reacciones adversas.

Irritación gastrointestinal: Los pacientes que sufren de irritación gastrointestinal podrán beneficiarse con la administración de la medicación con las comidas o aumentando la dosis lentamente a partir de un nivel inicial bajo.

CONTRAINDICACIONES

El Divalproato de sodio no deberá administrarse a pacientes con enfermedad hepática o disfunción hepática significativa.

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

Tratamiento de la epilepsia

- durante el embarazo a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado (ver secciones advertencias y precauciones y embarazo, fertilidad y lactancia).
- en mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las medidas para la prevención del embarazo mencionadas en las secciones de advertencias y precauciones y embarazo, fertilidad y lactancia.

Tratamiento de la manía y profilaxis de los ataques de migraña

- durante el embarazo (ver secciones de advertencias y precauciones y embarazo, fertilidad y lactancia).
- en mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las medidas para la prevención del embarazo mencionadas en las secciones de advertencias y precauciones y embarazo, fertilidad y lactancia.

El Divalproato de sodio está contraindicado en pacientes con porfiria.


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 - Huttenlocher) y en niños menores de dos años de edad en los que se sospecha que tienen un trastorno relacionado con la POLG.


(véase ADVERTENCIAS-Hepatotoxicidad).

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

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.


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratorios Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

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

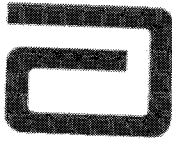
 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-36662586-APN-DEMA/ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impreso el documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:

16 ENE. 2019



Deberá observarse precaución cuando se administre Valcote a pacientes con antecedentes de hepatopatía. Los pacientes que reciben politerapia anticonvulsivante, los niños, aquéllos con 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 presentan un riesgo considerablemente mayor de hepatotoxicidad fatal, especialmente si reúnen las condiciones mencionadas precedentemente. En estos pacientes, el Valcote deberá administrarse con extrema cautela y como agente único. Los beneficios terapéuticos deberán ser evaluados frente a los riesgos. Hasta el momento no se han realizado estudios con Valproato de sodio en niños menores de 2 años. La experiencia con Valproato 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 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 - 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 Divalproato de Sodio 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 Divalproato de Sodio 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 y Forma de administración).

Trombocitopenia: La frecuencia de episodios adversos (particularmente enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia [ver Precauciones]) puede ser dosis-dependiente. Por lo tanto, se deberá evaluar el beneficio de un mayor efecto terapéutico con dosis más elevadas frente a la posibilidad de una mayor incidencia de


Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

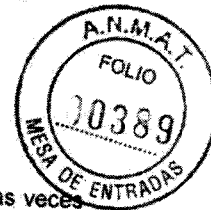
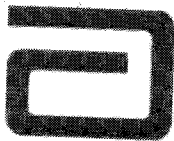


IF-2018-36462384-APN-DEAM/ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



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:

Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico tiene un alto potencial teratogénico y los niños expuestos en el útero a Divalproato de sodio / Valproato de sodio/ Ácido valproico tienen un alto riesgo de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo (véase sección embarazo, fertilidad y lactancia). Divalproato de sodio / Valproato de sodio / Ácido valproico está contraindicado en las siguientes situaciones:

- Tratamiento de la epilepsia durante el embarazo, a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado (véase secciones de advertencias y precauciones y embarazo, fertilidad y lactancia).

Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina

Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

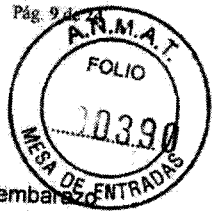
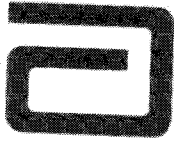
Abbott
A Promise for Life

IF-2018-36662386-APN-DGRM/A.N.M.A.T


ANALIA G. MAZAN
Es un ~~impresión~~ ~~del~~ ~~documento~~ ~~original~~
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

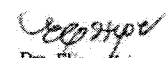
Fecha:.....

16 ENE. 2019



- en mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las medidas para la prevención del embarazo mencionadas a continuación y en las secciones de contraindicaciones y embarazo, fertilidad y lactancia. Tratamiento de la manía y profilaxis de los ataques de migraña
 - durante el embarazo (véase secciones de advertencias y precauciones y embarazo, fertilidad y lactancia).
 - en mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las medidas para la prevención del embarazo mencionadas a continuación y en las secciones de contraindicaciones y embarazo, fertilidad y lactancia. El médico tratante debe asegurarse que:
 - Las circunstancias individuales deben evaluarse en cada caso, involucrando al paciente en la discusión, a garantizar su compromiso, discutir opciones terapéuticas y garantizar su comprensión de los riesgos y la medidas necesarias para minimizar los riesgos.
 - el potencial de embarazo se evalúa para todas las pacientes femeninas.
 - la paciente ha entendido y reconocido los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos a Divalproato de sodio/valproato de sodio/ácido valproico en el útero.
 - la paciente comprende la necesidad de someterse a pruebas de embarazo antes del inicio del tratamiento y durante el tratamiento, según sea necesario.
 - la paciente recibe asesoramiento sobre anticoncepción y que el paciente es capaz de cumplir con la necesidad de utilizar anticonceptivos efectivos (para más detalles, consulte la subsección de anticoncepción), sin interrupción durante toda la duración del tratamiento con Divalproato de sodio/ valproato de sodio/ácido valproico.
 - la paciente comprende la necesidad de una revisión periódica (al menos anual) del tratamiento por parte del médico, preferiblemente por un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia, o manía o profilaxis de migraña.
 - la paciente comprende la necesidad de consultar a su médico tan pronto como planifique el embarazo para garantizar la discusión oportuna y cambio a opciones de tratamiento alternativas antes de la concepción, y antes de discontinuar la anticoncepción.
 - el paciente comprende los peligros y las precauciones necesarias asociadas con el uso de Divalproato de sodio /valproato de sodio/ácido valproico y la necesidad de consultar urgentemente a su médico en caso de el embarazo.
 - el paciente ha recibido la guía del paciente.
- Estas afecciones también afectan a mujeres que no son sexualmente activas a menos que el médico tratante considere que existen razones de peso para indicar que no hay riesgo de embarazo.
- Niñas femeninas
- El médico tratante debe asegurarse de que los padres/cuidadores de niñas comprendan la necesidad de contacte al especialista una vez que la niña use Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico experimenta la menarca.
- El médico tratante debe asegurarse de que los padres/cuidadores de niñas que han experimentado la menarca les proporcionen información completa sobre los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos al Divalproato de sodio/valproato de sodio/ácido valproico en el útero.
- En pacientes que experimentaron la menarca, el especialista en la prescripción debe volver a evaluar la necesidad del tratamiento con Divalproato de sodio/valproato de sodio/ácido valproico anualmente y considerar opciones de tratamiento alternativas. Si el Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico es el único tratamiento adecuado, es necesario usar un método de anticoncepción eficaz y discutir todas las demás medidas descritas en las secciones contraindicaciones, precauciones y advertencias y embarazo, fertilidad y lactancia. El especialista debe hacer todos los esfuerzos posibles para cambiar a las niñas a una alternativa tratamiento antes de que alcancen el potencial de tener hijos.
- El embarazo debe excluirse antes del inicio del tratamiento con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico.**
Anticoncepción


Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

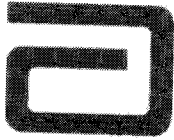
 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-38462384-APN-DEAN/A/ANMAT

ANOLIO S. MOGON
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



Las mujeres en edad fértil a las que se les receta Divalproato de sodio/Valproato de sodio/pAcido valproico deben usar un método anticonceptivo eficaz, sin interrupción durante toda la duración del tratamiento con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico. Estos pacientes deben recibir información completa sobre la prevención del embarazo y deben ser referidos para recibir consejos anticonceptivos si no están usando anticonceptivos efectivos. Al menos un método anticonceptivo efectivo (preferiblemente un método independiente del usuario, como un dispositivo intrauterino o implante) o se deben usar dos formas complementarias de anticoncepción que incluyan un método de barrera. Las circunstancias individuales deben ser evaluadas en cada caso, al elegir el método anticonceptivo que involucra al paciente en la discusión, para garantizar su compromiso y cumplimiento de las medidas elegidas. Incluso si tiene amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre anticoncepción efectiva.

Revisiones anuales de tratamiento preferiblemente por un especialista

El médico tratante debe revisar al menos anualmente si el Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico es el tratamiento más adecuado para el paciente.

El médico tratante debe asegurarse de que el paciente haya entendido y reconocido los riesgos de la enfermedad congénita, malformaciones y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos al Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico en el útero.

Planificación del embarazo

Para la indicación de epilepsia, si una mujer planea quedar embarazada, un especialista con experiencia en tratamiento de la epilepsia, debe reevaluar el tratamiento con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico y considerar opciones de tratamiento alternativo. Se debe hacer todo lo posible para cambiar a una alternativa adecuada de tratamiento previo a la concepción y antes de que se suspenda la anticoncepción (véase la sección de embarazo, fertilidad y lactancia). Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir asesoramiento adicional sobre los riesgos con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico para el feto para apoyar su decisión informada sobre planificación familiar.

Para las indicaciones de manía y profilaxis de la migraña, si una mujer planea quedar embarazada, un especialista con experiencia en el manejo de la manía y la profilaxis de la migraña debe ser consultado y el tratamiento con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico debe suspenderse y, si es necesario cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción y antes de que se descontinúe la anticoncepción.

En caso de embarazo

En caso de embarazo, el paciente debe contactar inmediatamente a un especialista/médico para volver a evaluar el tratamiento y considerar opciones alternativas.

El farmacéutico debe asegurarse que

- se aconseje a los pacientes que no suspendan el medicamento con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico y contactar inmediatamente a un especialista en caso de embarazo planificado o sospechado.

Materiales educativos

Para ayudar a los profesionales de la salud y a los pacientes a evitar la exposición a Divalproato de sodio/valproato de sodio/Ácido valproico durante el embarazo, el titular de la autorización de comercialización ha proporcionado materiales educativos como una guía médica para reforzar las advertencias y brindar orientación sobre el uso de Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico en mujeres en edad fértil y los detalles del programa de prevención de embarazo. Se debe proporcionar una guía del paciente a todas las mujeres con potencial de procrear usando Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico.

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 Valcote, se recomienda controlar el recuento de plaquetas y los parámetros de coagulación antes de ser sometidos a procedimientos quirúrgicos. En un estudio clínico con Valcote empleado como monoterapia en pacientes epilépticos, 34/126


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

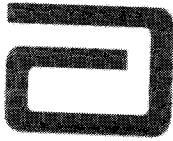
abbott.argentina.regulatorio@abbott.com
Tel.: 54 11 42294245
Fax: 54 11 4229 4366

 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-38462384-APN-DEMAN#ANMAT

ANEXO N.º 10600
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha: **16 ENE. 2019**



pacientes (27%) que recibían un promedio de aproximadamente 50 mg/kg/día, presentaron por lo menos un valor plaquetario $<75 \times 10^9/\text{litro}$. 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 terapéutica. En este estudio, la probabilidad de trombocitopenia pareció aumentar significativamente con concentraciones totales de Valproato $\geq 110 \text{ mcg/ml}$ (mujeres) ó $\geq 135 \text{ mcg/ml}$ (hombres). La presencia de hemorragias, hematomas o trastornos de la hemostasia/coagulación constituye una indicación para reducir la dosis o suspender el tratamiento.

Dado que Valcote puede interactuar con agentes que actúan como inductores enzimáticos, administrados en forma concomitante, se recomienda la determinación periódica de los niveles plasmáticos del Valproato y de dichas drogas concomitantes durante el curso inicial de la terapéutica, según indicación clínica (ver Precauciones – Interacciones Medicamentosas).

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

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

Existen estudios *in vitro* que sugieren que el Valproato estimula la replicación de los virus HIV y CMV bajo ciertas condiciones experimentales. Se desconocen sus consecuencias clínicas, si las hubiera. Además, estos hallazgos *in vitro* son de dudosa importancia para aquellos pacientes que reciben tratamiento antirretroviral de máxima supresión. Sin embargo, estos datos deberán tenerse en cuenta al interpretar los resultados del control rutinario de la carga viral en pacientes con HIV que reciben Valproato o durante el seguimiento clínico de pacientes con CMV.

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

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.

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.

Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina

Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

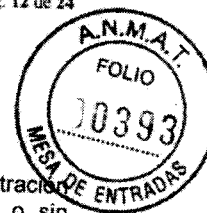
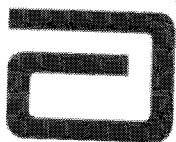
Abbott
A Promise for Life

IF-2018-38442384-APN-DGAM/A.N.M.A.T

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



Hiperamoniemia y encefalopatía asociadas con el uso concomitante de Topiramato: La administración concomitante de Topiramato y Ácido Valproico se ha visto asociada con hiperamoniemia con o sin encefalopatía en pacientes que habían tolerado cada una de las drogas por separado. Los síntomas clínicos de la encefalopatía hiperamoniémica a menudo incluyen alteraciones agudas en los niveles de conciencia y/o función cognitiva con letargia o vómitos. La hipotermia también puede ser una manifestación de la hiperamoniemia (ver Precauciones – Hipotermia). En la mayoría de los casos, los síntomas desaparecen luego de la interrupción de cualquiera de las drogas. Este evento adverso no se debe a una interacción farmacocinética. No se sabe si la monoterapia con Topiramato está asociada con hiperamoniemia. Los pacientes con errores congénitos del metabolismo o actividad mitocondrial hepática reducida pueden presentar mayor riesgo de hiperamoniemia con o sin encefalopatía. Aunque no se ha estudiado, una interacción entre Topiramato y Ácido Valproico puede exacerbar defectos existentes o desenmascarar deficiencias en personas susceptibles (ver Contraindicaciones y Advertencias- Trastornos del ciclo de la urea y Precauciones- Hiperamoniemia).

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, 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).

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

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, Valcote 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 actúan como inductores enzimáticos, necesitarán dosis de mantenimiento más elevadas para alcanzar las concentraciones deseadas de Ácido Valproico libre y total. La variabilidad de la fracción libre limita la utilidad clínica del monitoreo de las concentraciones séricas de Ácido Valproico total. La interpretación de las concentraciones de Ácido Valproico en los niños deberá incluir la consideración de factores que afectan el metabolismo hepático y la unión proteica. La seguridad y la eficacia de Valcote para el tratamiento de la manía aguda no han sido estudiadas en individuos menores de 18 años. La seguridad y la eficacia de Valcote para la profilaxis de la migraña no han sido estudiadas en individuos


Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

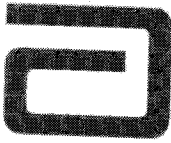
abbott.argentina.regulatorio@abbott.com
Tel.: 54 11 42294245
Fax: 54 11 4229 4366

 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-38461384-APN-DGAM/A.N.M.A.T

ANALIA S. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha: **16 ENE. 2019**



menores de 16 años.

Pacientes geriátricos: No se dispone de suficiente información como para avalar la seguridad y eficacia de Valcote en la profilaxis de las migrañas en pacientes de más de 65 años. Un estudio en pacientes geriátricos con demencia reveló somnolencia relacionada con la droga y suspensión del tratamiento debido a somnolencia (ver Advertencias - Somnolencia en ancianos). En estos pacientes se deberá reducir la dosis inicial y considerar reducciones en la dosificación o suspensión del tratamiento en pacientes con excesiva somnolencia (ver Posología y Forma De Administración).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Efectos de las drogas coadministradas sobre el clearance del Valproato: Las drogas que afectan el nivel de expresión de las enzimas hepáticas, particularmente aquellas que elevan los niveles de las glucuronil-transferasas (por ejemplo Ritonavir), pueden aumentar el clearance del Valproato. Por ejemplo, la Fenitoína, la Carbamazepina y el Fenobarbital (o la Primidona) pueden duplicar el clearance del Valproato. Por lo tanto, los pacientes bajo monoterapia generalmente presentarán vidas medias más prolongadas y concentraciones más elevadas que los pacientes bajo politerapia con drogas anticonvulsivantes. En cambio, los inhibidores de 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 solo a 8,3% en presencia de la Aspirina. Se deberá observar precaución al coadministrar Valproato y Aspirina.


Felbamato: Un estudio que comprendió la coadministración de 1200 mg/día de Felbamato y Valproato a pacientes con epilepsia (n=10) reveló un aumento del 35% (de 86 a 115 mcg/ml) en la concentración máxima media del Valproato en comparación con el Valproato solo. El incremento de la dosis de Felbamato a 2400 mg/día aumentó la concentración máxima media 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 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.


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

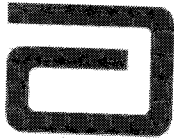
 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-38461384-APN-DGRANM/MAT

ANCHO R. MORA
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



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

Antiácidos: Un estudio que comprendió la coadministración de 500 mg de Valproato con antiácidos comúnmente 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.


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 la 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


 Dra. Mónica E. Yoshida
 Directora Técnica
 Abbott Laboratories Argentina


 Dra. Eliana Krieger
 Co-Directora Técnica - Apoderada
 Abbott Laboratories Argentina

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

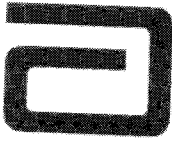
 **Abbott**
 A Promise for Life

IF-2018-38461384-APN-DEMA/ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



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 se disminuyeron un 25%. Se han registrado crisis convulsivas en pacientes epilépticos con la combinación de Valproato y Fenitoína. La dosis de Fenitoína deberá ajustarse según requerimientos clínicos.

Los niveles de los metabolitos 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.

Propofol: Puede ocurrir una interacción clínicamente significativa entre Valproato y propofol que conduzca a un incremento en los niveles sanguíneos de propofol. Por lo tanto, la dosis de propofol debería ser reducida cuando se lo co-administra con Valproato.

Nimodipina: El tratamiento concomitante de Divalproato de Sodio con nimodipina puede incrementar la concentración plasmática de nimodipina hasta en un 50%. Por lo que se recomienda rever la concentración de nimodipina cuando se administre en conjunto con Divalproato de sodio.

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.

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 - Hiperamonemia).

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 Valcote 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

Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina

Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

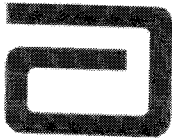
Abbott
A Promise for Life

IF-2018-38461384-APN-DEAN/ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



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/Valproato de sodio/Ácido valproico están contraindicados como tratamiento para la manía y profilaxis de la migraña durante el embarazo. El Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico están contraindicados como tratamiento para la epilepsia durante el embarazo a menos que no haya una alternativa adecuada para tratar la epilepsia. El Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico están contraindicados para su uso en mujeres con potencial para la procreación a menos que se cumplan las medidas para la prevención del embarazo mencionadas en las secciones de contraindicaciones y precauciones y advertencias.

Riesgo de Exposición durante el embarazo relacionado con valproato

Tanto la monoterapia y la politerapia con valproato se asocian con resultados anormales de embarazo. Los datos disponibles sugieren que la politerapia antiépiléptica 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 basándose en los datos disponibles.

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 periodo 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 indicando posiblemente trastornos del neurodesarrollo.

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 antiépilépticos. 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).

Dra. Monica E. Yoshida
 Directora Técnica
 Abbott Laboratories Argentina

Dra. Eliana Krüger
 Co-Directora Técnica - Apoderada
 Abbott Laboratories Argentina

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

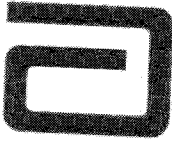
Abbott
 A Promise for Life

IF-2018-38462384-APN-DEMANMMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



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.
- 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.

Si una mujer planea un embarazo para la indicación de epilepsia, si una mujer planea quedar embarazada, un especialista (preferiblemente) con experiencia en el tratamiento de la epilepsia, debe volver a evaluar el tratamiento con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico y considerar opciones de tratamiento alternativas. Se debe hacer todo lo posible para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción, y antes de que se suspenda la anticoncepción (véase sección Advertencias y precauciones). Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir más asesoramiento sobre los riesgos del Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico para los niños no nacidos para apoyar su toma de decisiones informada con respecto a la planificación familiar. Para la(s) indicación(es) de manía y profilaxis de la migraña, si una mujer planea quedar embarazada, preferiblemente un especialista con experiencia en el manejo de la manía o la profilaxis de la migraña debe ser consultado y debe discontinuarse el tratamiento con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico y si es necesario cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción, y antes de la suspensión de la anticoncepción.

Mujeres embarazadas

Divalproato de sodio/valproato de sodio/Ácido valproico como tratamiento para la manía y profilaxis de las crisis de migraña están contraindicados para su uso durante el embarazo. Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico como tratamiento para la epilepsia están contraindicados en el embarazo a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado (véase secciones de contraindicaciones y advertencias y precauciones), según lo evaluado y decidido por el médico tratante.

Si una mujer que usa Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico queda embarazada, debe ser derivada inmediatamente a un especialista (preferentemente) para considerar opciones de tratamiento alternativas. Durante el embarazo, las convulsiones clónicas tónicas maternas y el estado epiléptico con hipoxia pueden conllevar un riesgo particular de la muerte para la madre y el niño por nacer.

Si, a pesar de los riesgos conocidos de Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico en el embarazo y después de una cuidadosa consideración del tratamiento alternativo preferiblemente por el especialista, en circunstancias excepcionales una mujer embarazada debe recibir Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico para la epilepsia, se recomienda:

- Use la dosis efectiva más baja y divida la dosis diaria de Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico en varias dosis pequeñas para tomar durante todo el día. El uso de una formulación de liberación prolongada puede ser preferible a otras formulaciones de tratamiento para evitar el pico alto de concentraciones plasmáticas (véase sección de posología y forma de administración).

Todos los pacientes con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico expuestos al embarazo y sus parejas deben considerar una monitorización prenatal especializada para detectar la posible aparición de defectos en el tubo neural u otras malformaciones.

La evidencia disponible no sugiere que la administración de suplementos de folato antes del embarazo pueda prevenir el riesgo de defectos del tubo neural que pueden ocurrir en todos los embarazos.

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 vitamínicos K-inducidos por fenobarbital e inductores enzimáticos. Por lo tanto, el recuento de plaquetas, los

Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina

Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

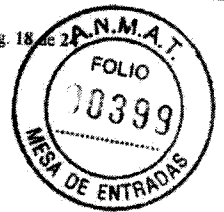
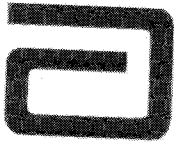
abbott_argentina_regulatorio@abbott.com
Tel.: 54 11 42294245
Fax: 54 11 4229 4366

Abbott
A Promise for Life

IF-2018-38462384-APN-DGAM/A#ANMAT

ANCHO & MOZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....
16 ENE. 2019



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

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

Manía: La incidencia de episodios emergentes del tratamiento fue determinada sobre la base de los datos combinados de dos estudios clínicos controlados con placebo llevados a cabo con Divalproato de sodio en el tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar. Las reacciones adversas fueron habitualmente de severidad leve o moderada, pero a veces fueron lo suficientemente serias como para interrumpir el tratamiento. La Tabla 1 detalla aquellos episodios adversos informados por los pacientes cuya incidencia en el grupo tratado con Divalproato de sodio fue mayor del 5% y mayor de la del grupo de placebo, o donde la incidencia en el grupo tratado con Divalproato de sodio fue significativamente mayor que en el grupo de placebo. Los vómitos fueron el único episodio informado por un número significativamente mayor de pacientes tratados con Divalproato de sodio que con placebo.

Tabla 1

Episodio Adverso	Divalproato de sodio (n=89)	Placebo (n=97)
Náuseas	22%	15%
Somnolencia	19%	12%
Mareos	12%	4%
Vómitos	12%	3%
Lesión Accidental	11%	5%
Astenia	10%	7%
Dolor Abdominal	9%	8%
Dispepsia	9%	8%
Erupción	6%	3%

¹ Los siguientes episodios adversos se produjeron con una incidencia igual o mayor con placebo que con Divalproato de sodio: dorsalgia, cefalea, dolor (inespecífico), constipación, diarrea, temblor y faringitis.

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

- Generales: dolor torácico, escalofríos, escalofríos y fiebre, quistes, infecciones y rigidez de cuello.
- Sistema cardiovascular: hipertensión, hipotensión, palpitaciones, hipotensión postural, taquicardia y vasodilatación.
- Sistema digestivo: anorexia, incontinencia fecal, flatulencia, gastroenteritis, glositis, absceso periodontal.
- Sistema hemolinfático: equimosis.

Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina

Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

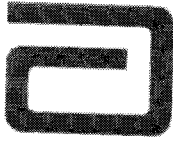
Abbott
A Promise for Life

IF-2018-56662384-APN-DE...ANMMA T

ANALIA N. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



- Trastornos metabólicos/nutricionales: edema, edema periférico.
- Sistema musculoesquelético: artralgia, artrosis, calambres en las piernas, contracciones espasmódicas.
- Sistema nervioso: sueños anormales, marcha anormal, agitación, ataxia, reacción catatónica, confusión, depresión, diplopía, disartria, alucinaciones, hipertonia, hipoquinesia, insomnio, parestesia, hiperreflexia, discinesia tardía, trastornos del pensamiento, vértigo.
- Sistema respiratorio: disnea, rinitis.
- Piel y faneras: alopecia, lupus eritematoso discoide, piel seca, furunculosis, erupción maculopapulosa, seborrea.
- Sentidos especiales: ambliopía, conjuntivitis, sordera, sequedad ocular, otalgia, dolor ocular y tinnitus.
- Sistema genitourinario: dismenorrea, disuria, incontinencia urinaria.

Migraña: La Tabla 2 detalla los episodios adversos informados por los pacientes de los estudios controlados con placebo cuya incidencia en el grupo tratado con Divalproato de sodio fue superior al 5% y superior a la del tratado con placebo.

Tabla 2

Episodios adversos informados por > 5% de los pacientes tratados con Divalproato de sodio durante los estudios controlados con placebo en migraña con una incidencia mayor que la de los pacientes que recibieron placebo ¹		
Episodio por Sistema Corporal	Divalproato de sodio (N=202)	Placebo (N=81)
Sistema Gastrointestinal		
Náuseas	31%	10%
Dispepsia	13%	9%
Diarrea	12%	7%
Vómitos	11%	1%
Dolor Abdominal	9%	4%
Aumento del Apetito	6%	4%
Sistema Nervioso		
Astenia	20%	9%
Somnolencia	17%	5%
Mareos	12%	6%
Temblores	9%	0%
Otro		
Aumento de Peso	8%	2%
Dorsalgia	8%	6%
Alopecia	7%	1%

¹ Los siguientes episodios adversos se produjeron en por lo menos 5% de los pacientes tratados con Divalproato de sodio, con una incidencia igual o mayor en los pacientes que recibieron placebo que en los que recibieron Divalproato de sodio: dolor (inespecífico), infección, síndrome gripal y faringitis.

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

- Generales: dolor pectoral, escalofríos, edema facial, fiebre y malestar.
- Sistema cardiovascular: vasodilatación
- Sistema digestivo: anorexia, constipación, boca seca, flatulencia, trastorno gastrointestinal (inespecífico) y estomatitis.
- Sistema hemolinfático: equimosis.
- Trastornos metabólicos/nutricionales: edema periférico, TGO y TGP elevadas.
- Sistema musculoesquelético: calambres en las piernas y mialgia.
- Sistema nervioso: sueños anormales, amnesia, confusión, depresión, labilidad emocional, insomnio, nerviosismo, parestesia, trastornos del habla, trastornos del pensamiento y vértigo.
- Sistema respiratorio: aumento de la tos, disnea, rinitis y sinusitis.
- Piel y faneras: prurito y erupción.
- Sentidos especiales: conjuntivitis, trastornos auditivos, pervisión del gusto y tinnitus.
- Sistema genitourinario: cistitis, metrorragia y hemorragia vaginal.

Epilepsia: Crisis parciales complejas (CPC): basado en un estudio controlado contra placebo de terapéutica adyuvante de crisis parciales complejas, el Divalproato de sodio fue generalmente bien tolerado siendo los efectos adversos de leves a moderados en severidad. La intolerancia fue la razón primaria de discontinuación

Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina

Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

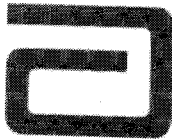
abbott.argentina.regulatorio@abbott.com
Tel.: 54 11 42294245
Fax: 54 11 4229 4366

Abbott
A Promise for Life

IF-2018-38461384-APN-DEGAMA/ANMAT

ANEXO N.º 00000
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....
16 ENE. 2019



en los pacientes tratados con Divalproato de sodio (6%) comparado con un 1% de los pacientes tratados con placebo. La tabla 3 enumera los efectos adversos emergentes del tratamiento informados en > 5% en pacientes tratados con Divalproato de sodio y para los que la incidencia fue mayor que en el grupo placebo, en el estudio controlado contra placebo de terapia adyuvante para CPC. Dado que los pacientes también estaban tratados con otras drogas antiepilépticas, no es posible determinar en la mayoría de los casos si los siguientes efectos adversos pueden ser atribuidos al Divalproato de sodio solamente o a la combinación con otras drogas antiepilépticas.

Tabla 3

Eventos adversos informados en > 5% de pacientes tratados con Divalproato de sodio durante un estudio controlado contra placebo de terapia adyuvante para CPC		
Sistema corporal/Evento	Divalproato de sodio (%) (n = 77)	Placebo (%) (n = 70)
Generales		
Cefalea	31	21
Astenia	27	7
Fiebre	6	4
Sistema gastrointestinal		
Náuseas	48	14
Vómitos	27	7
Dolor abdominal	23	6
Diarrea	13	6
Anorexia	12	0
Dispepsia	8	4
Constipación	5	1
Sistema nervioso		
Somnolencia	27	11
Tembor	25	6
Mareos	25	13
Diplopía	16	9
Ambliopía / visión borrosa	12	9
Ataxia	8	1
Nistagmus	8	1
Labilidad emocional	6	4
Anormalidades del pensamiento	6	0
Amnesia	5	1
Sistema Respiratorio		
Síndrome gripal	12	9
Infección	12	6
Bronquitis	5	1
Rinitis	5	4
Otros		
Alopecia	6	1
Pérdida de peso	6	0

La tabla 4 muestra los efectos adversos emergentes del tratamiento informado en el grupo de Divalproato a altas dosis, y para los cuales la incidencia fue mayor que en el grupo de dosis bajas, en un estudio controlado de monoterapia con Divalproato de sodio para CPC. Dado que a los pacientes se les estaba discontinuando otra droga antiepiléptica durante la primera fase del estudio, no es posible determinar si los siguientes efectos adversos pueden ser atribuidos sólo al Divalproato de sodio o a la combinación con otras drogas antiepilépticas.

Tabla 4

Eventos adversos informados en > 5% de los pacientes con altas dosis en un estudio controlado de Divalproato de sodio como monoterapia para CPC		
Sistema corporal / evento	Altas dosis (%) (n = 131)	Bajas dosis (%) (n = 134)
Generales		
Astenia	21	10
Sistema digestivo		
Náuseas	34	26
Diarrea	23	19

Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina

Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

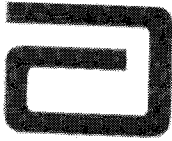
Abbott
A Promise for Life

IF-2018-56662386-APN-DERMA/ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es una copia del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



Eventos adversos informados en > 5% de los pacientes con altas dosis en un estudio controlado de Divalproato de sodio como monoterapia para CPC		
Sistema corporal / evento	Altas dosis (%) (n = 131)	Bajas dosis (%) (n = 134)
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		
Temblores	57	19
Somnolencia	30	18
Mareos	18	13
Insomnio	15	9
Nerviosismo	11	7
Amnesia	7	4
Nistagmus	7	1
Depresión	5	4
Sistema respiratorio		
Infección	20	13
Faringitis	8	2
Disnea	5	1
Piel y faneras		
Alopecia	24	13
Sentidos especiales		
Ambliopía / visión borrosa	8	4
Tinnitus	7	1

* La cefalea ocurrió sólo en > 5% de los pacientes del grupo de altas dosis con igual o mayor incidencia que en el grupo de bajas dosis. Los efectos adversos adicionales siguientes fueron informados en más del 1% pero en menos del 5% de los 358 pacientes tratados con Divalproato de sodio en los estudios controlados de CPC.

- Generales: dorsalgia, dolor de pecho, malestar
- Sistema cardiovascular: taquicardia, hipertensión, palpitaciones
- Sistema digestivo: aumento del apetito, flatulencia, hematemesis, eructos, pancreatitis, absceso periodontal
- Sistema hemolinfático: petequias
- Trastornos metabólicos/nutricionales: aumento de TGO y TGP.
- Sistema musculoesquelético: mialgia, sacudidas, artralgia, calambres en las piernas, miastenia
- Sistema nervioso: ansiedad, confusión, marcha anormal, parestesia, hipertonia, incoordinación, sueños anormales, trastorno de la personalidad.
- Sistema respiratorio: sinusitis, tos incrementada, neumonía, epistaxis
- Piel y faneras: erupción, prurito, piel seca.
- Sentidos especiales: perversión del gusto, visión anormal, otitis media.
- Sistema urogenital: incontinencia urinaria, vaginitis, dismenorrea, amenorrea, polaquiuria.
- **Sistema nervioso central: Se han reportado trastornos extrapiramidales.**

Otras poblaciones de pacientes: Los efectos adversos que se informaron con todas las presentaciones de Valproato en ensayos en epilepsia, informes espontáneos, y otras fuentes, se describen a continuación por sistema corporal. Encefalopatía en ausencia de niveles elevados de amonio ha sido reportado en datos de post-marketing.

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

Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina

Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

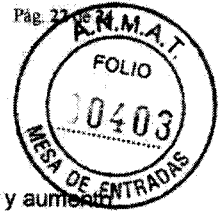
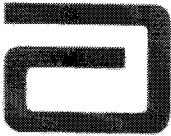
abbott.argentina.regulatorio@abbott.com
Tel.: 54 11 42294245
Fax: 54 11 4229 4366

Abbott
A Promise for Life

IF-2018-38462384-APN-DEMA/ANMAT

ANALIA S. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....
16 ENE. 2019



(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 antiepiléptica. 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, **trastornos extrapiramidales incluyendo parkinsonismo y encefalopatía** en ausencia de niveles elevados de amonio 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 de niveles plasmáticos inadecuadamente altos. Aunque se ha informado de recuperación luego de la discontinuación de la droga, se registraron casos fatales en pacientes con encefalopatía hiperamoniémica, particularmente en pacientes con trastornos subyacentes del ciclo de la urea. (ver Advertencias - Trastornos del ciclo de la urea y Precauciones). Además, ha habido reportes de encefalopatía en ausencia de niveles elevados de amonio. Ha 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: 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 otro caso fatal de necrólisis epidérmica tóxica, en un paciente de 35 años de edad con SIDA que recibía muchas medicaciones concomitantes y quien tenía antecedentes de múltiples reacciones dermatológicas provocadas por fármacos. Se han informado reacciones cutáneas serias con la coadministración de Lamotrigina y Valproato (ver Precauciones - Interacciones Medicamentosas).


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.

Musculoesqueléticos: 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: Se han presentado casos de trombocitopenia e inhibición de la fase secundaria de la agregación plaquetaria las que pueden estar reflejadas en alteración en el tiempo de sangría, petequias, hematomas, epistaxis y hemorragia (ver Precauciones -Interacciones Medicamentosas). Se han observado casos de linfocitosis relativa, macrocitosis, anemia incluyendo la forma macrocítica con o sin deficiencia de folatos, pancitopenia, anemia aplásica, agranulocitosis, hipofibrinogenemia y porfiria intermitente aguda. También se informó leucopenia, eosinofilia y supresión de la médula ósea.

Hepáticos: Es frecuente observar ligeras elevaciones de las transaminasas (por ejemplo, TGO y TGP) y de la


Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

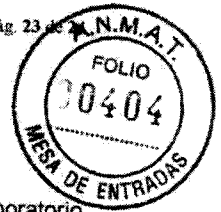
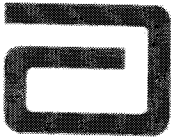
abbott.argentina.regulatorio@abbott.com
Tel.: 54 11 42294245
Fax: 54 11 4229 4366

 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-36662384-APN-DEAM/ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....**16 ENE. 2019**



LDH, las que parecen ser dosis-dependientes. Ocasionalmente, los resultados de las pruebas de laboratorio incluyen también aumentos en la bilirrubina sérica y alteraciones en otras pruebas de la función hepática. Estos resultados pueden ser reflejo de hepatotoxicidad potencialmente severa (ver Advertencias).

Endócrinos: Hubieron informes de menstruaciones irregulares y amenorrea secundaria, y raros casos de tumefacción mamaria, tumefacción de la glándula parótida, galactorrea e hiperandrogenismo (hirsutismo, virilismo, acné, alopecia con patrón masculino y/o andrógenos aumentados) en pacientes bajo tratamiento con Valproato. Se ha informado de pruebas anormales de la función tiroidea incluyendo hipotiroidismo (ver Precauciones - Generales). Ha habido informes infrecuentes de enfermedad ovárica poliquística. No se ha establecido una relación causa/efecto.

Pancreáticos: Se han comunicado episodios de pancreatitis aguda, incluyendo casos fatales, en pacientes tratados con Valproato (ver Advertencias).

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

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

Sentidos Especiales: Pérdida de la audición reversible o irreversible; no se ha establecido una relación causa/efecto. También se informó otalgia.

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, rbdomiólisis, deficiencia de biotina/deficiencia de biotinidasa, dolor óseo, incremento de la tos, neumonía, otitis media, bradicardia, vasculitis cutánea, fiebre e hipotermia.

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-Hiperamonemia) y deberán, a su vez, informar al médico tratante en caso de que apareciera alguno de estos síntomas.

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

Dado que el Divalproato de sodio ha estado asociado con ciertos tipos de defectos de nacimiento, las mujeres en edad fértil que consideren la utilización de Divalproato de sodio deberán ser advertidas acerca de los riesgos con el uso de Divalproato de sodio durante el embarazo.

Se han notificado casos raros de residuos del medicamento en las heces, algunos de los cuales se produjeron en pacientes con trastornos gastrointestinales anatómicos (incluida ileostomía o colostomía) o funcionales con tiempos de tránsito GI cortos. En algunos informes, los residuos del medicamento se produjeron en el contexto de la diarrea. Se recomienda controlar los niveles plasmáticos de valproato en pacientes que presenten residuos del medicamento en las heces y el estado clínico de los pacientes. Si estuviera clínicamente indicado, podrá considerarse el tratamiento alternativo

SOBREDOSIFICACIÓN


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

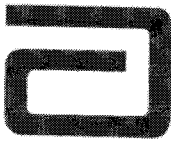
abbott.argentina.regulatorio@abbott.com
Tel: 54 11 42294245
Fax: 54 11 4229 4366

 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-38461384-APN-DGAM/ANMAT

ANALIA S. MAZAN
Es Impresion del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha: **16 ENE. 2019**



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 hemodiálisis junto con hemoperfusión puede eliminar gran parte de la droga. El beneficio del lavado gástrico o la emesis variarán según el tiempo transcurrido desde la ingestión del fármaco. Se deberá aplicar medidas generales de apoyo prestando particular atención al mantenimiento de una adecuada diuresis. La Naloxona puede revertir los efectos depresores de la sobredosis de Valproato sobre el SNC. Debido a que la Naloxona teóricamente también podría revertir los efectos antiepilépticos del Valproato, deberá emplearse con precaución en pacientes con epilepsia.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse las 24 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 de 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.

CONSERVACIÓN

Se recomienda conservar los comprimidos de Valcote entre 15 y 30 ° C.


PRESENTACIÓN


Valcote, en sus distintas **concentraciones**, se presenta en envases conteniendo 20, 30, 40, 50, 500 y 1000 comprimidos, las dos últimas presentaciones para USO HOSPITALARIO.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 38.638 - Elaborado por Abbott Laboratories Argentina S.A. - Ing. E. Butty 240, Piso 12° (C1001AFB) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - *Planta Industrial: Valentín Vergara 7989 (B1891EUE) Ingeniero Allan - Partido de Florencio Varela - Directora Técnica: Mónica E. Yoshida - Farmacéutica*

Fecha de última revisión: Julio 2018 MD-Reg
Aprobado por disposición:


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

IF-2018-38461384-APN-DEAM/ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha: **16 ENE. 2019**.....



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-56461584-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 5 de Noviembre de 2018

Referencia: EX-2018-37890621- Prospectos VALCOTE 125-250-500 mg, Certificado N°38.638

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 24 pagina/s.

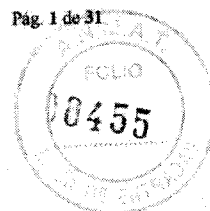
Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.11.05 13:05:49 -03'00'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.11.05 13:05:53 -03'00'

ANALIA S. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha: **16 ENE. 2019**



**PROYECTO DE PROSPECTO
VALCOTE ER**

LISTA N°: 7126 /3826

DIVALPROATO DE SODIO

COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN CONTROLADA - Venta bajo receta -Industria Norteamericana

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido de liberación controlada de VALCOTE ER 500 mg contiene: Divalproato de sodio (equivalente a 500 mg de Ácido Valproico) 538,10 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa, 300,0 mg; Lactosa monohidratada, 81,90 mg; Celulosa microcristalina, 50,0 mg; Dióxido de silicio, 30,0 mg; Sorbato de potasio, 0,4 mg; Opadry II -Y-22-17515- Gris, 40,0 mg; Opadry YS-1-19025-A-Claro, 10,0 mg; Colorante FD&C Azul N°1, 0,809 µl.

Cada comprimido de liberación controlada de VALCOTE ER 250 mg contiene: Divalproato de sodio (equivalente a 250 mg de Ácido Valproico) 269,10 mg; Hipromelosa, 292,5 mg; Celulosa microcristalina, 62,4 mg; Dióxido de silicio, 26,0 mg; Opadry YS - 1-19025-A Claro, 9,75 mg; Opadry II -30-18037 Blanco, 26,0 mg; Sorbato de potasio, 0,13 mg; Tinta azul (para impresión de comprimido), 0,737 µl.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiepiléptico y preventivo de la migraña. Antimaniaco.

INDICACIONES

Manía: Los comprimidos de VALCOTE ER están indicados para el tratamiento de los episodios maniacos agudos o mixtos asociados con el trastorno bipolar, con o sin signos psicóticos. Un episodio maniaco es un período caracterizado por humor irritable, expansivo o anormal y persistentemente elevado. Los síntomas típicos de manía incluyen verbosidad, hiperactividad motora, escasa necesidad de sueño, fuga de ideas, delirio de grandeza, juicio pobre, agresividad y posible hostilidad.

Un episodio mixto está caracterizado por los criterios de un episodio maniaco junto con aquellos de un episodio de depresión mayor (humor deprimido, pérdida de interés o placer en casi todas las actividades). La eficacia de VALCOTE ER está basada en parte en estudios llevados a cabo en esta indicación y fue confirmada en un estudio de tres semanas de duración en pacientes que reunían los criterios del DSM-IV TR para el trastorno bipolar I, de tipo maniaco (DSM-IV F31.X), o mixto (DSM-IV F31.6), internados por manía aguda.

La eficacia de VALCOTE ER para el uso a largo plazo en manía, es decir, más de 3 semanas, no ha sido demostrada en estudios clínicos controlados. Por lo tanto, los médicos que decidan la utilización de VALCOTE ER por períodos prolongados deberán reevaluar continuamente los riesgos y beneficios a largo plazo de la droga en cada caso en particular.

Epilepsia: VALCOTE ER está indicado como monoterapia y como terapia adyuvante en tratamiento de adultos y niños de 10 años o más con crisis parciales complejas, ya sean aisladas o bien asociadas con otros tipos de crisis.

Los comprimidos de Divalproato de Sodio de Liberación Prolongada, también están indicados para el uso como terapia única o adyuvante en el tratamiento de crisis de ausencia simple y compleja en adultos y niños de 10 años o más y adicionalmente, en adultos y niños de 10 años o más con múltiples tipos de crisis que incluyan las crisis de ausencia.

Migraña: VALCOTE ER está indicado para la prevención de la migraña en adultos. No existe evidencia que avale la utilidad de VALCOTE ER en el tratamiento del episodio agudo de este tipo de cefalea. Debido a que el Ácido Valproico puede resultar perjudicial para el feto, VALCOTE ER no deberá ser empleado en mujeres en edad fértil a menos que el fármaco sea esencial para el manejo de su condición médica (Ver Precauciones,

Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina

Dra. Elana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

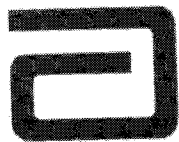
Abbott
A Promise for Life

IF-2018-38649816-APN-DGAM/ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impreso del documento original
generado y firmado digitalmente
DES PACHO INMA

16 ENE. 2019

Fecha:.....



y Advertencias – Mujeres en Edad Fértil). El Divalproato de Sodio está contraindicado durante el embarazo en mujeres que recibían tratamiento para profilaxis de migraña (Ver Precauciones, y Advertencias – uso en el embarazo).

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de Acción y Farmacodinamia: El Divalproato de sodio se disocia a ión Valproato en el tracto gastrointestinal. Aún no se ha establecido el mecanismo por el cual el Valproato ejerce su acción terapéutica. Se ha sugerido que su acción antiepiléptica se debe al aumento de las concentraciones de Ácido gamma-aminobutírico (GABA) en el cerebro.

Farmacocinética

Absorción/Biodisponibilidad: La biodisponibilidad absoluta de las tabletas de VALCOTE ER administradas como una dosis única después de las comidas, fue aproximadamente del 90% en relación a la infusión intravenosa. Cuando se administra en iguales dosis totales diarias, la biodisponibilidad de VALCOTE ER es menor que la del Divalproato de sodio (comprimidos con cubierta entérica). En estudios de múltiples dosis en sujetos sanos (N=82) y en pacientes con epilepsia (N=86), cuando se administró en ayuno y sin ayuno VALCOTE ER una vez al día, produjo un promedio de biodisponibilidad del 89% en relación a una dosis diaria total e igual de Divalproato de sodio administrado 2, 3 ó 4 veces al día.

El tiempo medio para alcanzar las concentraciones máximas de VALCOTE ER (C_{max}) después de la administración de VALCOTE ER, variaron de 4 a 17 hs. Después de la administración de varias dosis únicas diarias de VALCOTE ER, la fluctuación entre las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas de Valproato, fue de 10-20 % inferior a la de Divalproato de sodio regular, administrado 2, 3 ó 4 veces por día.

Conversión de Divalproato de sodio a VALCOTE ER: Cuando el VALCOTE ER es dado en dosis de 8 a 20 % mayores a la dosis diaria total de Divalproato de sodio, ambas formulaciones son bioequivalentes.

En dos estudios cruzados, randomizados, fueron comparadas dosis diarias múltiples de Divalproato de sodio con dosis diarias únicas de un 8 a 20% mayores de VALCOTE ER. En dichos estudios los regímenes de VALCOTE ER y Divalproato de sodio fueron equivalentes en relación al área bajo la curva. Adicionalmente, la C_{max} de Valproato fue menor, y la C_{min} fue mayor ó igual para VALCOTE ER en relación a los regímenes de Divalproato de sodio (ver tabla).

Biodisponibilidad de las tabletas de VALCOTE ER relativa al Divalproato de sodio cuando la dosis de VALCOTE ER es 8-20 % mayor

Estudio/ Población	Regímenes de VALCOTE ER vs Divalproato de sodio	BIODISPONIBILIDAD RELATIVA		
		AUC ₀₋₂₄	C _{max}	C _{min}
Voluntarios sanos N=35	1000 a 1500 mg VALCOTE ER vs 875 a 1250 mg Divalproato de sodio	1.059	0.882	1.173
Pacientes con epilepsia con drogas concomitantes enzimoinductoras N=64	1000 a 5000 mg VALCOTE ER vs 875 a 4250 mg Divalproato de sodio	1.008	0.899	1.022

Drogas antiepilépticas concomitantes (fueron evaluadas Topiramato, Fenobarbital, Carbamazepina, Fenitoína y Lamotrigina), que inducen el sistema de la citocromo P450, no alteró significativamente la biodisponibilidad de Valproato cuando se realizó la conversión de Divalproato de sodio a VALCOTE ER. Se ha demostrado que, después de la administración de dosis múltiples, VALCOTE ER administrado una vez al día provoca una fluctuación porcentual (definida como $100 \times [C_{max} - C_{min}] / [\text{concentración promedio}]$) 10-20% inferior a la de VALCOTE Comprimidos de cubierta entérica administrado dos veces por día. VALCOTE

[Firma]
Dra. Moniça E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina

[Firma]
Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butry 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

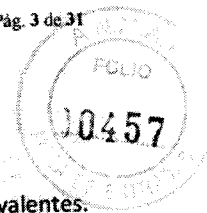
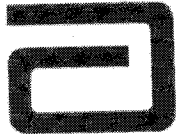
Abbott
A Promise for Life

IF-2018-38449716-APN-DEAM/ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



Comprimidos de liberación controlada y VALCOTE Comprimidos de cubierta entérica no son bioequivalentes.

Distribución: Unión a proteínas: La unión del Valproato a proteínas plasmáticas depende de la concentración, y la fracción libre aumenta aproximadamente entre un 10% con concentraciones de 40 mcg/ml y un 18,5% con concentraciones de 130 mcg/ml. La unión del Valproato a las proteínas disminuye en los ancianos, en pacientes con hepatopatías crónicas, pacientes con deterioro 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 la Fenitoína, Carbamazepina, Warfarina y Tolbutamida) (véase Precauciones, Interacciones Medicamentosas para mayores detalles sobre las interacciones farmacocinéticas del Valproato con otras drogas).

Distribución en el SNC: Las concentraciones de Valproato en el líquido cefalorraquídeo (LCR) 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 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 se elimina por otros mecanismos oxidativos. Menos del 3% de la dosis administrada se excreta intacta en la orina.

La relación entre la dosis y la concentración de Valproato total no es 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 libre es lineal.

Eliminación: El clearance plasmático medio y el volumen de distribución del Valproato total son de 0,56 litro/h/1,73 m² y 11 litros/1,73 m², respectivamente. El clearance plasmático medio y el volumen de distribución del Valproato libre son de 4,6 litros/h/1,73 m² y 92 litros/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 - 1g.

Los valores citados se aplican principalmente a pacientes que no reciben drogas que afectan los sistemas enzimáticos del metabolismo hepático. Por ejemplo, los pacientes que reciben agentes antiepilépticos enzimoinductores (Carbamazepina, Fenitoína y Fenobarbital) depurarán el Valproato en forma más rápida. Debido a estos cambios en el clearance del Valproato, deberá intensificarse el monitoreo de las concentraciones antiepilépticas cada vez que se agreguen o se suspendan fármacos antiepilépticos concomitantes.

Poblaciones especiales

Neonatos: Nota: Hasta el momento no se ha establecido la seguridad y eficacia del Divalproato de sodio de Liberación prolongada en la profilaxis de la migraña en pacientes pediátricos. Por lo tanto, la información detallada a continuación, sólo es aplicable en dichos pacientes para la indicación: epilepsia. Dentro de los primeros dos meses de vida, los niños presentan una capacidad marcadamente disminuida para eliminar el Valproato en comparación con niños mayores y adultos. Esto se debe a un clearance más bajo (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: Nota: Hasta el momento no se ha establecido la seguridad y eficacia del Divalproato de sodio de Liberación prolongada en la profilaxis de la migraña en pacientes pediátricos. Por lo tanto, la información detallada a continuación, sólo es aplicable en dichos pacientes para la indicación: epilepsia. Los pacientes pediátricos (entre 3 meses y 10 años) poseen un 50% más de clearance, expresado en el peso (es decir,


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

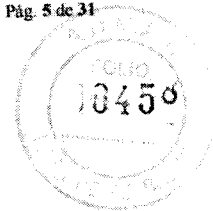
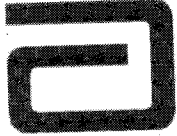
abbott_argentina_regulatorio@abbott.com
Tel.: 54 11 42294245
Fax: 54 11 4229 4366

 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-38449616-APN-DESA/ANMAT

ANTHONY W. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....
16 ENE. 2019



POSOLOGÍA - FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Divalproato de sodio /Valproato de sodio/ Ácido valproico debe iniciarse y supervisarse preferiblemente por un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia, la manía o la profilaxis de la migraña.

Divalproato de sodio / valproato de sodio/ Ácido valproico no debe usarse en niños, mujeres y mujeres en edad fértil a menos que otros tratamientos sean ineficaces o no tolerados.

Divalproato de sodio/Valproato de sodio/ Ácido valproico se prescribe y dispensa de acuerdo con las medidas para la prevención del embarazo mencionadas en la sección de contraindicaciones y advertencias.

Después de que el médico tratante determine la idoneidad del paciente, El divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico se debe prescribir preferiblemente como monoterapia y a la dosis efectiva más baja, si es posible como una formulación de liberación prolongada. La dosis diaria debe ser dividida en al menos dos dosis únicas.

VALCOTE ER es un producto de liberación prolongada para administración oral una vez al día. Los comprimidos de VALCOTE ER deben ingerirse enteros, sin masticar.

Manía: Los comprimidos de VALCOTE ER se administran por vía oral. La dosis inicial recomendada es de 25 mg/kg/día administrada una vez al día. Esta dosis deberá aumentarse tan rápidamente como sea posible hasta alcanzar la menor dosis terapéutica que produzca el efecto clínico deseado o el rango de concentraciones plasmáticas deseadas. En un estudio clínico controlado contra placebo en manía aguda o tipo mixto, los pacientes se dosificaron hasta llegar a una respuesta clínica, con concentraciones plasmáticas valle de entre 85 y 125 mcg/ml. La dosis máxima recomendada es de 60 mg/kg/día. No hay evidencias disponibles de estudios controlados que orienten al médico en el manejo a más largo plazo de un paciente que mejore durante el tratamiento con VALCOTE ER de un episodio maniaco agudo. Si bien existe consenso de que el tratamiento farmacológico más allá de una respuesta aguda resulta deseable, tanto para el mantenimiento de la dosis inicial como para la prevención de nuevos episodios maniacos, no hay datos que avalen los beneficios de VALCOTE ER en tales tratamientos durante períodos más largos (es decir, más allá de 3 semanas).

Epilepsia: El Divalproato de sodio está indicado como monoterapia y como terapia adyuvante en las crisis parciales complejas (CPC) y en crisis de ausencia simple y compleja en adultos y pacientes pediátricos de 10 años o más.


Como la dosificación de Divalproato de sodio se titula en forma ascendente, las concentraciones de Fenobarbital, Carbamazepina y/o Fenitoína pueden verse afectadas (ver Precauciones -Interacciones Medicamentosas).


Crisis parciales complejas (CPC) - Para adultos y niños de 10 o más años de edad.

Monoterapia (terapia inicial): El Divalproato de sodio no ha sido estudiado como terapia inicial. El tratamiento debe iniciarse con dosis de 10 a 15 mg/kg/día, con incrementos de 5 a 10 mg/kg/semana hasta alcanzar una respuesta clínica óptima; generalmente dicha respuesta se alcanza con dosis diarias inferiores a 60 mg/kg/día. Si no se logra una respuesta óptima, deberán medirse los niveles plasmáticos para determinar si están o no dentro de los niveles aceptados en general (50 a 100 mcg/ml). No pueden hacerse recomendaciones con respecto a la seguridad de Valproato en dosis superiores a 60 mg/kg/día.

La probabilidad de trombocitopenia aumenta significativamente con concentraciones plasmáticas totales mínimas de Valproato superiores a 110 mcg/ml en mujeres y 135 mcg/ml en hombres. El beneficio de un mejor control de las crisis con mayores dosis debe ser evaluado en contraposición a 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 una respuesta clínica óptima. Habitualmente


Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Kieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

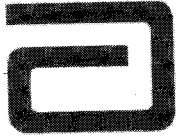
Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 Piso 12 C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As., Argentina

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

 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-38449016-APN-DGAM/ANMAT

ANCHA S. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT
Fecha: **16 ENE 2019**



ml/min/kg), que los adultos. Los niños mayores de 10 años presentan parámetros farmacocinéticos similares a los de los adultos. El perfil farmacocinético de Valproato luego de la administración de Divalproato de sodio de liberación prolongada fue caracterizado en un estudio multicéntrico de múltiples dosis, abierto, sin ayuno, en niños y adolescentes. Las dosis de Divalproato de Sodio de liberación prolongada suministrada una vez por día oscilaron entre 250 y 1750 mg.

La administración de Divalproato de sodio de liberación prolongada suministrada una vez por día en pacientes pediátricos (10 a 17 años) produjo perfiles de concentración plasmática / tiempo de Ácido Valproico similares a aquéllos observados en adultos.

Ancianos: Se ha demostrado que la capacidad de los pacientes de edad avanzada (rango etario: 68 a 89 años) para eliminar Valproato es reducida en comparación con la de los pacientes de mediana edad (entre 22 y 26 años). El clearance intrínseco se reduce en un 39% y la fracción libre aumenta en un 44%. Por consiguiente, deberá reducirse la dosis inicial en los ancianos (véase Posología – Forma de Administración).

Efectos del sexo: No existen diferencias en el clearance de la fracción libre, corregido por área de superficie corporal, entre hombres y mujeres ($4,8 \pm 0,17$ y $4,7 \pm 0,07$ litros/h por $1,73 \text{ m}^2$, respectivamente).

Efectos de la raza: No se han evaluado los efectos de la raza sobre la cinética del Valproato

Efectos de las enfermedades:


Enfermedades hepáticas: (véase Advertencias, Contraindicaciones). Las enfermedades hepáticas alteran la capacidad de eliminar Valproato. En un estudio, el clearance del Valproato libre disminuyó un 50% en 7 pacientes con cirrosis y un 16% en 4 pacientes con hepatitis aguda, en comparación con 6 pacientes sanos. En dicho estudio, la vida media del Valproato aumentó de 12 a 18 horas. Las enfermedades hepáticas también están asociadas con menores concentraciones de albúmina y mayores fracciones libres (de 2 a 2,6 veces) de Valproato. Por consiguiente, el monitoreo de las concentraciones totales puede dar lugar a interpretaciones falsas, ya que en pacientes con hepatopatías las concentraciones libres pueden ser muy elevadas, mientras que las concentraciones totales pueden parecer normales.


Enfermedades renales: Se ha informado de una ligera reducción (27%) en el clearance del 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 de un 20%. Por lo tanto, no sería 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 interpretaciones erróneas.

Niveles plasmáticos y efecto clínico: La relación entre concentración plasmática y respuesta clínica no está bien documentada. Un factor contribuyente es la unión a las proteínas no lineal dependiente de la concentración del Valproato, lo que afecta el clearance de la droga. Por lo tanto, el monitoreo de la concentración sérica de Valproato total no constituye un índice confiable de los compuestos bioactivos del Valproato. Por ejemplo, debido a que la unión del Valproato a las proteínas plasmáticas depende de la concentración, la fracción libre aumenta aproximadamente entre un 10% con concentraciones de 40 mcg/ml y un 18,5% con concentraciones de 130 mcg/ml. En ancianos, en pacientes con hiperlipemia y en aquellos con enfermedades hepáticas o renales, la fracción libre es más elevada que la esperada.

Manía: En un estudio clínico controlado contra placebo en manía aguda, los pacientes fueron dosificados hasta lograr la respuesta clínica, con concentraciones plasmáticas valle de entre 85 y 125 mcg/ml (véase Posología - Forma de Administración).

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.


Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

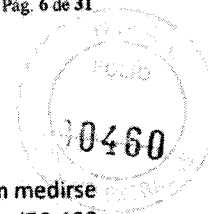
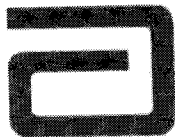
Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 Piso 12 C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As., Argentina

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

 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-38649016-APN-DGAM/ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT
Fecha: **16 ENE. 2019**.....



ésta se alcanza con dosis diarias inferiores a 60 mg/kg/día. Si dicha respuesta no se alcanza, deberán medirse los niveles plasmáticos para determinar si están dentro del rango terapéutico usualmente aceptado (50-100 mcg/ml). No pueden hacerse recomendaciones con respecto a la seguridad del Valproato para su uso en dosis mayores a 60 mg/kg/día. La dosificación de las drogas antiepilépticas concomitantes (AED) puede reducirse habitualmente en aproximadamente un 25% cada dos semanas. Esta reducción puede iniciarse al comienzo del tratamiento con Divalproato sódico o demorarse por una a dos semanas si se sospecha la ocurrencia de crisis como consecuencia de la misma. La velocidad y duración de la suspensión de la droga antiepiléptica concomitante puede ser altamente variable, y los pacientes serán rigurosamente monitoreados durante este período debido al posible aumento de frecuencia de las crisis.

Tratamiento adyuvante: El Divalproato de sodio puede agregarse al régimen en dosis de 10 a 15 mg/kg/día. La dosificación puede aumentarse de 5 a 10 mg/kg/semana hasta alcanzar una respuesta clínica óptima. Habitualmente dicha respuesta se logra con dosis diarias inferiores a 60 mg/kg/día. Si el resultado no se alcanzara, deberán medirse los niveles plasmáticos para determinar si están o no dentro del rango usualmente aceptado (50 a 100 mcg/ml). No puede hacerse ninguna recomendación acerca de la seguridad del Valproato en dosis mayores a 60 mg/kg/día.

En un estudio de tratamiento adyuvante para CPC, en el cual los pacientes recibían Carbamazepina o Fenitoína agregados al Divalproato de sodio, no fue necesario realizar ajustes de la dosis de Carbamazepina o Fenitoína. Sin embargo, dado que el Divalproato de sodio puede interactuar con éstos u otras drogas antiepilépticas administradas concomitantemente, así como con otras drogas (ver Interacciones Medicamentosas), se recomienda determinar periódicamente las concentraciones plasmáticas de las drogas antiepilépticas concomitantes durante la primera fase del tratamiento (ver Interacciones Medicamentosas).

Crisis de ausencia simples y complejas para adultos y niños de 10 años o más: La dosis inicial recomendada es de 15 mg/kg/día, aumentando a intervalos de una semana entre 5 y 10 mg/kg/día hasta que puedan controlarse las crisis o los efectos adversos impidan posteriores aumentos. La dosis máxima recomendada es de 60 mg/kg/día.

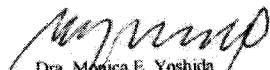
No se ha establecido una correlación válida entre la dosis diaria, las concentraciones séricas y el efecto terapéutico. Sin embargo, las concentraciones séricas de Valproato para la mayoría de los pacientes con crisis de ausencia oscilarán entre 50 y 100 mcg/ml. Algunos pacientes pueden ser controlados con concentraciones séricas menores o mayores (ver Farmacología Clínica).


Como la dosificación de Divalproato de sodio es titulada en forma ascendente, 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 más graves, debido a la posibilidad de precipitar un estado epiléptico con hipoxia y riesgo de muerte consiguientes (ver Advertencias)

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 o manía. 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.

En pacientes que hayan recibido previamente Ácido Valproico (Depakene), el tratamiento con Divalproato de sodio (Valcote) deberá iniciarse con la misma dosis diaria y régimen de dosificación. Una vez estabilizado el paciente con VALCOTE, podrá elegirse un esquema de administración de dos o tres tomas al día en


Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

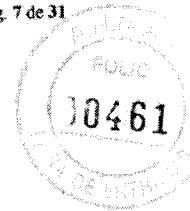
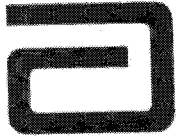
abbott.argentina.regulatorio@abbott.com
Tel.: 54 11 42294245
Fax: 54 11 4229 4366

 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-38449718-APN-DEAM/ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....
16 ENE. 2019



pacientes seleccionados.

Conversión a Divalproato de sodio de liberación prolongada: En pacientes adultos y niños de 10 años o más con epilepsia, que recibían previamente Divalproato de sodio, el Divalproato de sodio de liberación prolongada deberá ser administrado una vez por día utilizando 8 a 20% más que la dosis diaria total de Divalproato de sodio (Ver Tabla de Conversión de Dosis).

Para los pacientes a quienes la dosis diaria total de Divalproato de sodio no pueda ser directamente convertida al Divalproato de sodio de liberación prolongada, se deberá considerar la opinión del médico para aumentar la dosis diaria total de Divalproato de sodio del paciente a la dosis mayor próxima antes de convertir a la dosis diaria total. No hay datos suficientes para permitir una recomendación de un factor de conversión para pacientes con dosis de Divalproato de sodio mayor a 3125 mg/día.


Tabla de Conversión de dosis


Divalproato de sodio - Dosis diaria total (mg)	Divalproato de sodio de liberación prolongada (mg)
500* - 625	750
750* - 875	1000
1000* - 1125	1250
1250 - 1375	1500
1500 - 1625	1750
1750	2000
1875 - 2000	2250
2125 - 2250	2500
2375	2750
2500 - 2750	3000
2875	3250
3000 - 3125	3500

* Estas dosis totales diarias de Divalproato de sodio no pueden ser convertidas directamente a una dosis diaria total en 8 a 20% mayor de Divalproato de sodio de liberación prolongada debido a que las concentraciones de dosis de DSLP requeridas no están disponibles. Se deberá dejar a consideración del médico el aumento de la dosis diaria de Divalproato de sodio a la siguiente dosis más alta antes de convertir a la dosis diaria total apropiada de Divalproato de sodio de liberación prolongada.

Las concentraciones plasmáticas C_{min} de Divalproato de sodio de liberación prolongada son equivalentes al Divalproato de sodio pero pueden variar con los pacientes luego de la conversión. Si no se lograra una respuesta clínica satisfactoria se deberán medir niveles plasmáticos para determinar si estos se encuentran o no dentro del riesgo terapéutico usualmente aceptado (50 a 100 mcg/ml).

Profilaxis de la migraña: La dosis inicial recomendada es de 500 mg una vez por día durante 1 semana, aumentándola luego a 1 g una vez al día. Si bien sólo se han evaluado dosis de 1g de VALCOTE ER una vez al día en pacientes con migraña, el rango posológico efectivo de VALCOTE Comprimidos de cubierta entérica en dichos pacientes es de 500 mg a 1 g. por día. Al igual que con otros productos a base de Valproato, las dosis de VALCOTE ER deberán ser individualizadas y podrán requerirse ajustes posológicos. Los comprimidos de VALCOTE ER no son bioequivalentes a los comprimidos de VALCOTE Cubierta entérica (véase Farmacología Clínica, Farmacocinética). En caso de que un paciente requiriera ajustes de dosis inferiores a las concentraciones disponibles de VALCOTE ER deberá considerarse la administración de Valcote comprimidos de 125 y 250 mg (liberación no controlada).


Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

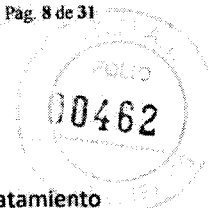
abbott_argentina_regulatorio@abbott.com
Tel.: 54 11 42294245
Fax: 54 11 4229 4366

 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-38449616-APN-DGRM#ANMAT

ANGELA X. MORA
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPAGO - ANMAT

Fecha:.....
16 ENE. 2019



Divalproato de sodio debe ser iniciado y supervisado por un especialista con experiencia en el tratamiento de la Migraña. 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.

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, las dosis iniciales en pacientes geriátricos deberán reducirse. Las dosis iniciales inferiores a 250 mg en ancianos sólo podrán alcanzarse con el uso de otras presentaciones de Divalproato de sodio. La dosificación deberá ir aumentándose en forma más paulatina, con monitoreo periódico de la ingesta de alimentos y de agua, 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 (véase Advertencias).

Episodios adversos relacionados a la dosis: 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 (véase Precauciones). Deberá evaluarse el beneficio de un mayor efecto terapéutico con dosis más altas frente a la posibilidad de una mayor incidencia de las reacciones adversas.

Irritación gastrointestinal: Los pacientes que sufren de irritación GI podrán beneficiarse con la administración de la medicación con las comidas o con una dosis inicial más baja de VALCOTE Comprimidos de cubierta entérica.

Cumplimiento: El paciente deberá tomar VALCOTE ER todos los días según la indicación del médico. Si se olvidara de tomar un comprimido, deberá hacerlo tan pronto como le sea posible, salvo que sea casi la hora de la próxima dosis. Si se saltara una dosis, no deberá duplicar la siguiente.

CONTRAINDICACIONES

EL DIVALPROATO DE SODIO NO DEBERÁ ADMINISTRARSE EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA O DISFUNCIÓN HEPÁTICA SIGNIFICATIVA.

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

Tratamiento de la epilepsia

- durante el embarazo a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado (ver secciones advertencias y precauciones y embarazo, fertilidad y lactancia).
- en mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las medidas para la prevención del embarazo mencionadas en las secciones de advertencias y precauciones y embarazo, fertilidad y lactancia.

Tratamiento de la manía y profilaxis de los ataques de migraña


- durante el embarazo (ver secciones de advertencias y precauciones y embarazo, fertilidad y lactancia).
- en mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las medidas para la prevención del embarazo mencionadas en las secciones de advertencias y precauciones y embarazo, fertilidad y lactancia.

El Divalproato de sodio está contraindicado en paciente con porfiria.

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 - Huttenlocher) 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 Divalproato de sodio está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la droga.


Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Etiana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

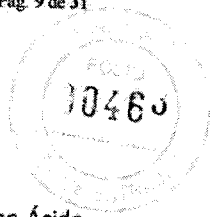
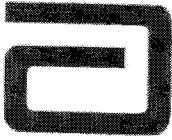
abbott_argentina_regulatorio@abbott.com
Tel.: 54 11 42294245
Fax: 54 11 4229 4366

 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-56642618-APN-DERMA/ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha: 16 ENE. 2019.....



ADVERTENCIAS

Hepatotoxicidad: Se han producido casos fatales de insuficiencia hepática en pacientes que recibían Ácido Valproico. Por lo general, se registraron durante los primeros seis meses de tratamiento. La hepatotoxicidad severa o fatal puede estar precedida de síntomas inespecíficos, tales como malestar general, debilidad, letargia, edema facial, anorexia y vómitos. Los pacientes deberán ser estrictamente controlados para detectar la presencia de dichos síntomas. Deberán realizarse análisis de la función hepática antes de iniciar la terapia, y a intervalos regulares durante la misma, especialmente durante los primeros 6 meses de tratamiento. Sin embargo, los médicos no deberán confiar solamente en la bioquímica sérica, ya que los resultados de dichas pruebas pueden no ser anormales en todos los casos. También deberán considerarse los resultados de los exámenes físicos periódicos y la historia clínica de los pacientes. Deberá tenerse mucha precaución cuando se administre VALCOTE en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática. Los pacientes que reciben anticonvulsivantes múltiples, los niños, pacientes con trastornos metabólicos congénitos, con severos trastornos convulsivos acompañados de retraso mental y con enfermedad cerebral orgánica pueden constituir un grupo de particular riesgo. La experiencia indica que los niños menores de 2 años están expuestos a un riesgo considerablemente mayor de hepatotoxicidad fatal, especialmente si pertenecen a alguno de los grupos de particular riesgo antes mencionados. La experiencia en epilepsia ha demostrado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal en pacientes mayores de 2 años decrece considerablemente a medida que aumenta la edad. No se recomienda el empleo de VALCOTE ER en niños (véase Precauciones – Empleo en pediatría). La administración 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 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 - 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 Divalproato de Sodio 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 Divalproato de Sodio 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


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

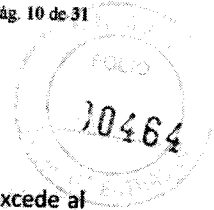
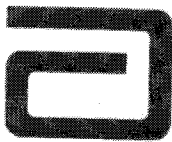
abbott_argentina_regulatorio@abbott.com
Tel.: 54 11 42294245
Fax: 54 11 4229 4366

 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-38449616-APN-DGAM/ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....
16 ENE. 2019



tratamiento y otros después de varios años de terapia. En base a los casos registrados, el índice excede al esperado en la población general, y hubo casos de pancreatitis con recidiva 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 tutores deberán tener en cuenta 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, deberá suspenderse la terapéutica con Valproato e iniciar un tratamiento alternativo para 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. Deberá considerarse la reducción de la dosis o la suspensión de Valproato en pacientes con ingesta hídrica o alimentaria deficiente y en pacientes con somnolencia excesiva (véase Posología – Forma de Administración).


Trombocitopenia: La frecuencia de episodios adversos, particularmente enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia (véase Precauciones) puede estar relacionada a la dosis. Por lo tanto, deberá evaluarse el beneficio de un mayor efecto terapéutico con dosis más elevadas frente a la posibilidad de una mayor incidencia de los 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 Contraindicaciones y Precauciones).

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


Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Kaefer
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

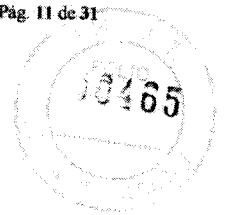
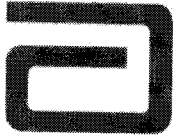
 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-38449816-APN-DESA/ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



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:

Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico tiene un alto potencial teratogénico y los niños expuestos en el útero a Divalproato de sodio / Valproato de sodio/ Ácido valproico tienen un alto riesgo de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo (véase sección embarazo, fertilidad y lactancia). Divalproato de sodio / Valproato de sodio / Ácido valproico está contraindicado en las siguientes situaciones:

Tratamiento de la epilepsia

- durante el embarazo, a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado (véase secciones de advertencias y precauciones y embarazo, fertilidad y lactancia).

- en mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las medidas para la prevención del embarazo mencionadas a continuación y en las secciones de contraindicaciones y embarazo, fertilidad y lactancia.

Tratamiento de la manía y profilaxis de los ataques de migraña

- durante el embarazo (véase secciones de advertencias y precauciones y embarazo, fertilidad y lactancia).

- en mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las medidas para la prevención del embarazo mencionadas a continuación y en las secciones de contraindicaciones y embarazo, fertilidad y lactancia.

El médico tratante debe asegurarse que:


- Las circunstancias individuales deben evaluarse en cada caso, involucrando al paciente en la discusión, a garantizar su compromiso, discutir opciones terapéuticas y garantizar su comprensión de los riesgos y las medidas necesarias para minimizar los riesgos.


- el potencial de embarazo se evalúa para todas las pacientes femeninas.

- la paciente ha entendido y reconocido los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos a Divalproato de sodio/valproato de sodio/ácido valproico en el útero.

- la paciente comprende la necesidad de someterse a pruebas de embarazo antes del inicio del tratamiento y durante el tratamiento, según sea necesario.

- la paciente recibe asesoramiento sobre anticoncepción y que el paciente es capaz de cumplir con la necesidad de utilizar anticonceptivos efectivos (para más detalles, consulte la subsección de anticoncepción), sin interrupción durante toda la duración del tratamiento con Divalproato de sodio/ valproato de sodio/ácido valproico.


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krüger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

IF-2018-36642816-APN-DEMANMAT

ANALIA R. MACAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



10466

- la paciente comprende la necesidad de una revisión periódica (al menos anual) del tratamiento por parte del médico, preferiblemente por un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia, o manía o profilaxis de migraña.
- la paciente comprende la necesidad de consultar a su médico tan pronto como planifique el embarazo para garantizar la discusión oportuna y cambio a opciones de tratamiento alternativas antes de la concepción, y antes de discontinuar la anticoncepción.
- el paciente comprende los peligros y las precauciones necesarias asociadas con el uso de Divalproato de sodio /valproato de sodio/ácido valproico y la necesidad de consultar urgentemente a su médico en caso de el embarazo.
- el paciente ha recibido la guía del paciente.

Estas afecciones también afectan a mujeres que no son sexualmente activas a menos que el médico tratante considere que existen razones de peso para indicar que no hay riesgo de embarazo.

Niñas femeninas

- El médico tratante debe asegurarse de que los padres/cuidadores de niñas comprendan la necesidad de contacte al especialista una vez que la niña use Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico experimenta la menarca.

El médico tratante debe asegurarse de que los padres/cuidadores de niñas que han experimentado la menarca les proporcionen información completa sobre los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos al Divalproato de sodio/valproato de sodio/ácido valproico en el útero.

En pacientes que experimentaron la menarca, el especialista en la prescripción debe volver a evaluar la necesidad del tratamiento con Divalproato de sodio/valproato de sodio/ácido valproico anualmente y considerar opciones de tratamiento alternativas. Si el Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico es el único tratamiento adecuado, es necesario usar un método de anticoncepción eficaz y discutir todas las demás medidas descritas en las secciones contraindicaciones, precauciones y advertencias y embarazo, fertilidad y lactancia. El especialista debe hacer todos los esfuerzos posibles para cambiar a las niñas a una alternativa tratamiento antes de que alcancen el potencial de tener hijos.

El embarazo debe excluirse antes del inicio del tratamiento con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico.


Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil a las que se les receta Divalproato de sodio/Valproato de sodio/pAcido valproico deben usar un método anticonceptivo eficaz, sin interrupción durante toda la duración del tratamiento con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico. Estos pacientes deben recibir información completa sobre la prevención del embarazo y deben ser referidos para recibir consejos anticonceptivos si no están usando anticonceptivos efectivos. Al menos un método anticonceptivo efectivo (preferiblemente un método independiente del usuario, como un dispositivo intrauterino o implante) o se deben usar dos formas complementarias de anticoncepción que incluyan un método de barrera. Las circunstancias individuales deben ser evaluadas en cada caso, al elegir el método anticonceptivo que involucra al paciente en la discusión, para garantizar su compromiso y cumplimiento de las medidas elegidas. Incluso si tiene amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre anticoncepción efectiva.

Revisiones anuales de tratamiento preferiblemente por un especialista

El médico tratante debe revisar al menos anualmente si el Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico es el tratamiento más adecuado para el paciente.


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

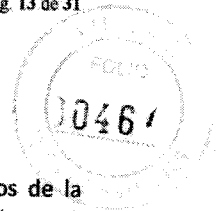
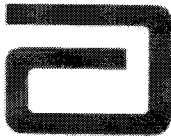
abbott_argentina_regulatorio@abbott.com
Tel.: 54 11 42294245
Fax: 54 11 4229 4366

 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-38649616-APN-DGAM/ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha: **16 ENE. 2019**.....



El médico tratante debe asegurarse de que el paciente haya entendido y reconocido los riesgos de la enfermedad congénita, malformaciones y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos al Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico en el útero.

Planificación del embarazo

Para la indicación de epilepsia, si una mujer planea quedar embarazada, un especialista con experiencia en tratamiento de la epilepsia, debe reevaluar el tratamiento con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico y considerar opciones de tratamiento alternativo. Se debe hacer todo lo posible para cambiar a una alternativa adecuada de tratamiento previo a la concepción y antes de que se suspenda la anticoncepción (véase la sección de embarazo, fertilidad y lactancia). Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir asesoramiento adicional sobre los riesgos con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico para el feto para apoyar su decisión informada sobre planificación familiar.

Para las indicaciones de manía y profilaxis de la migraña, si una mujer planea quedar embarazada, un especialista con experiencia en el manejo de la manía y la profilaxis de la migraña debe ser consultado y el tratamiento con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico debe suspenderse y, si es necesario cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción y antes de que se descontinúe la anticoncepción.

En caso de embarazo

En caso de embarazo, el paciente debe contactar inmediatamente a un especialista/médico para volver a evaluar el tratamiento y considerar opciones alternativas.

El farmacéutico debe asegurarse que

- se aconseje a los pacientes que no suspendan el medicamento con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico y contactar inmediatamente a un especialista en caso de embarazo planificado o sospechado.

Materiales educativos

Para ayudar a los profesionales de la salud y a los pacientes a evitar la exposición a Divalproato de sodio/valproato de sodio/Ácido valproico durante el embarazo, el titular de la autorización de comercialización ha proporcionado materiales educativos como una guía médica para reforzar las advertencias y brindar orientación sobre el uso de Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico en mujeres en edad fértil y los detalles del programa de prevención de embarazo. Se debe proporcionar una guía del paciente a todas las mujeres con potencial de procrear usando Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico.


PRECAUCIONES

Disfunción hepática: (Véase Contraindicaciones y Advertencias).

Pancreatitis: (Véase Advertencias).

Generales: Dado que se han comunicado casos de trombocitopenia (véase Advertencias), inhibición de la fase secundaria 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 VALCOTE, se recomienda controlar el recuento plaquetario y los parámetros de coagulación antes de ser sometidos a procedimientos quirúrgicos. En un estudio clínico con VALCOTE 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 dichos pacientes, con normalización posterior de los recuentos plaquetarios. En el resto de los pacientes, los recuentos plaquetarios se normalizaron con la continuación de la terapia. En este estudio, la


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

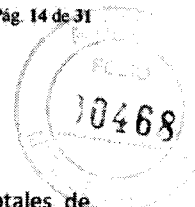
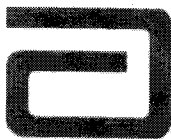
abbott.argentina.regulatorio@abbott.com
Tel.: 54 11 42294245
Fax: 54 11 4229 4366

 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-38449616-APN-DEMANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha: 16 ENE. 2019



probabilidad de trombocitopenia pareció aumentar significativamente con concentraciones totales de Valproato ≥ 110 mcg/ml (mujeres) o ≥ 135 mcg/ml (hombres). La presencia de hemorragias, hematomas o trastornos de la hemostasia / coagulación constituye una indicación para reducir la dosis o suspender el tratamiento.

Dado que VALCOTE puede interactuar con agentes que actúan como inductores enzimáticos, administrados en forma concomitante, se recomienda la determinación periódica de los niveles plasmáticos de Valproato y de dichas drogas concomitantes durante el curso inicial de la terapia, según indicación clínica (véase 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 han registrado 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 es que existen. Además, estos hallazgos in vitro son de dudosa importancia para los 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.

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.

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


Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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. Ailan, Florencio Varela, Bs. As., Argentina

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

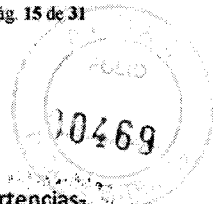
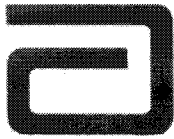
 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-38449616-APN-DESA/ANMAT

ANTONIO M. MORALES
En Imposición del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

116 ENE. 2019



una investigación para trastornos subyacentes del ciclo de la urea (ver Contraindicaciones Y Advertencias- Trastornos del ciclo de la urea y Precauciones- Hiperamoniemia y encefalopatía asociadas con el uso concomitante de Topiramato).

Las elevaciones asintomáticas del amonio son más frecuentes, y cuando se presentan, requieren un estrecho monitoreo de los niveles plasmáticos de amonio. Si persiste la elevación, deberá considerarse la discontinuación del tratamiento con Valproato.

Hiperamoniemia y encefalopatía asociadas con el uso concomitante de Topiramato: La administración concomitante de Topiramato y Ácido Valproico se ha visto asociada con hiperamoniemia con o sin encefalopatía en pacientes que habían tolerado cada una de las drogas por separado. Los síntomas clínicos de la encefalopatía hiperamoniémica a menudo incluyen alteraciones agudas en los niveles de conciencia y/o función cognitiva con letargia o vómitos. La hipotermia también puede ser una manifestación de la hiperamoniemia (ver Precauciones – Hipotermia). En la mayoría de los casos, los síntomas desaparecen luego de la interrupción de cualquiera de las drogas. Este evento adverso no se debe a una interacción farmacocinética. No se sabe si la monoterapia con Topiramato está asociada con hiperamoniemia. Los pacientes con errores congénitos del metabolismo o actividad mitocondrial hepática reducida pueden presentar mayor riesgo de hiperamoniemia con o sin encefalopatía. Aunque no se ha estudiado, una interacción entre Topiramato y Ácido Valproico puede exacerbar defectos existentes o desenmascarar deficiencias en personas susceptibles (ver Contraindicaciones y Advertencias- Trastornos del ciclo de la urea y Precauciones- Hiperamoniemia).

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 anormalidades clínicas tales como letargia, 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).


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 cromátidas hermanas en niños epilépticos tratados con Valproato, pero no se observó dicha asociación en otro estudio realizado en adultos. Existe evidencia de que dicho aumento podría estar asociado a 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.


Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

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

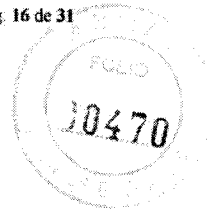
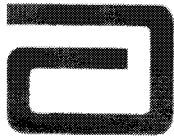
 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-38449616-APN-DEMA#ANMAT

ANGELIC R. MORA
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



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

Lactancia: El Valproato se excreta en la leche materna. Se han registrado concentraciones del 1 al 10% de las concentraciones séricas en la leche materna. Se desconoce su efecto sobre el lactante. Deberá considerarse la suspensión de la lactancia cuando se administre Divalproato sódico en mujeres en este período.

Empleo en pediatría: La seguridad y eficacia de VALCOTE ER para la profilaxis de la migraña, no han sido establecidas en pacientes de menos de 18 años de edad. La seguridad y eficacia de los comprimidos de Divalproato de sodio de liberación prolongada para el tratamiento de crisis parciales complejas, crisis simples y complejas de ausencia y crisis de tipo múltiple que incluyen crisis de ausencia, no han sido establecidas en pacientes pediátricos de menos de 10 años de edad. La experiencia indica que los niños menores de 2 años están expuestos a un riesgo considerablemente mayor de hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con patologías de particular riesgo. La experiencia en epilepsia ha demostrado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal en niños mayores de 2 años decrece considerablemente a medida que aumenta la edad.

Empleo en geriatría: No se ha establecido la seguridad y eficacia de VALCOTE ER para la prevención de la migraña en pacientes mayores de 65 años. En los estudios clínicos prospectivos doble ciego con VALCOTE Comprimidos de cubierta entérica de manía asociada con trastorno bipolar no participaron pacientes mayores de 65 años. Un estudio en pacientes geriátricos con demencia reveló somnolencia relacionada a la droga y suspensión del tratamiento debido a somnolencia (véase Advertencias - Somnolencia en ancianos). En estos pacientes deberá reducirse la dosis inicial y deberán considerarse reducciones en la dosificación o suspensión del tratamiento en pacientes con excesiva somnolencia (véase Posología – Forma de Administración).

Este medicamento contiene lactosa. Pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

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 aquéllas que elevan los niveles de las glucuronil-transferasas (por ejemplo Ritonavir), pueden aumentar el clearance del Valproato. Por ejemplo, la Fenitoína, la Carbamazepina y el Fenobarbital (o la Primidona) pueden duplicar el clearance del Valproato. Por lo tanto, los pacientes bajo monoterapia generalmente presentan 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, deberá intensificarse 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)


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krüger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

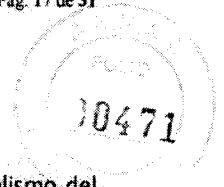
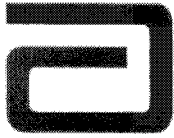
 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-38449616-APN-DESA/ANMAT

ANITA H. MACON
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



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 solo a 8,3% en presencia de la aspirina. VALCOTE ER no está indicado para su empleo en niños (véase Precauciones – Empleo en pediatría). No se ha determinado si la interacción observada en este estudio se aplica también a los adultos, pero se recomienda precaución al coadministrar Valproato y aspirina.

Felbamato: Un estudio que comprendió la coadministración de 1200 mg/día de Felbamato y Valproato a pacientes con epilepsia (n=10) reveló un aumento del 35% (de 86 a 115 mcg/ml) en la concentración máxima media del Valproato en comparación con el Valproato solo. El incremento de la dosis de Felbamato a 2400 mg/día aumentó la concentración máxima media 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 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 administradas 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 en 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.


Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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, Fiorencio Varela, Bs. As., Argentina

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

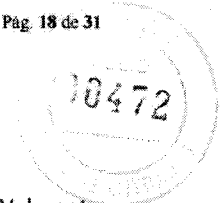
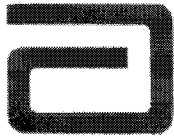
 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-38449710-APN-DEMA#ANMAT

ANALIA S. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

116 ENE. 2019



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 una disminución del 21% en el clearance plasmático de Amitriptilina y del 34% 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.

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 la 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 seria depresión del SNC, con o sin elevaciones significativas en los niveles séricos del barbiturato o del Valproato. Se recomienda estricto monitoreo en pacientes que reciban tratamiento concomitante con barbitúricos por posibles signos de toxicidad neurológica. Deberán obtenerse 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

Dra. Monica E. Yoshida
 Directora Técnica
 Abbott Laboratories Argentina

Dra. Biana Krieger
 Co-Directora Técnica - Apoderada
 Abbott Laboratories Argentina

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

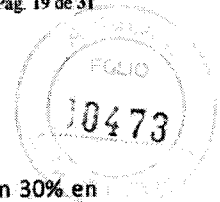
abbott_argentina_regulatorio@abbott.com
 Tel.: 54 11 42294245
 Fax: 54 11 4229 4366

Abbott
 A Promise for Life

IF-2018-36449616-APN-DEMANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es importante el documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:
116 ENE. 2019



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 de los metabolitos del 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.

Propofol: Puede ocurrir una interacción clínicamente significativa entre Valproato y propofol que conduzca a un incremento en los niveles sanguíneos de propofol. Por lo tanto, la dosis de propofol debería ser reducida cuando se lo co-administra con Valproato.

Nimodipina: *El tratamiento concomitante de Divalproato de Sodio con nimodipina puede incrementar la concentración plasmática de nimodipina hasta en un 50%, Por lo que se recomienda rever la concentración de nimodipina cuando se administre en conjunto con Divalproato de sodio*

experimentos in vitro se agregó Tolbutamida a muestras de plasma tomadas de pacientes tratados con Valproato, la fracción libre de la Tolbutamida aumento del 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.

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 VALCOTE 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


Acetaminofén: El Valproato no afectó ninguno de los parámetros farmacocinéticos del Acetaminofén 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) en 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


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott-Laboratories Argentina


Dra. Eliana Kieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

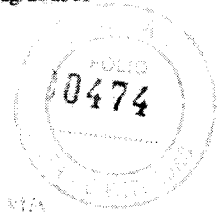
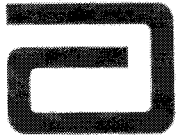
abbott_argentina_regulatorio@abbott.com
Tel.: 54 11 42294245
Fax: 54 11 4229 4366

 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-36449716-APN-DGR/A/ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:
16 ENE. 2019



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/Valproato de sodio/Ácido valproico están contraindicados como tratamiento para la manía y profilaxis de la migraña durante el embarazo. El Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico están contraindicados como tratamiento para la epilepsia durante el embarazo a menos que no haya una alternativa adecuada para tratar la epilepsia. El Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico están contraindicados para su uso en mujeres con potencial para la procreación a menos que se cumplan las medidas para la prevención del embarazo mencionadas en las secciones de contraindicaciones y precauciones y advertencias.

Riesgo de Exposición durante el embarazo relacionado con valproato

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 basándose en los datos disponibles.


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, craneoestenosis, 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 indicando posiblemente trastornos del neurodesarrollo.

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.


Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

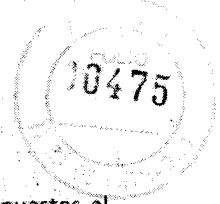
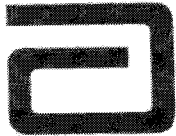
 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-38649718-APN-DEMA#ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPAGO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2013



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.
- 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.

Si una mujer planea un embarazo

Para la indicación de epilepsia, si una mujer planea quedar embarazada, un especialista (preferiblemente) con experiencia en el tratamiento de la epilepsia, debe volver a evaluar el tratamiento con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico y considerar opciones de tratamiento alternativas. Se debe hacer todo lo posible para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción, y antes de que se suspenda la anticoncepción (véase sección Advertencias y precauciones). Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir más asesoramiento sobre los riesgos del Divalproato de sodio/Valproato de sodio/ácido valproico para los niños no nacidos para apoyar su toma de decisiones informada con respecto a la planificación familiar.


Para la(s) indicación(es) de manía y profilaxis de la migraña, si una mujer planea quedar embarazada, preferiblemente un especialista con experiencia en el manejo de la manía o la profilaxis de la migraña debe ser consultado y debe discontinuarse el tratamiento con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico y si es necesario cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción, y antes de la suspensión de la anticoncepción.

Mujeres embarazadas

Divalproato de sodio/valproato de sodio/ácido valproico como tratamiento para la manía y profilaxis de las crisis de migraña están contraindicados para su uso durante el embarazo. Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico como tratamiento para la epilepsia están contraindicados en el embarazo a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado (véase secciones de contraindicaciones y advertencias y precauciones), según lo evaluado y decidido por el médico tratante.

Si una mujer que usa Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico queda embarazada, debe ser derivada inmediatamente a un especialista (preferentemente) para considerar opciones de tratamiento alternativas. Durante el embarazo, las convulsiones clónicas tónicas maternas y el estado epiléptico con hipoxia pueden conllevar un riesgo particular de la muerte para la madre y el niño por nacer.

Si, a pesar de los riesgos conocidos de Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico en el embarazo y después de una cuidadosa consideración del tratamiento alternativo preferiblemente por el


Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Ehana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

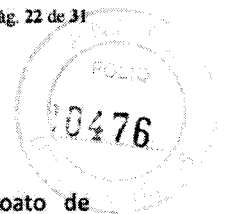
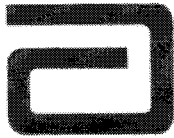
abbott_argentina.regulatorio@abbott.com
Tel.: 54 11 42294245
Fax: 54 11 4229 4366

 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-36449616-APN-DGAM/ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha.....
16 ENE. 2019



especialista, en circunstancias excepcionales una mujer embarazada debe recibir Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico para la epilepsia, se recomienda:

- Use la dosis efectiva más baja y divida la dosis diaria de Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico en varias dosis pequeñas para tomar durante todo el día. El uso de una formulación de liberación prolongada puede ser preferible a otras formulaciones de tratamiento para evitar el pico alto de concentraciones plasmáticas (véase sección de posología y forma de administración).

Todos los pacientes con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/ácido valproico expuestos al embarazo y sus parejas deben considerar una monitorización prenatal especializada para detectar la posible aparición de defectos en el tubo neural u otras malformaciones.

La evidencia disponible no sugiere que la administración de suplementos de folato antes del embarazo pueda prevenir el riesgo de defectos del tubo neural que pueden ocurrir en todos los embarazos.

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

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

Manía: La incidencia de los eventos emergentes del tratamiento se determinaron en base a los datos combinados de dos estudios clínicos controlados contra placebo de tres semanas con VALCOTE ER en el tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar. La Tabla 1 resume los eventos adversos informados en esos estudios, en los que la incidencia en el grupo tratado con VALCOTE ER fue


Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

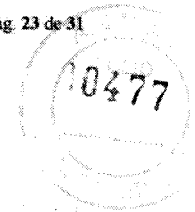
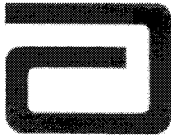
abbott_argentina_regulatorio@abbott.com
Tel.: 54 11 42294245
Fax: 54 11 4229 4366

 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-36642618-APN-DEAM#ANMAT

CYNTHIA S. MCKAN
Es una copia del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha: **16** ENE. 2019



superior al 5% y mayor a la del placebo.

TABLA 1 - Eventos Adversos Informados en > 5% de los pacientes tratados con VALCOTE ER durante los Estudios Controlados contra Placebo en Manía Aguda¹

Evento Adverso	VALCOTE ER (n=338) %	Placebo (n=263) %
Somnolencia	26	14
Dispepsia	23	11
Náuseas	19	13
Vómitos	13	5
Diarrea	12	8
Mareos	12	7
Dolor	11	10
Dolor abdominal	10	5
Lesiones accidentales	6	5
Astenia	6	5
Faringitis	6	5

¹ Se presentó cefalea con una incidencia igual o mayor en el grupo de placebo que en el de VALCOTE ER

Los siguientes eventos adversos adicionales fueron informados en más del 1% pero en menos del 5% de los pacientes tratados con VALCOTE ER en estudios clínicos controlados:

Generales: Dolor de espalda, síndrome gripal, infección, micosis.

Sistema Cardiovascular: Hipertensión

Sistema Digestivo: Constipación, boca seca, flatulencia

Sistema Hemolinfático: Equimosis

Trastornos Metabólicos y Nutricionales: Edema periférico

Sistema Músculoesquelético: Mialgia

Sistema Nervioso: Marcha anormal, hipertonia, temblor

Sistema Respiratorio: Rinitis

Piel y Faneras: Prurito, erupción

Sentidos Especiales: Conjuntivitis

Sistema Urogenital: Infección urinaria, vaginitis

Epilepsia: Crisis parciales complejas (CPC): Basado en un estudio controlado con placebo de terapéutica adyuvante de crisis parciales complejas, el Divalproato de sodio fue generalmente bien tolerado, siendo los efectos adversos de leves a moderados en gravedad. La intolerancia fue la razón primaria de discontinuación en pacientes tratados con Divalproato de sodio (6%) comparado con un 1% de los pacientes tratados con placebo. La tabla 2 enumera los efectos adversos emergentes del tratamiento registrados en >5% de pacientes tratados con Divalproato de sodio y para los que la incidencia fue mayor que en el grupo placebo, en el estudio controlado con placebo de terapia adyuvante para el tratamiento de CPC. Dado que los pacientes también estaban recibiendo otras drogas antiepilépticas, no es posible determinar en la mayoría de los casos si los siguientes efectos adversos pueden ser atribuidos al Divalproato de sodio solamente o la combinación con otras drogas antiepilépticas.

TABLA 2 - Episodios adversos registrados en >5% de pacientes tratados con Divalproato de sodio durante un estudio controlado con placebo de terapia adyuvante para CPC

Sistema corporal/Episodios	Divalproato de sodio* (%) (n = 77)	Placebo (%) (n = 70)
Generales		
Cefalea	31	21

Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina

Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

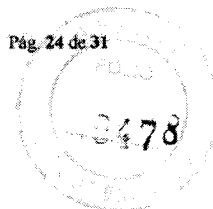
abbott_argentina_regulatorio@abbott.com
Tel.: 54 11 42294245
Fax: 54 11 4229 4366

Abbott
A Promise for Life

IF-2018-38449716-APN-DEMA#ANMAT

ANALIA R. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha: 16...ENE.....
2019



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

La tabla 3 muestra los efectos adversos emergentes del tratamiento, registrados en el grupo de Divalproato en altas dosis, y para los cuales la incidencia fue mayor que en el grupo de dosis bajas, en un estudio controlado de monoterapia con Divalproato de sodio para CPC. Dado que a los pacientes se les estaba discontinuando otra droga antiépiléptica durante la primera fase del estudio, no es posible determinar si los siguientes efectos adversos pueden ser atribuidos sólo al Divalproato de sodio o a la combinación con otras drogas antiépilépticas.

TABLA 3 - Episodios adversos registrados en >5% de los pacientes con altas dosis en un estudio controlado de Divalproato de sodio como monoterapia para CPC

Sistema corporal / episodio	Altas dosis (%) (n = 131)	Bajas dosis (%) (n = 134)
Generales		
Astenia	21	10
Sistema digestivo		
Náuseas	34	26


 Dra. Monica E. Yoshida
 Directora Técnica
 Abbott Laboratories Argentina


 Dra. Eliana Krieger
 Co-Directora Técnica - Apoderada
 Abbott Laboratories Argentina

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

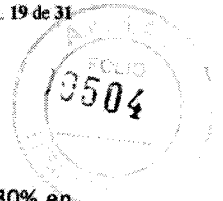
 **Abbott**
 A Promise for Life

IF-2018-58449816-APN-DEAM#ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



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 de los metabolitos del 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.

Propofol: Puede ocurrir una interacción clínicamente significativa entre Valproato y propofol que conduzca a un incremento en los niveles sanguíneos de propofol. Por lo tanto, la dosis de propofol debería ser reducida cuando se lo co-administra con Valproato.

Nimodipina: *El tratamiento concomitante de Divalproato de Sodio con nimodipina puede incrementar la concentración plasmática de nimodipina hasta en un 50%, Por lo que se recomienda rever la concentración de nimodipina cuando se administre en conjunto con Divalproato de sodio*

experimentos in vitro se agregó Tolbutamida a muestras de plasma tomadas de pacientes tratados con Valproato, la fracción libre de la Tolbutamida aumento del 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.

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 – Hiperamonemia).

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 VALCOTE 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

Acetaminofén: El Valproato no afectó ninguno de los parámetros farmacocinéticos del Acetaminofén 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 administración de Valproato (500 mg dos veces por día) y Carbonato de Litio (300 mg tres veces por día) en 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


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

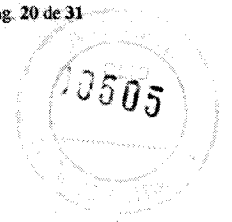
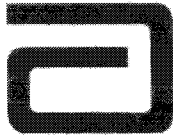
abbott.argentina.regulatorio@abbott.com
Tel.: 54 11 42294245
Fax: 54 11 4229 4366

 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-38649618-APN-DEMANMAT

ANEXO N.º 10000
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....
16 ENE. 2019



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/Valproato de sodio/Ácido valproico están contraindicados como tratamiento para la manía y profilaxis de la migraña durante el embarazo. El Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico están contraindicados como tratamiento para la epilepsia durante el embarazo a menos que no haya una alternativa adecuada para tratar la epilepsia. El Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico están contraindicados para su uso en mujeres con potencial para la procreación a menos que se cumplan las medidas para la prevención del embarazo mencionadas en las secciones de contraindicaciones y precauciones y advertencias.

Riesgo de Exposición durante el embarazo relacionado con valproato

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 basándose en los datos disponibles.


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 indicando posiblemente trastornos del neurodesarrollo.

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.


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

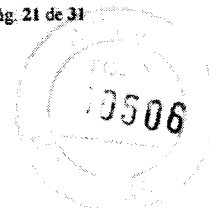
 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-386497616-APN-DEAM#ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



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.
- 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.

Si una mujer planea un embarazo

Para la indicación de epilepsia, si una mujer planea quedar embarazada, un especialista (preferiblemente) con experiencia en el tratamiento de la epilepsia, debe volver a evaluar el tratamiento con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico y considerar opciones de tratamiento alternativas. Se debe hacer todo lo posible para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción, y antes de que se suspenda la anticoncepción (véase sección Advertencias y precauciones). Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir más asesoramiento sobre los riesgos del Divalproato de sodio/Valproato de sodio/ácido valproico para los niños no nacidos para apoyar su toma de decisiones informada con respecto a la planificación familiar.

Para la(s) indicación(es) de manía y profilaxis de la migraña, si una mujer planea quedar embarazada, preferiblemente un especialista con experiencia en el manejo de la manía o la profilaxis de la migraña debe ser consultado y debe discontinuarse el tratamiento con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico y si es necesario cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción, y antes de la suspensión de la anticoncepción.


Mujeres embarazadas

Divalproato de sodio/valproato de sodio/ácido valproico como tratamiento para la manía y profilaxis de las crisis de migraña están contraindicados para su uso durante el embarazo. Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico como tratamiento para la epilepsia están contraindicados en el embarazo a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado (véase secciones de contraindicaciones y advertencias y precauciones), según lo evaluado y decidido por el médico tratante.

Si una mujer que usa Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico queda embarazada, debe ser derivada inmediatamente a un especialista (preferentemente) para considerar opciones de tratamiento alternativas. Durante el embarazo, las convulsiones clónicas tónicas maternas y el estado epiléptico con hipoxia pueden conllevar un riesgo particular de la muerte para la madre y el niño por nacer.

Si, a pesar de los riesgos conocidos de Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico en el embarazo y después de una cuidadosa consideración del tratamiento alternativo preferiblemente por el


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Ehana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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. Ailan, Florencio Varela, Bs. As., Argentina

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

 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-38449716-APN-DGAM/ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es copia del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....
116 ENE. 2019



13507

especialista, en circunstancias excepcionales una mujer embarazada debe recibir Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico para la epilepsia, se recomienda:

- Use la dosis efectiva más baja y divida la dosis diaria de Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico en varias dosis pequeñas para tomar durante todo el día. El uso de una formulación de liberación prolongada puede ser preferible a otras formulaciones de tratamiento para evitar el pico alto de concentraciones plasmáticas (véase sección de posología y forma de administración).

Todos los pacientes con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/ácido valproico expuestos al embarazo y sus parejas deben considerar una monitorización prenatal especializada para detectar la posible aparición de defectos en el tubo neural u otras malformaciones.

La evidencia disponible no sugiere que la administración de suplementos de folato antes del embarazo pueda prevenir el riesgo de defectos del tubo neural que pueden ocurrir en todos los embarazos.

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

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

Manía: La incidencia de los eventos emergentes del tratamiento se determinaron en base a los datos combinados de dos estudios clínicos controlados contra placebo de tres semanas con VALCOTE ER en el tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar. La Tabla 1 resume los eventos adversos informados en esos estudios, en los que la incidencia en el grupo tratado con VALCOTE ER fue


Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krüger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

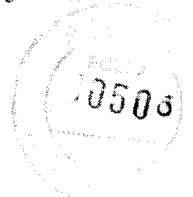
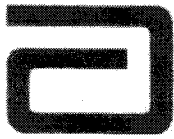
abbott.argentina.regulatorio@abbott.com
Tel.: 54 11 42294245
Fax: 54 11 4229 4366

 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-38649716-APN-DEMANMAT

ANALIA G. MAZAN
es idéntico al documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:
16 ENE. 2019



superior al 5% y mayor a la del placebo.

TABLA 1 - Eventos Adversos Informados en > 5% de los pacientes tratados con VALCOTE ER durante los Estudios Controlados contra Placebo en Manía Aguda¹

Evento Adverso	VALCOTE ER (n=338) %	Placebo (n=263) %
Somnolencia	26	14
Dispepsia	23	11
Náuseas	19	13
Vómitos	13	5
Diarrea	12	8
Mareos	12	7
Dolor	11	10
Dolor abdominal	10	5
Lesiones accidentales	6	5
Astenia	6	5
Faringitis	6	5

¹ Se presentó cefalea con una incidencia igual o mayor en el grupo de placebo que en el de VALCOTE ER

Los siguientes eventos adversos adicionales fueron informados en más del 1% pero en menos del 5% de los pacientes tratados con VALCOTE ER en estudios clínicos controlados:

Generales: Dolor de espalda, síndrome gripal, infección, micosis.

Sistema Cardiovascular: Hipertensión

Sistema Digestivo: Constipación, boca seca, flatulencia

Sistema Hemolinfático: Equimosis

Trastornos Metabólicos y Nutricionales: Edema periférico

Sistema Músculoesquelético: Mialgia

Sistema Nervioso: Marcha anormal, hipertonía, temblor

Sistema Respiratorio: Rinitis

Piel y Faneras: Prurito, erupción

Sentidos Especiales: Conjuntivitis

Sistema Urogenital: Infección urinaria, vaginitis

Epilepsia: Crisis parciales complejas (CPC): Basado en un estudio controlado con placebo de terapéutica adyuvante de crisis parciales complejas, el Divalproato de sodio fue generalmente bien tolerado, siendo los efectos adversos de leves a moderados en gravedad. La intolerancia fue la razón primaria de discontinuación en pacientes tratados con Divalproato de sodio (6%) comparado con un 1% de los pacientes tratados con placebo. La tabla 2 enumera los efectos adversos emergentes del tratamiento registrados en >5% de pacientes tratados con Divalproato de sodio y para los que la incidencia fue mayor que en el grupo placebo, en el estudio controlado con placebo de terapia adyuvante para el tratamiento de CPC. Dado que los pacientes también estaban recibiendo otras drogas antiepilépticas, no es posible determinar en la mayoría de los casos si los siguientes efectos adversos pueden ser atribuidos al Divalproato de sodio solamente o la combinación con otras drogas antiepilépticas.

TABLA 2 - Episodios adversos registrados en >5% de pacientes tratados con Divalproato de sodio durante un estudio controlado con placebo de terapia adyuvante para CPC

Sistema corporal/Episodios	Divalproato de sodio* (%) (n = 77)	Placebo (%) (n = 70)
Generales		
Cefalea	31	21

Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina

Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

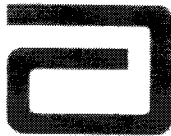
abbott_argentina_regulatorio@abbott.com
Tel.: 54 11 42294245
Fax: 54 11 4229 4366

Abbott
A Promise for Life

IF-2018-38449716-APN-DEMA#ANMAT

ANEXO 2: PLAN
Es la impresión del documento original
generada y firmada digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha: **116** ENE. 2019



0509

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

La tabla 3 muestra los efectos adversos emergentes del tratamiento, registrados en el grupo de Divalproato en altas dosis, y para los cuales la incidencia fue mayor que en el grupo de dosis bajas, en un estudio controlado de monoterapia con Divalproato de sodio para CPC. Dado que a los pacientes se les estaba discontinuando otra droga antiepiléptica durante la primera fase del estudio, no es posible determinar si los siguientes efectos adversos pueden ser atribuidos sólo al Divalproato de sodio o a la combinación con otras drogas antiepilépticas.

TABLA 3 - Episodios adversos registrados en >5% de los pacientes con altas dosis en un estudio controlado de Divalproato de sodio como monoterapia para CPC

Sistema corporal / episodio	Altas dosis (%) (n = 131)	Bajas dosis (%) (n = 134)
Generales		
Astenia	21	10
Sistema digestivo		
Náuseas	34	26


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 Piso 12 C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUF, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As., Argentina

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

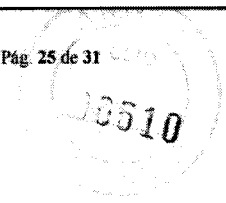
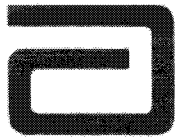
 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-36449616-APN-DGRM/ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



Sistema corporal / episodio	Altas dosis (%) (n = 131)	Bajas dosis (%) (n = 134)
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		
Temblor	57	19
Somnolencia	30	18
Mareos	18	13
Insomnio	15	9
Nerviosismo	11	7
Amnesia	7	4
Nistagmus	7	1
Depresión	5	4
Sistema respiratorio		
Infección	20	13
Faringitis	8	2
Disnea	5	1
Piel y faneras		
Alopecia	24	13
Sentidos especiales		
Ambliopía / visión borrosa	8	4
Tinnitus	7	1

¹ La cefalea ocurrió sólo en > 5% de los pacientes del grupo de altas dosis con igual o mayor incidencia que en el grupo de bajas dosis

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

Generales: Dorsalgia, dolor de pecho, malestar

Sistema cardiovascular: Taquicardia, hipertensión, palpitaciones

Sistema digestivo: Aumento del apetito, flatulencia, hematemesis, eructos, pancreatitis, absceso periodontal

Sistema hemolinfático: Petequias

Trastornos metabólicos / nutricionales: Aumento de TGO y TGP.

Sistema musculoesquelético: Mialgia, espasmos, artralgia, calambres en las piernas, miastenia

Sistema nervioso: Ansiedad, confusión, marcha anormal, parestesia, hipertonía, incoordinación, sueños anormales, trastorno de la personalidad, trastornos del habla.

Sistema respiratorio: Sinusitis, tos incrementada, neumonía, epistaxis

Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina

Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

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

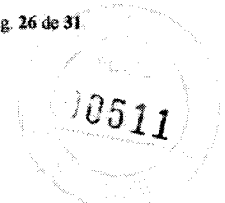
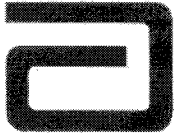
Abbott
A Promise for Life

IF-2018-38449618-APN-DEMANMAT

ANALIA H. WAGAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPAGHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



Piel y faneras: Erupción, prurito, piel seca.

Sentidos: Perversión del gusto, visión anormal, trastornos de la audición, sordera, otitis media.

Sistema urogenital: Incontinencia urinaria, vaginitis, dismenorrea, amenorrea, polaquiuria.

Migraña: De acuerdo con los resultados de un estudio clínico multicéntrico, doble ciego, randomizado y controlado con placebo, VALCOTE ER fue bien tolerado en el tratamiento preventivo de la migraña. De acuerdo con los resultados de dos estudios clínicos controlados con placebo y respectiva extensión a largo plazo, VALCOTE Comprimidos de cubierta entérica fue en general bien tolerado; la mayoría de los episodios adversos fueron considerados leves a moderados. Incluyendo los datos del estudio de extensión a largo plazo, los episodios adversos registrados en >1% de 248 pacientes tratados con VALCOTE Cubierta entérica como la razón principal de suspensión del tratamiento fueron: alopecia (6%), náuseas y/o vómitos (5%), aumento de peso (2%), temblor (2%), somnolencia (1%), TGO y/o TGP elevada (1%) y depresión (1%). La Tabla 4 presenta los episodios adversos registrados por los pacientes tratados con VALCOTE ER en el estudio controlado con placebo con una incidencia mayor del 5% y mayor que en el grupo de placebo.

TABLA 4 - Episodios adversos registrados en >5% de los pacientes tratados con VALCOTE ER durante el estudio controlado con placebo en migraña con una incidencia mayor que en el grupo placebo¹

Episodio por sistema corporal	VALCOTE ER (n=122)	Placebo (n=115)
Sistema gastrointestinal		
Náuseas	15%	9%
Dispepsia	7%	4%
Diarrea	7%	3%
Vómitos	7%	2%
Dolor abdominal	7%	5%
Sistema nervioso		
Somnolencia	7%	2%
Otros		
Infección	15%	15%

¹ Los siguientes episodios adversos se produjeron en más del 5% de los pacientes tratados con VALCOTE ER y con mayor incidencia en los pacientes que recibieron placebo que en los que recibieron VALCOTE ER: astenia y síndrome gripal.

Otros episodios adversos registrados en más del 1% pero no más del 5% de los pacientes tratados con VALCOTE ER en el estudio clínico controlado con placebo para el tratamiento preventivo de la migraña y, con mayor incidencia que en el grupo de placebo, fueron:

Generales: Lesión accidental, infección viral.

Sistema digestivo: Aumento del apetito, trastornos dentales.

Trastornos metabólicos / nutricionales: Edema, aumento de peso.

Sistema nervioso: Marcha anormal, mareos, hipertonia, insomnio, nerviosismo, temblor, vértigo.

Sistema respiratorio: faringitis, rinitis.

Piel y faneras: Erupción.

Sentidos: Tinnitus.

La Tabla 5 incluye los episodios adversos registrados en los estudios controlados con placebo con una incidencia mayor del 5% y mayor que en el grupo de placebo en los pacientes tratados con VALCOTE Cubierta entérica.

TABLA 5 - Episodios adversos registrados en >5% de los pacientes tratados con VALCOTE Cubierta entérica durante los estudios controlados con placebo en migraña con una incidencia mayor que en el grupo de

Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina

Dra. Eliana Krueger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

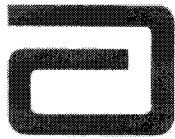
Abbott
A Promise for Life

IF-2018-36492618-APN-DEMA/ANMAT

ANEXO N.º 10650
Es la impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



10512

placebo¹

Episodio por sistema corporal	VALCOTE Cubierta Entérica (%) (n=202)	Placebo (%) (n=81)
Sistema gastrointestinal		
Náuseas	31%	10%
Dispepsia	13%	9%
Diarrea	12%	7%
Vómitos	11%	1%
Dolor abdominal	9%	4%
Aumento del apetito	6%	4%
Sistema nervioso		
Astenia	20%	9%
Somnolencia	17%	5%
Mareos	12%	6%
Temblores	9%	0%
Otros		
Aumento de peso	8%	2%
Dorsalgia	8%	6%
Alopecia	7%	1%

¹ Los siguientes episodios adversos se produjeron en más del 5% de los pacientes tratados con VALCOTE Cubierta entérica y con mayor incidencia en los pacientes que recibieron placebo que en los que recibieron VALCOTE Cubierta entérica: síndrome gripal y faringitis.

Otros episodios adversos no incluidos más arriba y registrados en más del 1% pero no más del 5% de los pacientes tratados con VALCOTE Cubierta entérica y con mayor incidencia que en el grupo de placebo en los estudios clínicos controlados con placebo fueron:

Generales: Dolor pectoral.

Sistema cardiovascular: Vasodilatación.

Sistema digestivo: Constipación, xerostomía, flatulencia, estomatitis.

Sistema hemolinfático: Equimosis.

Trastornos metabólicos / nutricionales: Edema periférico.

Sistema musculoesquelético: Calambres en las piernas.

Sistema nervioso: Sueños anormales, confusión, parestesia, trastornos del habla, alteraciones del pensamiento.

Sistema respiratorio: Disnea, sinusitis.

Piel y faneras: Prurito.

Sistema urogenital: Metrorragia.


Otras poblaciones de pacientes

Los siguientes efectos adversos, no incluidos precedentemente, fueron registrados en más del 1% de los pacientes tratados con VALCOTE Cubierta entérica y con mayor incidencia que en el grupo de placebo en los estudios clínicos controlados con placebo para el tratamiento de la epilepsia o episodios maníacos asociados con trastorno bipolar. Encefalopatía en ausencia de niveles elevados de amonio ha sido reportado en datos de post-marketing.

Generales: Escalofríos, escalofríos y fiebre, dosaje de droga elevado, fiebre, cefalea, malestar, dolor de cuello, rigidez de cuello.

Sistema cardiovascular: Arritmia, hipertensión, hipotensión, palpitaciones, hipotensión postural


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

IF-2018-38449716-APN-DE/ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es una copia del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



Sistema digestivo: Anorexia, disfagia, eructos, incontinencia fecal, gastroenteritis, glositis, hemorragia gingival, hematemesis, úlceras orales, absceso periodontal

Sistema hemolinfático: Anemia, tiempo de sangría elevado, leucopenia, petequias.

Trastornos metabólicos / nutricionales: Hipoproteinemia, aumento de TGO y TGP, pérdida de peso.

Sistema musculoesquelético: Artralgia, artrosis, espasmo muscular.

Sistema nervioso: Agitación, amnesia, ataxia, reacción catatónica, depresión, diplopía, disartria, labilidad emocional, alucinaciones, hipoquinesia, incoordinación, nistagmo, psicosis, hiperreflexia, trastornos del sueño, discinesia tardía.

Piel y faneras: Lupus eritematoso discoide, piel seca, eritema nudoso, furunculosis, erupción maculopapulosa, seborrea, sudoración, erupción vesiculoampollar.

Sentidos: Ambliopía, conjuntivitis, sordera, sequedad ocular, trastornos oculares, dolor ocular, fotofobia, perversión del gusto.


Sistema urogenital: Cistitis, dismenorrea, trastornos menstruales, incontinencia urinaria, vaginitis.

Los efectos adversos informados con todas las formas posológicas de Valproato en estudios 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 antiepiléptica. 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, **trastornos extrapiramidales incluyendo parkinsonismo y encefalopatía** en ausencia de niveles elevados de amonio 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 de niveles plasmáticos inadecuadamente altos. Aunque se ha informado de recuperación luego de la discontinuación de la droga, se registraron casos fatales en pacientes con encefalopatía hiperamoniémica, particularmente en pacientes con trastornos subyacentes del ciclo de la urea. (ver Advertencias - Trastornos del ciclo de la urea y Precauciones). Además, ha habido reportes de encefalopatía en ausencia de niveles elevados de amonio. Ha 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).


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

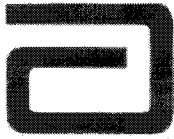
 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-38449818-APN-DEAM#ANMAT

ANALIA H. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



10514

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 registrado casos aislados de necrólisis epidérmica tóxica, incluyendo un caso fatal de un lactante de 6 meses al que se le administraba Valproato y otras medicaciones concomitantes. Otro caso fatal de necrosis epidérmica tóxica fue el de un paciente de 35 años con SIDA que además recibía distintas medicaciones concomitantes y que tenía antecedentes de múltiples reacciones alérgicas a los fármacos. Se han informado reacciones cutáneas serias con la co-administración de Lamotrigina y Valproato (ver Precauciones e 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.

Musculoesqueléticos: 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 reflejada en alteración del tiempo de sangría, petequias, equimosis, hematomas, epistaxis y hemorragia (véase Precauciones, Generales e Interacciones Medicamentosas). Linfocitosis relativa, macrocitosis, hipofibrinogenemia, leucopenia, eosinofilia, anemia incluyendo la forma macrocítica con o sin deficiencia de folatos, supresión de médula ósea, pancitopenia, anemia aplásica, agranulocitosis y porfiria intermitente aguda.

Hepáticos: Es frecuente observar ligeras 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 también incluyen elevaciones de la bilirrubina sérica y alteraciones en otras pruebas de la función hepática. Estos resultados pueden reflejar hepatotoxicidad potencialmente seria (véase Advertencias).


Endócrinos: Hubieron informes de menstruaciones irregulares y amenorrea secundaria, y raros casos de tumefacción mamaria, tumefacción de la glándula parótida, galactorrea e hiperandrogenismo (hirsutismo, virilismo, acné, alopecia con patrón masculino y/o andrógenos aumentados) en pacientes bajo tratamiento con Valproato. Se ha informado de pruebas anormales de la función tiroidea incluyendo hipotiroidismo (ver Precauciones - Generales). Ha habido informes infrecuentes de enfermedad ovárica poliquística. No se ha establecido una relación causa/efecto.


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

Metabólicos: Hiperamonemia (véase Precauciones), hiponatremia y secreción inadecuada de hormona antidiurética. Se han registrado casos aislados de síndrome de Fanconi, principalmente en niños. Se ha informado de concentraciones disminuidas de carnitina, aunque no se determinó su importancia clínica. Se ha registrado hiperglicinemia, asociada con desenlace fatal en un paciente con hiperglicinemia no cetósica preexistente.

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

Sentidos: Se ha registrado pérdida de la audición, reversible e irreversible, aunque no se ha establecido una relación causa / efecto. También se han registrado casos de otalgia.


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Ellana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

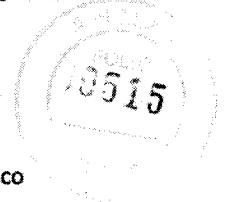
abbott.argentina.regulatorio@abbott.com
Tel.: 54 11 42294245
Fax: 54 11 4229 4366

 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-36442618-APN-DEMA/NMMA/T

ANALIA S. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha **116** ENE. 2019



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, rhabdomiólisis, deficiencia de biotina/deficiencia de biotinidasa, dolor óseo, incremento de la tos, neumonía, otitis media, bradicardia, vasculitis cutánea, fiebre e hipotermia.

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-Hiperamonemia) y deberán, a su vez, informar al médico tratante en caso de que apareciera alguno de estos síntomas.

Dado que VALCOTE puede producir depresión del SNC, especialmente cuando se lo combina con otros depresores del mismo (por ejemplo: alcohol), se aconsejará a los pacientes evitar actividades riesgosas, tales como conducir automóviles u operar maquinarias peligrosas hasta asegurarse de que la droga no les provoque somnolencia. Dado que el Divalproato de sodio ha estado asociado con ciertos tipos de defectos de nacimiento, las mujeres en edad fértil deberán ser advertidas acerca de los riesgos con el uso de Divalproato de sodio durante el embarazo (Ver Advertencias).

Se han notificado casos raros de residuos del medicamento en las heces, algunos de los cuales se produjeron en pacientes con trastornos gastrointestinales anatómicos (incluida ileostomía o colostomía) o funcionales con tiempos de tránsito GI cortos. En algunos informes, los residuos del medicamento se produjeron en el contexto de la diarrea. Se recomienda controlar los niveles plasmáticos de valproato en pacientes que presenten residuos del medicamento en las heces y el estado clínico de los pacientes. Si estuviera clínicamente indicado, podrá considerarse el tratamiento alternativo.

SOBREDOSIFICACIÓN

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 caso de sobredosis, la fracción de droga no unida a las proteínas es alta y la hemodiálisis o la combinación de hemodiálisis con hemoperfusión puede eliminar gran parte de la droga. El beneficio del lavado gástrico o la emesis variarán según el tiempo transcurrido desde la ingestión del fármaco. Deberán aplicarse medidas generales de apoyo prestando particular atención al mantenimiento de una diuresis adecuada.

La Naloxona puede revertir los efectos sedativos de la sobredosis de Valproato sobre el SNC. Debido a que la Naloxona teóricamente también podría revertir los efectos antiepilépticos del Valproato, deberá emplearse con precaución en pacientes con epilepsia.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse las 24 hs del día en Argentina con los Centros de Toxicología:

- ✓ Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Ciudad de Buenos Aires - Teléfono: (011) 4962-6666 / 2247


 Dra. Mónica E. Yoshida
 Directora Técnica
 Abbott Laboratories Argentina


 Dra. Eliana Krieger
 Co-Directora Técnica - Apoderada
 Abbott Laboratories Argentina

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

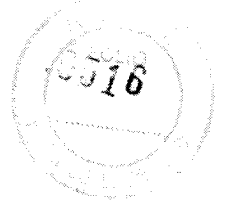
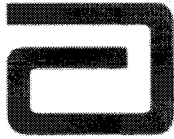
 **Abbott**
 A Promise for Life

IF-2018-38642616-APN-DGR/MANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



- ✓ Hospital A. Posadas –Provincia de 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.

En Uruguay: "Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (C.I.A.T.) Hospital de Clínicas. Avda. Italia s/n. Piso 7° -Tel. *1772, Montevideo, Uruguay"

CONSERVACIÓN

Se recomienda conservar los comprimidos a 25°C; límite permitido de temperatura ambiente entre 15-30°C.

PRESENTACIÓN


Envases conteniendo 50, 100 y 500 Comprimidos (Uso Hospitalario).

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

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud y Ambiente. Certificado N° 38.638

Elaborado por Abbott Pharmaceuticals PR Ltd., Puerto Rico, USA. - Importado y distribuido por Abbott Laboratories Argentina S.A. - Ing. E. Butty 240, Piso 12 (C1001ABF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Planta Industrial: Avda. Valentín Vergara 7989 (1891) Ingeniero Allan - Partido de Florencio Varela - Provincia de Buenos Aires - Directora Técnica: Mónica E. Yoshida Farmacéutica

Fecha de última revisión: Julio 2018 - Aprobado por Disposición:


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

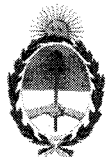
 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-38649816-APN-DESA/ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO = ANMAT

Fecha:.....

'16 ENE. 2019



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-56449618-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 5 de Noviembre de 2018

Referencia: EX-2018-37890621- Prospectos VALCOTE ER, Certificado N°38.638

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 37 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.11.05 12:42:25 -03'00'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.11.05 12:42:28 -03'00'

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....
16 ENE. 2019



0549

**PROYECTO DE PROSPECTO
VALCOTE I.V.**

VALPROATO DE SODIO

LISTA N° 1564

Inyectable I.V. - Venta bajo receta - Industria Norteamericana

COMPOSICION

Cada ml contiene: Valproato de sodio equivalente a 100 mg de Ácido Valproico, edetato disódico 0,4mg; agua para inyección c.s. El pH está ajustado a 7.6 con hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico.

ACCION TERAPEUTICA

Anticonvulsivante.

INDICACIONES

Valcote I.V. está indicado como alternativa endovenosa cuando no se puede emplear la vía oral en las siguientes condiciones:

- Como monoterapia y como terapia coadyuvante en pacientes con crisis epilépticas parciales complejas manifestadas en forma aislada o en combinación con otros tipos de crisis.
- Como tratamiento único o combinado en pacientes con crisis epilépticas de ausencia simple y compleja y como tratamiento combinado en pacientes con crisis múltiples que incluyan crisis de ausencia.
- Como un fármaco de tercera elección en el estado de crisis convulsivas generalizadas (grand mal), si en el tratamiento inicial con benzodiazepinas más fenitoina (tratamiento de primera elección), así como después de un posterior tratamiento con fenobarbital (tratamiento de segunda elección), no pudo lograrse el cese definitivo de la actividad convulsiva.

La ausencia simple se define como una muy breve obnubilación del sensorio o pérdida del conocimiento acompañadas 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.

En los bebés, los medicamentos que contienen ácido valproico solamente en casos excepcionales son droga de primera elección; Valcote endovenoso debe aplicarse con mucha precaución de acuerdo con la evaluación beneficio-riesgo y dentro de lo posible como monoterapia.

Para las mujeres en edad reproductiva, Valcote endovenoso podrá ser la opción correcta en ciertos casos. Es condición para ello el amplio asesoramiento y una cuidadosa evaluación beneficio-riesgo por parte del médico tratante (ver "Advertencias" y el uso durante el embarazo).


FARMACOLOGIA CLINICA


Mecanismo de Acción y Farmacodinamia: El Valproato de sodio existe como ión Valproato en la sangre. Aún no se ha establecido el mecanismo por el cual el Valproato ejerce su acción terapéutica. Se ha sugerido que su actividad antiepiléptica se debe a concentraciones cerebrales aumentadas de ácido gama-aminobutírico (GABA).

Farmacocinética

Absorción/Biodisponibilidad: Con dosis intravenosas y orales equivalentes de Valproato se alcanzan C_{max} , C_{min} y exposición sistémica total al ión Valproato equivalentes. Si bien el índice de absorción del ión Valproato puede variar según la formulación empleada, estas diferencias tendrán escasa importancia clínica bajo las condiciones de estado de equilibrio alcanzadas con el uso crónico para el tratamiento de la epilepsia.

La administración de Divalproato de sodio (Valcote) en comprimidos y Valproato IV (en infusión de 1 hora), a razón de 250 mg cada 6 horas durante 4 días a 18 hombres sanos produjo una AUC, C_{max} , C_{min} equivalentes en estado de equilibrio dinámico y después de la primera dosis. El T_{max} se alcanza al final de la infusión de 1 hora de Valproato de sodio IV, mientras que con Divalproato de sodio oral se alcanza aproximadamente a las 4 horas. Debido a que la cinética del Valproato no unido es lineal, puede asumirse una bioequivalencia entre el Valproato de sodio y el Divalproato de sodio hasta la dosis máxima recomendada de 60 mg/kg/día. El AUC y la C_{max} resultantes de la administración de 500 mg de Valproato IV en una única infusión de 1 hora y una dosis única de 500 mg de jarabe de Ácido Valproico a 17 hombres sanos también fueron equivalentes.


Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

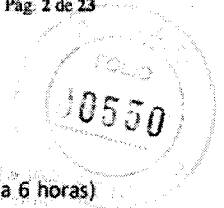
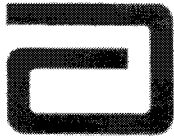
abbott_argentina_regulatorio@abbott.com
Tel.: 54 11 42294245
Fax: 54 11 4229 4366

 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-38449306-APN-DEAN/ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha: **11-6 ENE. 2019**



Los pacientes mantenidos con dosis de 750 mg a 4,25 g de Ácido Valproico por día (en dosis divididas cada 6 horas) como Divalproato de sodio oral solo (n=24) o combinado con otro antiepiléptico estabilizado [Carbamazepina (n=15), Fenitoína (n=11), o Fenobarbital (n=1)], presentaron niveles plasmáticos comparables de Ácido Valproico cuando se los pasó de Divalproato de sodio oral a Valproato IV (infusión de 1 hora).

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 el volumen de distribución del Valproato total son de 0.56 litros/h/1.73 m² y de 11 litros/1.73 m², respectivamente. La vida media terminal promedio del Valproato como monoterapia después de una infusión endovenosa de 1 g durante 60 minutos fue de 16 ± 3 horas. 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 agreguen o retiren 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 involucrados 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, 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).

Sexo: No existen diferencias en el clearance de la fracción libre, ajustado según el área de superficie corporal, entre hombres y mujeres (4,8 ± 0,17 y 4,7 ± 0,07 litros/h por 1,73 m², 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.


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

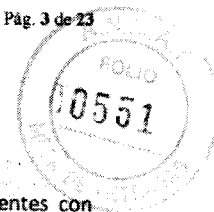
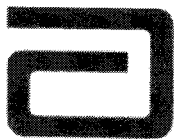
 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-38649306-APN-DE.../M.../T...

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE, 2013



Nefropatías: Se ha informado de una leve 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. Dosis equivalentes de Valproato de sodio y Divalproato de sodio producen niveles plasmáticos equivalentes de ión Valproato (Ver Farmacología Clínica-Farmacocinética).

POSOLOGIA - FORMA DE ADMINISTRACION

Divalproato de sodio /Valproato de sodio/ Ácido valproico debe iniciarse y supervisarse preferiblemente por un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia, la manía o la profilaxis de la migraña.

Divalproato de sodio / valproato de sodio/ Ácido valproico no debe usarse en niños, mujeres y mujeres en edad fértil a menos que otros tratamientos sean ineficaces o no tolerados.

Divalproato de sodio/Valproato de sodio/ Ácido valproico se prescribe y dispensa de acuerdo con las medidas para la prevención del embarazo mencionadas en la sección de contraindicaciones y advertencias.

Después de que el médico tratante determine la idoneidad del paciente, El divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico se debe prescribir preferiblemente como monoterapia y a la dosis efectiva más baja, si es posible como una formulación de liberación prolongada. La dosis diaria debe ser dividida en al menos dos dosis únicas.

General: Valcote I.V. es sólo para administración endovenosa.

Valcote I.V. 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.

No se ha estudiado la administración endovenosa por períodos de más de 14 días. Se recomienda pasar a la vía oral tan pronto como sea clínicamente posible.

Valcote I.V. se administra en infusión de 60 minutos (velocidad no mayor de 20 mg/min) con la misma frecuencia que los productos orales, si bien puede ser necesario realizar monitoreo de la concentración plasmática y ajustes en la dosificación.

Los productos parenterales deben ser visualmente inspeccionados antes de su administración para detectar posibles partículas y decoloración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

Instrucciones de administración: La infusión rápida de Valcote I.V. ha sido asociada con una mayor incidencia de reacciones adversas. No se han estudiado tiempos de infusión menores de 60 minutos o velocidades >20 mg/min. en pacientes con epilepsia (Ver Reacciones Adversas).

Valcote I.V. debe ser administrado por infusión IV de 60 minutos, previamente diluido con 50 ml o más de un diluyente compatible. Descartar todo remanente no utilizado.

Exposición inicial al Valproato: Las siguientes recomendaciones posológicas se obtuvieron de estudios en los que se administró Divalproato sódico por vía oral.

Crisis parciales complejas (CPC): Para adultos y niños de 10 ó más años de edad.

Monoterapia (terapia inicial): El Valproato de sodio no ha sido estudiado sistemáticamente como terapéutica inicial. Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de 10 a 15 mg/kg/día y aumentarla a razón de 5 a 10 mg/kg por semana hasta alcanzar una respuesta clínica óptima, la que generalmente se alcanza con dosis diarias por debajo de 60 mg/kg/día. De lo contrario, se deberán medir los niveles plasmáticos para determinar si están o no dentro de los niveles terapéuticos usualmente aceptados (50 a 100 mcg/ml). No se ha establecido la seguridad de Valproato con dosis por

Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina

Dra. Elhna Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

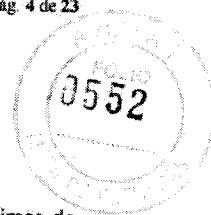
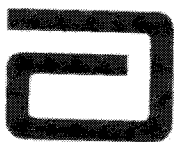
abbott.argentina.regulatorio@abbott.com
Tel.: 54 11 42294245
Fax: 54 11 4229 4366

Abbott
A Promise for Life

IF-2018-38649306-APN-DERIVAMMIAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....
16 ENE. 2019



encima de los 60 mg/kg/día.

La probabilidad de trombocitopenia aumenta significativamente a concentraciones plasmáticas totales mínimas de Valproato superiores a 110 mcg/ml en mujeres y 135 mcg/ml en hombres. Deberá evaluarse el beneficio de un mejor control de las crisis con mayores dosis vs. la posibilidad de una mayor incidencia de reacciones adversas.

Cambio a monoterapia: La dosis inicial recomendada es de 10 a 15 mg/kg/día con incrementos semanales de 5 a 10 mg/kg hasta alcanzar la respuesta clínica óptima. Habitualmente ésta es alcanzada a dosis diarias por debajo de 60 mg/kg/día; de lo contrario, deberán medirse los niveles plasmáticos para determinar si están dentro del rango terapéutico habitualmente aceptado (50-100 mcg/ml). No pueden hacerse recomendaciones respecto a la seguridad del Valproato para su uso en dosis mayores a 60 mg/kg/día. Podrá reducirse la dosificación de las drogas antiepilépticas concomitantes en aproximadamente un 25% cada dos semanas. Esta reducción puede efectuarse al iniciar el tratamiento con Divalproato de sodio o ser demorada por una a dos semanas si existiera temor de presencia de crisis con dicha reducción. Debido a que la velocidad y duración del retiro de la droga antiepiléptica concomitante puede ser sumamente variable, los pacientes serán estrechamente vigilados durante este período para detectar un aumento de frecuencia de las crisis.

Tratamiento adyuvante: El Valproato de sodio puede agregarse al régimen a una dosis de 10 a 15 mg/kg/día. La dosificación puede ser aumentada en 5 a 10 mg/kg a intervalos semanales hasta alcanzar la respuesta clínica óptima, que habitualmente se alcanza con dosis diarias por debajo de 60 mg/kg/día. Si el resultado no se alcanzara, deberán medirse los niveles plasmáticos para determinar si están o no dentro del rango usualmente aceptado (50 a 100 mcg/ml). No puede hacerse ninguna recomendación referente a la seguridad de Valproato en dosis por encima de 60 mg/kg/día. Si la dosis total diaria excediera los 250 mg, deberá administrarse en dosis divididas.

En un estudio de tratamiento coadyuvante para CPC, en el que los pacientes recibieron Carbamazepina o Fenitoína agregados al Divalproato de sodio, no fue necesario realizar ajustes de la dosis de Carbamazepina o Fenitoína. Sin embargo, dado que el Valproato de sodio puede interactuar con éstas u otras drogas antiepilépticas administradas concomitantemente así como con otras drogas, se recomiendan determinaciones periódicas de las concentraciones plasmáticas de las otras drogas antiepilépticas durante la primera fase del tratamiento (Ver Interacciones Medicamentosas).

Crisis de ausencia simple y compleja: La dosis inicial recomendada es 15 mg/kg/día, aumentando 5 a 10 mg/kg/día a intervalos semanales hasta que las crisis sean controladas o los efectos adversos impidan posteriores aumentos. La dosis máxima recomendada es de 60 mg/kg/día. Si la dosis total diaria excediera los 250 mg deberá administrarse en dosis divididas.

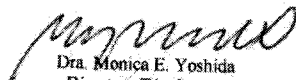
No se ha establecido una buena correlación entre dosis diaria, concentraciones séricas y efecto terapéutico. Sin embargo, las concentraciones séricas terapéuticas de Valproato para la mayoría de los pacientes con crisis de ausencia oscilarán entre 50 y 100 mcg/ml. Algunos pacientes pueden ser controlados con menores o mayores concentraciones séricas (Ver Farmacología Clínica).

Como la dosificación del Valproato de sodio se titula en forma ascendente, las concentraciones sanguíneas de Fenobarbital 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).

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.

Tratamiento de sustitución: Cuando se cambia de la forma oral de Valproato, la dosis total diaria del Valproato de sodio IV debe ser equivalente a la dosis total diaria del Valproato oral (Ver Farmacología Clínica) y debe administrarse como infusión de 60 minutos (sin superar los 20 mg/min.) con la misma frecuencia que los productos orales, si bien puede ser necesario realizar monitoreo de la concentración plasmática y ajustes en la dosificación. Los pacientes que reciben dosis


Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

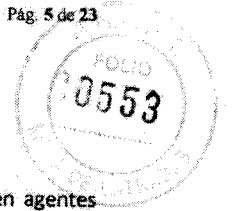
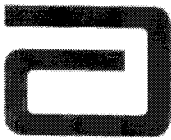
 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-38449306-APN-DERMA/ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es imprimible el documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



cercanas a la dosis máxima diaria recomendada de 60 mg/kg/día, especialmente aquellos que no reciben agentes enzimo-inductores, deberán mantenerse bajo estricta vigilancia médica. Si la dosis total diaria excediera los 250 mg, deberá administrarse en dosis divididas. Sin embargo, la equivalencia demostrada entre Valcote I.V. y las formas orales de Valproato (Divalproato de sodio) en estado de equilibrio se evaluó únicamente en un régimen de cada 6 horas. Por lo tanto, no se sabe si con la administración de Valcote I.V. con menor frecuencia (por ejemplo, dos o tres veces por día), los niveles mínimos caen por debajo de los obtenidos con la dosificación oral administrada vía el mismo régimen. Por esta razón, cuando se administre Valproato de sodio dos o tres veces al día, será necesario intensificar el monitoreo de los niveles plasmáticos mínimos.

Recomendaciones posológicas generales: Dosificación en gerontes: 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 será alcanzada en base a la respuesta clínica y tolerancia del paciente (Ver Advertencias).

Episodios adversos dosis-dependientes: La frecuencia de episodios adversos (particularmente elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. La probabilidad de trombocitopenia aumenta significativamente a concentraciones totales de Valproato >110 mcg/ml en mujeres ó >135 mcg/ml en hombres (Ver Precauciones). Se deberá evaluar el beneficio de un mayor efecto terapéutico con dosis más altas contra la posibilidad de una mayor incidencia de reacciones adversas.

Posología en distintas formas de un Status Epilepticus:

La dosis individual de mantenimiento depende del efecto terapéutico de la dosis inicial y de la condición clínica del paciente. Para la dosificación deberá tenerse en cuenta un tratamiento previo existente del paciente o medicación concomitante.

La dosis de mantenimiento debe determinarse de manera de alcanzar un rango superior de concentración sérica terapéutica de valproato (40-100 mg/l).

Adultos:

Bolo inicial de 10-20 mg/kg de peso corporal de valproato de sodio dentro de 5-10 minutos. En la literatura, también se describieron dosis iniciales más elevadas. A la dosis inicial luego le sigue una infusión continua, con un máximo de 6 mg/kg de peso corporal/h.

En el caso de que el paciente tome lamotrigina o felbamato, la dosis de mantenimiento no debería exceder los 100 mg de valproato de sodio/hora. La duración de la infusión debe ser de al menos 24 horas

En el caso de inyección endovenosa lenta, la dosis recomendada es de: 5-10 mg de valproato de sodio/kg de peso corporal. En los adultos esto corresponde a aprox. 400-800 mg de valproato de sodio (1-2 ampollas).

Para mantener una concentración sérica media de aproximadamente 75 mg/l se recomienda el siguiente procedimiento:

Inyección endovenosa de 15 mg de valproato de sodio/kg de peso corporal dentro de los 5 minutos. Después de 30 minutos, comienzo de una infusión de 1 mg/kg de peso corporal/h.

Con la inyección repetida o bien infusión continua de Valcote endovenoso no se debe exceder una dosis máxima diaria de 2500 mg de valproato de sodio.


Niños: Inyección IV o infusión de 0.8-1.25 mg/kg/hora, con una dosis máxima diaria de 20-30 mg/kg.

Velocidad de infusión

Partiendo de 1 ampolla en 500ml de una solución de infusión, resulta una velocidad de infusión de 1,25 ml de solución de infusión/kg de peso corporal/h.

En base a experiencias en el tratamiento prolongado en los pacientes que recibieron ácido valproico vía oral, la dosis media diaria es de:

- en adultos y pacientes de edad avanzada: 20 mg de ácido valproico/kg de peso corporal
- en adolescentes 25mg de ácido valproico/kg de peso corporal
- en niños: 30 mg de valproico ácido/kg peso corporal


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliaha Krueger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

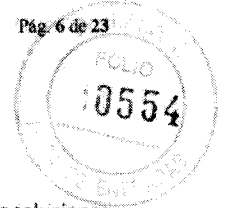
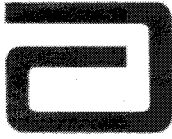
 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-38440306-APN-DEAM#ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



Compatibilidad y estabilidad: Valcote I.V. es físicamente compatible y químicamente estable en las siguientes soluciones parenterales durante por lo menos 24 horas, siempre que se lo conserve en envases de cloruro de polivinilo (PVC) o vidrio a temperatura ambiente controlada de 15 a 30°C.

- ✓ Dextrosa al 5%
- ✓ Cloruro de sodio al 0.9%
- ✓ Ringer lactato

CONTRAINDICACIONES

Valcote I.V. no deberá administrarse a pacientes con Enfermedades hepáticas en la historia clínica personal o familiar, así como graves disfunciones pancreáticas y hepáticas manifiestas.

Disfunciones hepáticas con desenlace fatal durante un tratamiento con ácido valproico de hermanos.

Trastornos de coagulación

Diabetes mellitus insulino dependiente

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

El Valproato de sodio está contraindicado en paciente con porfiria.

Tratamiento de la epilepsia

- durante el embarazo a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado (ver secciones advertencias y precauciones y embarazo, fertilidad y lactancia).
- en mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las medidas para la prevención del embarazo mencionadas en las secciones de advertencias y precauciones y embarazo, fertilidad y lactancia.

Tratamiento de la manía y profilaxis de los ataques de migraña

- durante el embarazo (ver secciones de advertencias y precauciones y embarazo, fertilidad y lactancia).
- en mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las medidas para la prevención del embarazo mencionadas en las secciones de advertencias y precauciones y embarazo, fertilidad y lactancia.

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 - Huttenlocher) y en niños menores de dos años de edad en los que se sospecha que tienen un trastorno relacionado con la POLG. (véase ADVERTENCIAS - Hepatotoxicidad).

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

ADVERTENCIAS

Precauciones especiales de uso:


Ocasionalmente se han observado daños graves en el hígado, pocas veces en páncreas. Los más afectados son los bebés y los niños pequeños menores de 3 años que sufren de ataques epilépticos severos. El riesgo de una lesión pancreática o hepática se ve aumentado especialmente en el tratamiento combinado con varios antiépilépticos, o cuando además existe un retraso mental, una lesión cerebral y / o una enfermedad metabólica congénita o una enfermedad degenerativa. El uso de ácido valproico deberá realizarse con extrema precaución en estos pacientes y como monoterapia.

En la mayoría de los casos se observaron daños hepáticos dentro de los primeros 6 meses del tratamiento, en especial entre la 2ª y la 12ª semana. La incidencia de la enfermedad disminuye considerablemente en los niños mayores de 3 años, y sobre todo más allá del décimo año de vida.

El curso de estas enfermedades puede ser letal. En caso de presentarse hepatitis y pancreatitis al mismo tiempo, aumenta el riesgo de un desenlace fatal.

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


Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

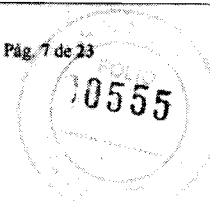
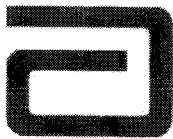
 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-38449306-APN-DE... MAT

ANGIE R. MORA
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



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 Valcote a pacientes con antecedentes de hepatopatía. Los pacientes que reciben politerapia anticonvulsivante, los niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, aquellos con severos trastornos convulsivos acompañados de retardo mental y aquellos con enfermedad cerebral orgánica pueden constituir un grupo de particular riesgo. 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, el Valcote deberá administrarse con extrema cautela y como agente único. Los beneficios terapéuticos deberán ser evaluados frente a los riesgos. Hasta el momento no se han realizado estudios con Valproato de sodio en niños menores de 2 años. La experiencia con Valproato ha demostrado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal en pacientes mayores decrece considerablemente con la edad.

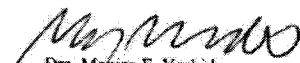
La droga deberá suspenderse inmediatamente ante la sospecha o evidencia de disfunción hepática significativa. En algunos casos, la disfunción hepática ha progresado a pesar de haberse interrumpido la administración de la droga.


El Valproato 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 - 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 inducidos 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 Valproato de Sodio 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 Valproato de Sodio 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 mayor efecto terapéutico con dosis más elevadas frente a la posibilidad de una mayor incidencia de efectos adversos.


Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Elana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

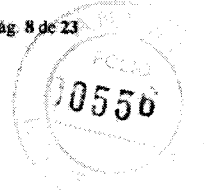
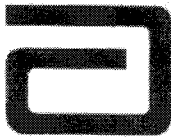
abbott.argentina.regulatorio@abbott.com
Tel.: 54 11 42294245
Fax: 54 11 4229 4366

 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-38449306-APN-DEAN#ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....
16 ENE. 2019



Trastornos del ciclo de la urea: El Ácido Valproico está contraindicado en pacientes con conocidos 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).

Crisis post-traumáticas: Hasta que no se cuente con más información, es prudente no utilizar el Valproato en pacientes con trauma agudo de cerebro en la profilaxis de las crisis post-traumáticas.

Niñas/Mujeres adolescentes/Mujeres en edad fértil/Embarazo:

Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico tiene un alto potencial teratogénico y los niños expuestos en el útero a Divalproato de sodio / Valproato de sodio/ Ácido valproico tienen un alto riesgo de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo (véase sección embarazo, fertilidad y lactancia).

Divalproato de sodio / Valproato de sodio / Ácido valproico está contraindicado en las siguientes situaciones:
Tratamiento de la epilepsia

Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina

Dra. Eliana Krueger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

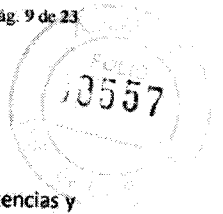
abbott_argentina_regulatorio@abbott.com
Tel.: 54 11 42294245
Fax: 54 11 4229 4366

Abbott
A Promise for Life

IF-2018-36449306-APN-DEMANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....
16 ENE. 2019



- durante el embarazo, a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado (véase secciones de advertencias y precauciones y embarazo, fertilidad y lactancia).

- en mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las medidas para la prevención del embarazo mencionadas a continuación y en las secciones de contraindicaciones y embarazo, fertilidad y lactancia.

Tratamiento de la manía y profilaxis de los ataques de migraña

- durante el embarazo (véase secciones de advertencias y precauciones y embarazo, fertilidad y lactancia).

- en mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las medidas para la prevención del embarazo mencionadas a continuación y en las secciones de contraindicaciones y embarazo, fertilidad y lactancia.

El médico tratante debe asegurarse que:

- Las circunstancias individuales deben evaluarse en cada caso, involucrando al paciente en la discusión, a garantizar su compromiso, discutir opciones terapéuticas y garantizar su comprensión de los riesgos y la medidas necesarias para minimizar los riesgos.
- el potencial de embarazo se evalúa para todas las pacientes femeninas.
- la paciente ha entendido y reconocido los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos a Divalproato de sodio/valproato de sodio/ácido valproico en el útero.
- la paciente comprende la necesidad de someterse a pruebas de embarazo antes del inicio del tratamiento y durante el tratamiento, según sea necesario.
- la paciente recibe asesoramiento sobre anticoncepción y que el paciente es capaz de cumplir con la necesidad de utilizar anticonceptivos efectivos (para más detalles, consulte la subsección de anticoncepción), sin interrupción durante toda la duración del tratamiento con Divalproato de sodio/ valproato de sodio/ácido valproico.
- la paciente comprende la necesidad de una revisión periódica (al menos anual) del tratamiento por parte del médico, preferiblemente por un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia, o manía o profilaxis de migraña.
- la paciente comprende la necesidad de consultar a su médico tan pronto como planifique el embarazo para garantizar la discusión oportuna y cambio a opciones de tratamiento alternativas antes de la concepción, y antes de discontinuar la anticoncepción.
- el paciente comprende los peligros y las precauciones necesarias asociadas con el uso de Divalproato de sodio /valproato de sodio/ácido valproico y la necesidad de consultar urgentemente a su médico en caso de el embarazo.
- el paciente ha recibido la guía del paciente.

Estas afecciones también afectan a mujeres que no son sexualmente activas a menos que el médico tratante considere que existen razones de peso para indicar que no hay riesgo de embarazo.

Niñas femeninas


- El médico tratante debe asegurarse de que los padres/cuidadores de niñas comprendan la necesidad de contactar al especialista una vez que la niña use Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico experimenta la menarca. El médico tratante debe asegurarse de que los padres/cuidadores de niñas que han experimentado la menarca les proporcionen información completa sobre los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos al Divalproato de sodio/valproato de sodio/ácido valproico en el útero.

En pacientes que experimentaron la menarca, el especialista en la prescripción debe volver a evaluar la necesidad del tratamiento con Divalproato de sodio/valproato de sodio/ácido valproico anualmente y considerar opciones de tratamiento alternativas. Si el Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico es el único tratamiento adecuado, es necesario usar un método de anticoncepción eficaz y discutir todas las demás medidas descritas en las secciones contraindicaciones, precauciones y advertencias y embarazo, fertilidad y lactancia. El especialista debe hacer todos los esfuerzos posibles para cambiar a las niñas a una alternativa tratamiento antes de que alcancen el potencial de tener hijos.

El embarazo debe excluirse antes del inicio del tratamiento con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico.

Anticoncepción


Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Elana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

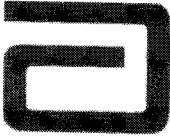
 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-38449306-APN-DEMANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



00558

Las mujeres en edad fértil a las que se les receta Divalproato de sodio/Valproato de sodio/pAcido valproico deben usar un método anticonceptivo eficaz, sin interrupción durante toda la duración del tratamiento con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico. Estos pacientes deben recibir información completa sobre la prevención del embarazo y deben ser referidos para recibir consejos anticonceptivos si no están usando anticonceptivos efectivos. Al menos un método anticonceptivo efectivo (preferiblemente un método independiente del usuario, como un dispositivo intrauterino o implante) o se deben usar dos formas complementarias de anticoncepción que incluyan un método de barrera. Las circunstancias individuales deben ser evaluadas en cada caso, al elegir el método anticonceptivo que involucra al paciente en la discusión, para garantizar su compromiso y cumplimiento de las medidas elegidas. Incluso si tiene amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre anticoncepción efectiva.

Revisiones anuales de tratamiento preferiblemente por un especialista El médico tratante debe revisar al menos anualmente si el Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico es el tratamiento más adecuado para el paciente.

El médico tratante debe asegurarse de que el paciente haya entendido y reconocido los riesgos de la enfermedad congénita, malformaciones y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos al Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico en el útero.

Planificación del embarazo

Para la indicación de epilepsia, si una mujer planea quedar embarazada, un especialista con experiencia en tratamiento de la epilepsia, debe reevaluar el tratamiento con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico y considerar opciones de tratamiento alternativo. Se debe hacer todo lo posible para cambiar a una alternativa adecuada de tratamiento previo a la concepción y antes de que se suspenda la anticoncepción (véase la sección de embarazo, fertilidad y lactancia). Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir asesoramiento adicional sobre los riesgos con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/ácido valproico para el feto para apoyar su decisión informada sobre planificación familiar.

Para las indicaciones de manía y profilaxis de la migraña, si una mujer planea quedar embarazada, un especialista con experiencia en el manejo de la manía y la profilaxis de la migraña debe ser consultado y el tratamiento con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico debe suspenderse y, si es necesario cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción y antes de que se descontinúe la anticoncepción.

En caso de embarazo

En caso de embarazo, el paciente debe contactar inmediatamente a un especialista/médico para volver a evaluar el tratamiento y considerar opciones alternativas.

El farmacéutico debe asegurarse que se aconseje a los pacientes que no suspendan el medicamento con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico y contactar inmediatamente a un especialista en caso de embarazo planificado o sospechado.

Materiales educativos

Para ayudar a los profesionales de la salud y a los pacientes a evitar la exposición a Divalproato de sodio/valproato de sodio/ácido valproico durante el embarazo, el titular de la autorización de comercialización ha proporcionado materiales educativos como una guía médica para reforzar las advertencias y brindar orientación sobre el uso de Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico en mujeres en edad fértil y los detalles del programa de prevención de embarazo. Se debe proporcionar una guía del paciente a todas las mujeres con potencial de procrear usando Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico.

PRECAUCIONES

Disfunción hepática: Véase Contraindicaciones y Advertencias.

Pancreatitis: Véase Advertencias.

Hiperamoniemia: Se ha informado hiperamoniemia asociada a la terapia con Valproato, y puede estar presente a pesar de pruebas funcionales hepáticas normales. En pacientes que desarrollen letargia inexplicable y vómitos o cambios en el estado mental, deberá considerarse la encefalopatía hiperamoniémica por lo que deberán medirse los niveles de amonio en sangre. 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 las medidas apropiadas para el tratamiento de la hiperamoniemia y tales pacientes deberán estudiarse para descartar


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krueger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

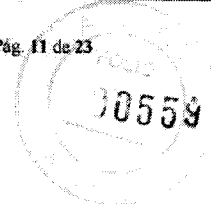
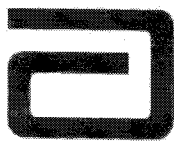
 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-38449306-APN-DEMANMAT

ANEXO N° 1060N
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

116 ENE. 2019



trastornos subyacentes del ciclo de la urea (Ver Contraindicaciones y Advertencias-Trastornos del ciclo de la urea y Precauciones- Hiperamonemia y Encefalopatía asociadas con el uso concomitante de Topiramato). Las elevaciones asintomáticas del amonio son más comunes, y cuando están presentes, requieren un estrecho monitoreo de los niveles plasmáticos de amonio. Si la elevación persistiera, se deberá considerar la discontinuación de la terapia con Valproato. Hiperamonemia y Encefalopatía asociadas con el uso concomitante de Topiramato: La administración concomitante de Topiramato y Ácido Valproico se ha asociado a hiperamonemia 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 hiperamonemia (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 hiperamonemia. Los pacientes con trastornos congénitos del metabolismo, o una actividad reducida de las mitocondrias hepáticas pueden presentar riesgo aumentado de hiperamonemia, 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- Hiperamonemia).


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 hiperamonemia. 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 anormalidades clínicas tales como letargia, 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).

Generales: Dado que se han comunicado casos de trombocitopenia (Ver Advertencias), inhibición de la segunda fase de la agregación plaquetaria y anormalidades en los parámetros de coagulación (por ejemplo, fibrinógeno bajo), se recomienda realizar pruebas de coagulación y recuentos plaquetarios antes de iniciar el tratamiento y a intervalos regulares durante el mismo. En los pacientes tratados con Valproato, se recomienda controlar el recuento de plaquetas y los parámetros de coagulación antes de ser sometidos a procedimientos quirúrgicos. En un estudio clínico con Valcote empleado como monoterapia en pacientes epilépticos, 34/126 pacientes (27%) que recibían un promedio de aproximadamente 50 mg/kg/día, presentaron por lo menos un valor plaquetario <75 x 10⁹/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 terapéutica. En este estudio, la probabilidad de trombocitopenia pareció aumentar significativamente con concentraciones totales de Valproato >110 mcg/ml (mujeres) o >135 mcg/ml (hombres). La presencia de hemorragias, hematomas o trastornos de la hemostasia/coagulación constituye una indicación para reducir la dosis o suspender el tratamiento.

Dado que Valcote 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.


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Kieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

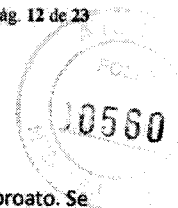
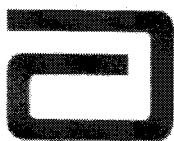
 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-38449306-APN-DE...ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



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.

Reacción de hipersensibilidad CMVgánica: 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 cromátidas 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 en este período.

Fertilidad: Se desconoce el efecto del Valproato sobre el desarrollo testicular, la producción espermática y la fertilidad en seres humanos.

Pacientes Pediátricos: La experiencia con la administración oral de Valcote 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). No se ha comprobado la seguridad de Valcote I.V. en niños menores de 2 años. Cuando se utilice en estos pacientes, Valcote deberá emplearse con precaución y como agente único. Los beneficios terapéuticos deberán ser evaluados frente a los riesgos. La experiencia en epilepsia ha demostrado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal en pacientes de más de dos años decrece considerablemente a medida que aumenta la edad. Los niños pequeños, especialmente aquellos que reciben drogas que actúan como inductores enzimáticos, necesitarán dosis de mantenimiento más elevadas para alcanzar las concentraciones deseadas de Ácido Valproico libre y total. La variabilidad de la fracción libre limita la utilidad clínica del monitoreo de las concentraciones séricas de Ácido Valproico total. La interpretación de las concentraciones de Ácido Valproico en los niños deberá incluir la consideración de factores que afectan el metabolismo hepático y la unión proteica. No se identificaron parámetros significativos respecto de la seguridad en los 24 pacientes entre 2 y 17 años que recibieron Valproato de sodio I.V. en estudios clínicos.

Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina

Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

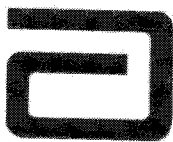
abbott_argentina.regulatorio@abbott.com
Tel.: 54 11 42294245
Fax: 54 11 4229 4366

Abbott
A Promise for Life

IF-2018-38649306-APN-DEMANMINMAT

PAUL G. MAZAN
Es un documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....



00561

Pacientes geriátricos: No se identificaron parámetros significativos respecto de la seguridad del Valproato de sodio en los 19 pacientes mayores de 65 años que participaron en estudios clínicos.

Este producto medicinal contiene 3.5 mmol (141 mg) de hidróxido de sodio por dosis. Deberá ser tenido en consideración en paciente con una dieta baja en sodio.

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 Fenitoína, la Carbamazepina y el Fenobarbital (o la Primidona) pueden duplicar el clearance del Valproato. Por lo tanto, los pacientes bajo monoterapia generalmente presentarán vidas medias más prolongadas y concentraciones más elevadas que los pacientes bajo politerapia con drogas anticonvulsivantes.

En cambio, los inhibidores de 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 solo a 8,3% en presencia de la Aspirina. Se deberá observar precaución al coadministrar Valproato y Aspirina.

Felbamato - Un estudio que comprendió la coadministración de 1200 mg/día de Felbamato y Valproato a pacientes con epilepsia (n=10) reveló un aumento del 35% (de 86 a 115 mcg/ml) en la concentración máxima media del Valproato en comparación con el Valproato solo. El incremento de la dosis de Felbamato a 2400 mg/día aumentó la concentración máxima media 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 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 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


Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratorios Argentina


Dra. Eliana Wrieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

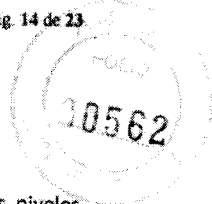
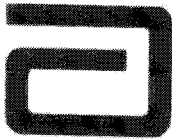
abbott.argentina.regulatorio@abbott.com
Tel.: 54 11 42294245
Fax: 54 11 4229 4366

 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-36449306-APN-DEMA/ANMAT

ANGLIA R. MACKAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha: **11 0 ENE. 2019**



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.


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 la 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.


Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 Piso 12 C1001 AFB
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

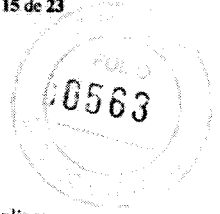
 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-38449306-APN-DESAVIA/ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



Fenitoína – El Valproato desplaza a la Fenitoína de sus sitios de unión a la albúmina plasmática e inhibe su metabolismo hepático. La coadministración de Valproato (400 mg tres veces por día) y Fenitoína (250 mg) en voluntarios sanos (n=7) fue asociada con un incremento del 60% en la fracción libre de la Fenitoína. El clearance plasmático total y el volumen de distribución aparente de la Fenitoína aumentaron un 30% en presencia del Valproato. El clearance y el volumen de distribución aparente de la Fenitoína libre se disminuyeron un 25%.

Los niveles de los metabolitos 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.

Propofol: Puede ocurrir una interacción clínicamente significativa entre Valproato y propofol que conduzca a un incremento en los niveles sanguíneos de propofol. Por lo tanto, la dosis de propofol debería ser reducida cuando se lo co-administra con Valproato.

Nimodipina: El tratamiento concomitante de Divalproato de Sodio con nimodipina puede incrementar la concentración plasmática de nimodipina hasta en un 50%, Por lo que se recomienda rever la concentración de nimodipina cuando se administre en conjunto con Divalproato de sodio.

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.

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 – Hiperamonemia).

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 Valcote 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


Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Keger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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. Ailan, Florencio Varela, Bs. As., Argentina

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

 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-38449306-APN-DESA/NM/MAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



0564

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/Valproato de sodio/Ácido valproico están contraindicados como tratamiento para la manía y profilaxis de la migraña durante el embarazo. El Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico están contraindicados como tratamiento para la epilepsia durante el embarazo a menos que no haya una alternativa adecuada para tratar la epilepsia. El Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico están contraindicados para su uso en mujeres con potencial para la procreación a menos que se cumplan las medidas para la prevención del embarazo mencionadas en las secciones de contraindicaciones y precauciones y advertencias.

Riesgo de Exposición durante el embarazo relacionado con valproato

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 basándose en los datos disponibles.

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 indicando posiblemente trastornos del neurodesarrollo.

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).

Niños, 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.
- 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.


Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krueger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

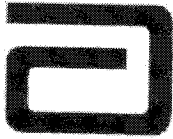
abbott_argentina_regulatorio@abbott.com
Tel.: 54 11 42294245
Fax: 54 11 4229 4366

 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-38649306-APN-DGAM/ANMAT

ANALIA S. MACAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....**16 ENE. 2019**



Si una mujer planea un embarazo

Para la indicación de epilepsia, si una mujer planea quedar embarazada, un especialista (preferiblemente) con experiencia en el tratamiento de la epilepsia, debe volver a evaluar el tratamiento con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico y considerar opciones de tratamiento alternativas. Se debe hacer todo lo posible para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción, y antes de que se suspenda la anticoncepción (véase sección Advertencias y precauciones). Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir más asesoramiento sobre los riesgos del Divalproato de sodio/Valproato de sodio/ácido valproico para los niños no nacidos para apoyar su toma de decisiones informada con respecto a la planificación familiar.

Para la(s) indicación(es) de manía y profilaxis de la migraña, si una mujer planea quedar embarazada, preferiblemente un especialista con experiencia en el manejo de la manía o la profilaxis de la migraña debe ser consultado y debe discontinuarse el tratamiento con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico y si es necesario cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción, y antes de la suspensión de la anticoncepción.

Mujeres embarazadas
Divalproato de sodio/valproato de sodio/ácido valproico como tratamiento para la manía y profilaxis de las crisis de migraña están contraindicados para su uso durante el embarazo. Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico como tratamiento para la epilepsia están contraindicados en el embarazo a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado (véase secciones de contraindicaciones y advertencias y precauciones), según lo evaluado y decidido por el médico tratante.

Si una mujer que usa Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico queda embarazada, debe ser derivada inmediatamente a un especialista (preferentemente) para considerar opciones de tratamiento alternativas. Durante el embarazo, las convulsiones clónicas tónicas maternas y el estado epiléptico con hipoxia pueden conllevar un riesgo particular de la muerte para la madre y el niño por nacer.

Si, a pesar de los riesgos conocidos de Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico en el embarazo y después de una cuidadosa consideración del tratamiento alternativo preferiblemente por el especialista, en circunstancias excepcionales una mujer embarazada debe recibir Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico para la epilepsia, se recomienda:

- Use la dosis efectiva más baja y divida la dosis diaria de Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico en varias dosis pequeñas para tomar durante todo el día. El uso de una formulación de liberación prolongada puede ser preferible a otras formulaciones de tratamiento para evitar el pico alto de concentraciones plasmáticas (véase sección de posología y forma de administración).

Todos los pacientes con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/ácido valproico expuestos al embarazo y sus parejas deben considerar una monitorización prenatal especializada para detectar la posible aparición de defectos en el tubo neural u otras malformaciones.

La evidencia disponible no sugiere que la administración de suplementos de folato antes del embarazo pueda prevenir el riesgo de defectos del tubo neural que pueden ocurrir en todos los embarazos.

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.


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krüger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

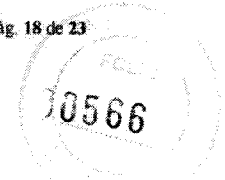
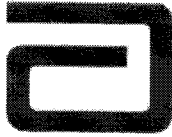
 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-38449306-APN-DE.../MAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



- 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

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

Las reacciones adversas que pueden manifestarse con Valcote I.V. incluyen a todas aquellas asociadas con las formas orales de Valproato. A continuación se describen los episodios adversos específicamente relacionados con Valcote I.V.

La inyección de Valproato de sodio ha sido bien tolerada en los estudios clínicos que comprendieron 111 voluntarios adultos sanos y 352 pacientes epilépticos que recibieron dosis de 125 mg a 6 g (dosis diaria total).

Un 2% de pacientes interrumpió el tratamiento debido a reacciones adversas. Los episodios adversos más comunes que condujeron a la interrupción fueron dos casos náuseas/vómitos y amilasa elevada. Otros efectos colaterales que también condujeron a la suspensión del tratamiento fueron alucinaciones, neumonía, cefalea, reacción en el sitio de la inyección y marcha anormal. A velocidades de infusión de 100 mg/min, se observó mareos y dolor en el sitio de la inyección con mayor frecuencia que a 33 mg/min. Los episodios adversos informados por un mínimo de 0.5% del total de sujetos/pacientes incluidos en los estudios clínicos con Valcote I.V. se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1 - Episodios adversos informados durante los estudios con Valcote IV	
Episodio/Sistema corporal	(n = 463)
Generales	
Cefalea	4.3%
Dolor de pecho	1.7%
Inflamación en el sitio de la inyección	0.6%
Dolor en el sitio de la inyección	2.6%
Reacción en el sitio de la inyección	2.4%
Dolor (inespecífico)	1.3%
Cardiovascular	
Vasodilatación	0.9%
Dermatológico	
Sudoración	0.9%
Digestivo	
Dolor abdominal	1.1%
Diarrea	0.9%
Náuseas	3.2%
Vómitos	1.3%
Nervioso	
Mareos	5.2%
Euforia	0.9%
Hipoestesia	0.6%
Nerviosismo	0.9%
Parestesia	0.9%
Somnolencia	1.7%
Temblor	0.6%
Respiratorio	
Faringitis	0.6%
Sentidos Especiales	
Perversión del gusto	1.9%

Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina

Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

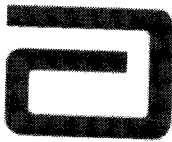
Abbott
A Promise for Life

IF-2018-38449306-APN-DGRM/A#ANMAT

ANALIA S. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



Epilepsia

Crisis parciales complejas (CPC): 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 2 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 2 - 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
Tembor	25	6
Mareos	25	13
Diplopía	16	9
Ambliopía/visión borrosa	12	9
Ataxia	8	1
Nistagmus	8	1
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 3 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 3 - 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		

Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina

Dra. Eliana Kueger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 Piso 12 C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Planta Industrial: Av. Valentin 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

IF-2018-56649306-APN-DERMANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es Imprimión del Documento Original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019

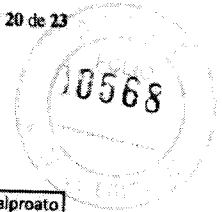
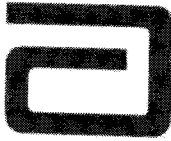


Tabla 3 - Episodios adversos informados por > 5% de los pacientes tratados con dosis altas en un estudio controlado de monoterapia con Divalproato de sodio para CPC1

Episodio/Sistema corporal	Dosis Alta (%) - (n = 131)	Dosis Baja (%) - (n = 134)
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		
Temblor	57	19
Somnolencia	30	18
Mareos	18	13
Insomnio	15	9
Nerviosismo	11	7
Amnesia	7	4
Nistagmus	7	1
Depresión	5	4
Sistema respiratorio		
Infección	20	13
Faringitis	8	2
Disnea	5	1
Piel y faneras		
Alopecia	24	13
Sentidos especiales		
Ambliopía/visión borrosa	8	4
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
- ✓ **Sistema nervioso central: Se han reportado trastornos extrapiramidales.**

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. Encefalopatía en ausencia de niveles

Dra. Montaña E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina

Dra. Elana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

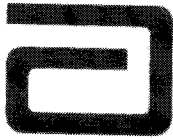
Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 Piso 12 C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As., Argentina

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

Abbott
A Promise for Life

IF-2018-38449306-APN-DE... MAT

ANALIA G. MAZAN
Es importante el documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT
Fecha: 16 ENE. 2019



0569

elevados de amonio ha sido reportado en datos de post-marketing.

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 antiepiléptica. 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, **trastornos extrapiramidales incluyendo parkinsonismo y encefalopatía en ausencia de niveles elevados de amonio** 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 de niveles plasmáticos inadecuadamente altos. Aunque se ha informado de recuperación luego de la discontinuación de la droga, se registraron casos fatales en pacientes con encefalopatía hiperamoniémica, particularmente en pacientes con trastornos subyacentes del ciclo de la urea. (Ver Advertencias - Trastornos del ciclo de la urea y Precauciones). Además, ha habido reportes de encefalopatía en ausencia de niveles elevados de amonio. Ha 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: 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 quien tenía antecedentes de múltiples reacciones dermatológicas provocadas por fármacos. Se han informado reacciones cutáneas serias con la coadministración de Lamotrigina y Valproato (Ver Precauciones – Interacciones Medicamentosas).


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.

Musculoesquelético: 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


Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

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

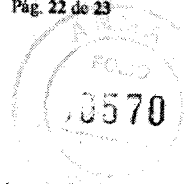
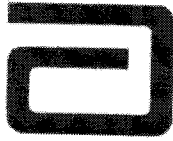
 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-38449306-APN-DGAM/ANMAT

ANALIA S. MAKAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



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: Hubieron informes de menstruaciones irregulares y amenorrea secundaria, y raros casos de tumefacción mamaria, tumefacción de la glándula parótida, galactorrea e hiperandrogenismo (hirsutismo, virilismo, acné, alopecia con patrón masculino y/o andrógenos aumentados) en pacientes bajo tratamiento con Valproato. Se ha informado de pruebas anormales de la función tiroidea incluyendo hipotiroidismo (ver Precauciones - Generales). Ha habido informes infrecuentes 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 hiperglicinemia (concentración plasmática elevada de glicina), la que fue asociada con la muerte de un paciente con hiperglicinemia 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 de Valcote IV 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: Artrosis.
- ✓ 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 de Valcote IV en el tratamiento 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 hiperamonémica (Ver Precauciones-Hiperamonemia) y deberán, a su vez, informar al médico tratante en caso de que apareciera alguno de estos síntomas


Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

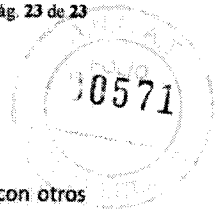
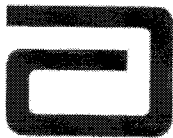
 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-38642306-APN-DEMA#ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



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 pacientes evitar actividades riesgosas, tales como conducir automóviles u operar maquinarias peligrosas hasta asegurarse de que la droga no les provoque somnolencia.

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 hemodiálisis en tándem junto con hemoperfusión puede eliminar gran parte de la droga. 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 de 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.

CONSERVACION

Conservar los frascos-ampolla de Valcote I.V. a temperatura ambiente entre 15-30°C. No contiene conservadores. Descartar todo remanente no utilizado.

PRESENTACION


Valcote I.V. se presenta en frascos-ampolla de dosis únicas de 5 ml, equivalentes a 100 mg de Ácido Valproico por ml, en envases conteniendo 5 y 10 frascos-ampolla.


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

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 38.638

Elaborado por Hospira Inc., McPherson Kansas 67.460, U.S.A. – Importado, acondicionado secundario y distribución por Abbott Laboratories Argentina S.A. - Ing. Butty 240, Piso 13° (C1001AFB), Ciudad de Buenos Aires - Planta Industrial: Valentín Vergara 7989 (B1891EUE) Ingeniero Allan, Partido de Florencio Varela - Directora Técnica: Mónica E. Yoshida – Farmacéutica

Fecha de última revisión: Julio 2010 – Aprobado por Disposición:


Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

IF-2018-38449306-APN-DERMA/ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-56449306-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 5 de Noviembre de 2018

Referencia: EX-2018-37890621- Prospectos VALCOTE I.V., Certificado N°38.638.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 23 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.11.05 12:41:54 -03'00'

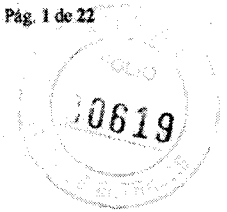
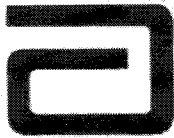
Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.11.05 12:41:56 -03'00'

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



PROYECTO DE PROSPECTO
VALCOTE SPRINKLE
DIVALPROATO DE SODIO

Lista N° 12044

Cápsulas Sprinkle - Venta bajo receta - Industria Estadounidense

COMPOSICION

Cada cápsula contiene: Divalproato de sodio (equivalente a 125 mg de Ácido Valproico) 134,50 mg; Silica gel 9,32 mg; Etilcelulosa 34,34 mg; Citrato de trietilo 5,72 mg; Estearato de magnesio 34,58 mg.

ACCION TERAPEUTICA

Anticonvulsivante.

INDICACIONES

Epilepsia: Las cápsulas Sprinkle están indicadas como monoterapia y como terapia combinada en pacientes con convulsiones parciales complejas que ocurren solas o en combinación con otros tipos de convulsiones.

Valcote Cápsulas Sprinkle también está indicado como tratamiento único y combinado en pacientes con crisis epilépticas de ausencia simple y compleja y como tratamiento combinado 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 acompañadas 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 Divalproato de sodio se disocia a ion Valproato en el tracto gastrointestinal. Aun no se ha establecido el mecanismo por el cual el Valproato ejerce su acción terapéutica. Se ha sugerido que su actividad antiepiléptica se debe a concentraciones cerebrales aumentadas de Ácido g-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 ion Valproato. Si bien el índice de absorción del ion 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 intacta), estas diferencias serán de escasa importancia clínica bajo las condiciones de estado de equilibrio alcanzadas con el uso crónico para el tratamiento de la epilepsia. Sin embargo, al iniciar el tratamiento, es posible que existan diferencias importantes en 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 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

Dra. Mónica E. Yoshida
 Directora Técnica
 Abbott Laboratories Argentina

Dra. Eliana Krieger
 Co-Directora Técnica - Apoderada
 Abbott Laboratories Argentina

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

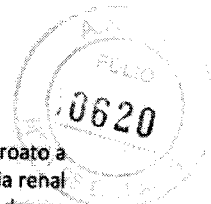
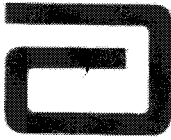
Abbott
 A Promise for Life

IF-2018-38648360-APN-DEMA/ANMAT

ANGELA S. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

116 ENE. 2019



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 el 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 a 1000 mg. 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 etéreo: 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).

Sexo: No existen diferencias en el clearance de la fracción libre, ajustado según el área de superficie corporal, entre hombres y mujeres (4,8 ± 0,17 y 4,7 ± 0,07 l/h por 1,73 m², 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

Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina

Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

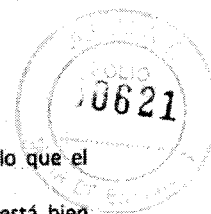
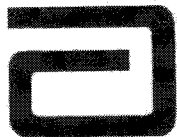
abbott.argentina.regulatorio@abbott.com
Tel.: 54 11 42294245
Fax: 54 11 4229 4366

Abbott
A Promise for Life

IF-2018-38648360-APN-DEMANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:
16 ENE. 2015



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.

POSOLOGÍA - FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Divalproato de sodio / Valproato de sodio / Ácido valproico debe iniciarse y supervisarse preferiblemente por un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia, la manía o la profilaxis de la migraña.

Divalproato de sodio / valproato de sodio / Ácido valproico no debe usarse en niños, mujeres y mujeres en edad fértil a menos que otros tratamientos sean ineficaces o no tolerados.

Divalproato de sodio / Valproato de sodio / Ácido valproico se prescribe y dispensa de acuerdo con las medidas para la prevención del embarazo mencionadas en la sección de contraindicaciones y advertencias.

Después de que el médico tratante determine la idoneidad del paciente, El divalproato de sodio / Valproato de sodio / Ácido valproico se debe prescribir preferiblemente como monoterapia y a la dosis efectiva más baja, si es posible como una formulación de liberación prolongada. La dosis diaria debe ser dividida en al menos dos dosis únicas.

General: Las cápsulas Sprinkle de Valcote se administran por vía oral y pueden tragarse enteras o abriendo cuidadosamente la cápsula y esparciendo todo su contenido sobre una pequeña cantidad de alimento blando, tal como compota de manzana o postre.

La mezcla de fármaco/alimento deberá deglutirse inmediatamente (sin masticar) y no deberá guardarse para su uso posterior. La cápsula es más grande de lo necesario para facilitar su apertura.

Epilepsia: El Divalproato de sodio ha sido estudiado como monoterapia y como terapia adyuvante en las convulsiones parciales complejas (CPC), y en crisis de ausencia simples y complejas en adultos y adolescentes. Como la dosificación de Divalproato de sodio es titulada en forma creciente, las concentraciones de Fenobarbital, Carbamazepina y/o Fenitoína pueden verse afectadas (Ver Interacciones Medicamentosas).


Crisis parciales complejas (CPC): Para adultos y niños de 10 o más años.

Monoterapia (terapia inicial): El Divalproato de sodio no ha sido estudiado sistemáticamente como terapia inicial. Los pacientes iniciarán el tratamiento en dosis de 10 a 15 mg/kg/día. La dosificación será incrementada de 5 a 10 mg/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 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 Divalproato, o postergarse por 1 ó 2 semanas si existiera algún temor a la aparición de convulsiones con esta reducción. La velocidad y duración de la


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

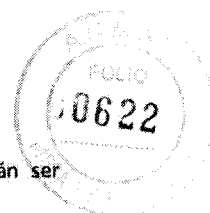
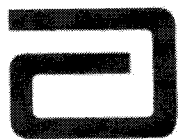
 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-38648360-APN-DERMA/ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



suspensión de las drogas antiepilépticas concomitantes puede ser muy variable, y los pacientes deberán ser monitorizados durante este período debido a la frecuencia aumentada de convulsiones.

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 con crisis de ausencia 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 de Valcote 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).

En pacientes que hayan recibido previamente Ácido Valproico (Depakene), el tratamiento con Divalproato de sodio (Valcote) deberá iniciarse a la misma dosis diaria y régimen de administración. Una vez estabilizado el paciente con Valcote, podrá elegirse un esquema de administración de dos o tres tomas al día en pacientes seleccionados.


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.


Recomendaciones Posológicas Generales

Dosificación en gerontes: Debido a una disminución en el clearance del Valproato libre, la dosis inicial deberá ser reducida. 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 será alcanzada en base a la respuesta clínica.

Episodios adversos dosis-dependientes: La frecuencia de episodios adversos (particularmente elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. La probabilidad de trombocitopenia aumenta significativamente a concentraciones totales de Valproato de ≥ 110 mcg/ml. en mujeres ó ≥ 135 mcg/ml. en hombres (ver Precauciones). Se deberá evaluar el beneficio de un mayor efecto terapéutico con dosis más altas contra la posibilidad de una mayor incidencia de reacciones adversas.

Irritación G.I.: Los pacientes que sufren de irritación gastrointestinal pueden beneficiarse con la administración del fármaco con las comidas o aumentando la dosis lentamente a partir de un nivel inicial bajo.


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krueger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

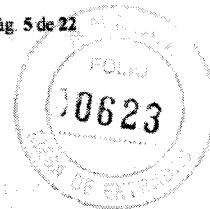
 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-36648369-APN-DERMA/NM/MAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



CONTRAINDICACIONES

El Divalproato de sodio no deberá administrarse a pacientes con enfermedad hepática o disfunción hepática significativa. El Divalproato de sodio está contraindicado en pacientes con conocidos trastornos del ciclo de la urea (ver Advertencias).

Tratamiento de la epilepsia

- durante el embarazo a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado (ver secciones advertencias y precauciones y embarazo, fertilidad y lactancia).
- en mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las medidas para la prevención del embarazo mencionadas en las secciones de advertencias y precauciones y embarazo, fertilidad y lactancia.

Tratamiento de la manía y profilaxis de los ataques de migraña

- durante el embarazo (ver secciones de advertencias y precauciones y embarazo, fertilidad y lactancia).
- en mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las medidas para la prevención del embarazo mencionadas en las secciones de advertencias y precauciones y embarazo, fertilidad y lactancia.

El Divalproato de sodio está contraindicado en pacientes con porfiria.

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 - Huttenlocher) y en niños menores de dos años de edad en los que se sospecha que tienen un trastorno relacionado con la POLG (véase ADVERTENCIAS - Hepatotoxicidad).

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

ADVERTENCIAS

Hepatotoxicidad: Se han producido casos fatales de insuficiencia hepática en pacientes que recibían Ácido 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 Valcote a pacientes con antecedentes de hepatopatía. Los pacientes que reciben politerapia anticonvulsivante, los niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, aquellos con severos trastornos convulsivos acompañados de retardo mental y aquellos con enfermedad cerebral orgánica pueden constituir un grupo de particular riesgo. La experiencia indica que los niños menores de dos años presentan un riesgo considerablemente mayor de hepatotoxicidad fatal, especialmente si reúnen las condiciones mencionadas precedentemente. En estos pacientes, el Valcote deberá administrarse con extrema cautela y como agente único. Los beneficios terapéuticos deberán ser evaluados frente a los riesgos. Hasta el momento no se han realizado estudios con Valproato de sodio en niños menores de 2 años. La experiencia con Valproato 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 Valproato 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 - 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 reportados 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.


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

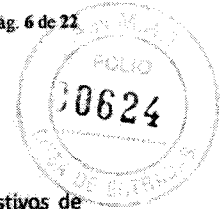
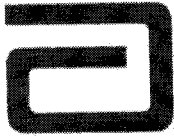
 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-36448366-APN-DGAM/A#ANMAT

ANCHA S. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



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 Divalproato de Sodio 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 Divalproato de Sodio 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 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 Contraindicaciones y Precauciones).

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


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

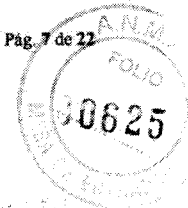
 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-36448360-APN-DESA/ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



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:

Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico tiene un alto potencial teratogénico y los niños expuestos en el útero a Divalproato de sodio / Valproato de sodio/ Ácido valproico tienen un alto riesgo de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo (véase sección embarazo, fertilidad y lactancia).

Divalproato de sodio / Valproato de sodio / Ácido valproico está contraindicado en las siguientes situaciones:

Tratamiento de la epilepsia

- durante el embarazo, a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado (véase secciones de advertencias y precauciones y embarazo, fertilidad y lactancia).

- en mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las medidas para la prevención del embarazo mencionadas a continuación y en las secciones de contraindicaciones y embarazo, fertilidad y lactancia.

Tratamiento de la manía y profilaxis de los ataques de migraña

- durante el embarazo (véase secciones de advertencias y precauciones y embarazo, fertilidad y lactancia).

- en mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las medidas para la prevención del embarazo mencionadas a continuación y en las secciones de contraindicaciones y embarazo, fertilidad y lactancia.

El médico tratante debe asegurarse que:

- Las circunstancias individuales deben evaluarse en cada caso, involucrando al paciente en la discusión, a garantizar su compromiso, discutir opciones terapéuticas y garantizar su comprensión de los riesgos y la medidas necesarias para minimizar los riesgos.

- el potencial de embarazo se evalúa para todas las pacientes femeninas.

- la paciente ha entendido y reconocido los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos a Divalproato de sodio/valproato de sodio/ácido valproico en el útero.

- la paciente comprende la necesidad de someterse a pruebas de embarazo antes del inicio del tratamiento y durante el tratamiento, según sea necesario.

- la paciente recibe asesoramiento sobre anticoncepción y que el paciente es capaz de cumplir con la necesidad de utilizar anticonceptivos efectivos (para más detalles, consulte la subsección de anticoncepción), sin interrupción durante toda la duración del tratamiento con Divalproato de sodio/ valproato de sodio/ácido valproico.

- la paciente comprende la necesidad de una revisión periódica (al menos anual) del tratamiento por parte del médico, preferiblemente por un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia, o manía o profilaxis de migraña.


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Kaefer
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

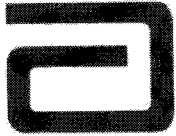
 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-38448369-APN-DEMA#ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



- la paciente comprende la necesidad de consultar a su médico tan pronto como planifique el embarazo para garantizar la discusión oportuna y cambio a opciones de tratamiento alternativas antes de la concepción, y antes de discontinuar la anticoncepción.

- el paciente comprende los peligros y las precauciones necesarias asociadas con el uso de Divalproato de sodio /valproato de sodio/ácido valproico y la necesidad de consultar urgentemente a su médico en caso de el embarazo.

- el paciente ha recibido la guía del paciente.

Estas afecciones también afectan a mujeres que no son sexualmente activas a menos que el médico tratante considere que existen razones de peso para indicar que no hay riesgo de embarazo.

Niñas femeninas

- El médico tratante debe asegurarse de que los padres/cuidadores de niñas comprendan la necesidad de contactar al especialista una vez que la niña use Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico experimenta la menarca. El médico tratante debe asegurarse de que los padres/cuidadores de niñas que han experimentado la menarca les proporcionen información completa sobre los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos al Divalproato de sodio/valproato de sodio/ácido valproico en el útero.

En pacientes que experimentaron la menarca, el especialista en la prescripción debe volver a evaluar la necesidad del tratamiento con Divalproato de sodio/valproato de sodio/ácido valproico anualmente y considerar opciones de tratamiento alternativas. Si el Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico es el único tratamiento adecuado, es necesario usar un método de anticoncepción eficaz y discutir todas las demás medidas descritas en las secciones contraindicaciones, precauciones y advertencias y embarazo, fertilidad y lactancia. El especialista debe hacer todos los esfuerzos posibles para cambiar a las niñas a una alternativa tratamiento antes de que alcancen el potencial de tener hijos.

El embarazo debe excluirse antes del inicio del tratamiento con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico.

Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil a las que se les receta Divalproato de sodio/Valproato de sodio/pÁcido valproico deben usar un método anticonceptivo eficaz, sin interrupción durante toda la duración del tratamiento con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico. Estos pacientes deben recibir información completa sobre la prevención del embarazo y deben ser referidos para recibir consejos anticonceptivos si no están usando anticonceptivos efectivos. Al menos un método anticonceptivo efectivo (preferiblemente un método independiente del usuario, como un dispositivo intrauterino o implante) o se deben usar dos formas complementarias de anticoncepción que incluyan un método de barrera. Las circunstancias individuales deben ser evaluadas en cada caso, al elegir el método anticonceptivo que involucra al paciente en la discusión, para garantizar su compromiso y cumplimiento de las medidas elegidas. Incluso si tiene amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre anticoncepción efectiva.


Revisiones anuales de tratamiento preferiblemente por un especialista


El médico tratante debe revisar al menos anualmente si el Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico es el tratamiento más adecuado para el paciente.

El médico tratante debe asegurarse de que el paciente haya entendido y reconocido los riesgos de la enfermedad congénita, malformaciones y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos al Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico en el útero.

Planificación del embarazo

Para la indicación de epilepsia, si una mujer planea quedar embarazada, un especialista con experiencia en tratamiento de la epilepsia, debe reevaluar el tratamiento con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico y considerar opciones de tratamiento alternativo. Se debe hacer todo lo posible para cambiar a una alternativa adecuada de tratamiento previo a la concepción y antes de que se suspenda la anticoncepción (véase la sección de embarazo, fertilidad y lactancia). Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir asesoramiento adicional sobre los


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Kaefer
Co-Directora Técnica – Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

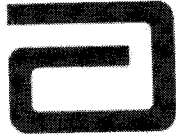
 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-38448366-APN-DGR/A/ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

06 ENE. 2018



riesgos con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/ácido valproico para el feto para apoyar su decisión informada sobre planificación familiar.

Para las indicaciones de manía y profilaxis de la migraña, si una mujer planea quedar embarazada, un especialista con experiencia en el manejo de la manía y la profilaxis de la migraña debe ser consultado y el tratamiento con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico debe suspenderse y, si es necesario cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción y antes de que se descontinúe la anticoncepción.

En caso de embarazo

En caso de embarazo, el paciente debe contactar inmediatamente a un especialista/médico para volver a evaluar el tratamiento y considerar opciones alternativas.

El farmacéutico debe asegurarse que

- se aconseje a los pacientes que no suspendan el medicamento con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico y contactar inmediatamente a un especialista en caso de embarazo planificado o sospechado.

Materiales educativos

Para ayudar a los profesionales de la salud y a los pacientes a evitar la exposición a Divalproato de sodio/valproato de sodio/ácido valproico durante el embarazo, el titular de la autorización de comercialización ha proporcionado materiales educativos como una guía médica para reforzar las advertencias y brindar orientación sobre el uso de Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico en mujeres en edad fértil y los detalles del programa de prevención de embarazo. Se debe proporcionar una guía del paciente a todas las mujeres con potencial de procrear usando Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico.

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 anormalidades en los parámetros de coagulación (por ejemplo, fibrinógeno bajo), se recomienda realizar pruebas de coagulación y recuentos plaquetarios antes de iniciar el tratamiento y a intervalos regulares durante el mismo. En los pacientes tratados con Valcote, se recomienda controlar el recuento de plaquetas y los parámetros de coagulación antes de ser sometidos a procedimientos quirúrgicos. En un estudio clínico con Valcote 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 terapéutica. En este estudio, la probabilidad de trombocitopenia pareció aumentar significativamente con concentraciones totales de Valproato ≥ 110 mcg/ml (mujeres) o ≥ 135 mcg/ml (hombres). La presencia de hemorragias, hematomas o trastornos de la hemostasia/coagulación constituye una indicación para reducir la dosis o suspender el tratamiento.

Dado que Valcote 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.


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica – Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

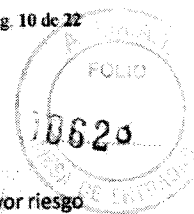
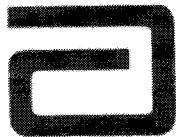
 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-38648360-APN-DEMANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es Imprimir el documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE, 2019



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

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.

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 asociada con el uso concomitante de Topiramato: La administración concomitante de Topiramato y Ácido Valproico se ha visto asociada con hiperamoniemia con o sin encefalopatía en pacientes que habían tolerado cada una de las drogas por separado.

Los síntomas clínicos de la encefalopatía hiperamoniémica a menudo incluyen alteraciones agudas en los niveles de conciencia y/o función cognitiva con letargia o vómitos.


La hipotermia también puede ser una manifestación de la hiperamoniemia (ver Precauciones – Hipotermia).


En la mayoría de los casos, los síntomas desaparecen luego de la interrupción de cualquiera de las drogas. Este evento adverso no se debe a una interacción farmacocinética. No se sabe si la monoterapia con Topiramato está asociada con hiperamoniemia.

Los pacientes con errores congénitos del metabolismo o actividad mitocondrial hepática reducida pueden presentar mayor riesgo de hiperamoniemia con o sin encefalopatía.

Aunque no se ha estudiado, una interacción entre Topiramato y Ácido Valproico puede exacerbar defectos existentes o desenmascarar deficiencias en personas susceptibles (ver Contraindicaciones y Advertencias- Trastornos del ciclo de la urea y Precauciones- Hiperamoniemia).

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,


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Elana Krieger
Co-Directora Técnica – Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

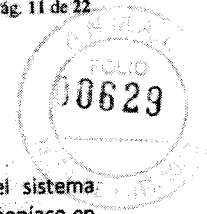
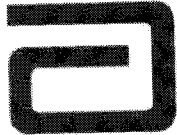
 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-36448360-APN-DESA/ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



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).

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 cromátidas 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: 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 en este período.

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

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

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

La seguridad y la eficacia de Valcote para el tratamiento de la manía aguda no han sido estudiadas en individuos menores de 18 años. La seguridad y la eficacia de Valcote para la profilaxis de la migraña no han sido estudiadas en individuos menores de 16 años.

Pacientes geriátricos: No se dispone de suficiente información como para avalar la seguridad y eficacia de Valcote en la profilaxis de las migrañas en pacientes de más de 65 años.


Un estudio en pacientes geriátricos con demencia reveló somnolencia relacionada con la droga y suspensión del tratamiento debido a somnolencia (Ver Advertencias - Somnolencia en ancianos). En estos pacientes se deberá reducir la dosis inicial y considerar reducciones en la dosificación o suspensión del tratamiento en pacientes con excesiva somnolencia (Ver Posología - Forma de Administración).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Efectos de las drogas coadministradas sobre el clearance del Valproato

Las drogas que afectan el nivel de expresión de las enzimas hepáticas, particularmente aquellas que elevan los niveles de las glucuronil-transferasas (por ejemplo Ritonavir), pueden aumentar el clearance del Valproato. Por ejemplo, la Fenitoína, la Carbamazepina y el Fenobarbital (o la Primidona) pueden duplicar el clearance del Valproato. Por lo tanto, los pacientes bajo monoterapia generalmente presentarán vidas medias más prolongadas y concentraciones más


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Kueger
Co-Directora Técnica – Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

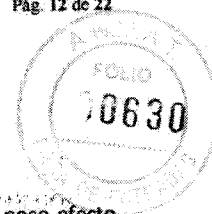
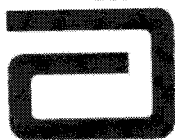
 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-38448360-APN-DGAMA/ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



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 solo a 8,3% en presencia de la aspirina. Se deberá observar precaución al coadministrar Valproato y aspirina.

Felbamato: Un estudio que comprendió la coadministración de 1200 mg/día de Felbamato y Valproato a pacientes con epilepsia (n=10) reveló un aumento del 35% (de 86 a 115 mcg/ml) en la concentración máxima media del Valproato en comparación con el Valproato solo. El incremento de la dosis de Felbamato a 2400 mg/día aumentó la concentración máxima media 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 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 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


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

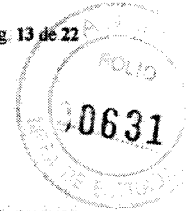
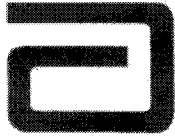
 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-38648360-APN-DE.../MAT

ANALIA S. MAKAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



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.

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 la 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 se disminuyeron un 25%. Se han registrado crisis convulsivas en pacientes epilépticos con la combinación de Valproato y Fenitoína. La dosis de Fenitoína deberá ajustarse según requerimientos clínicos.


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Kueger
Co-Directora Técnica – Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

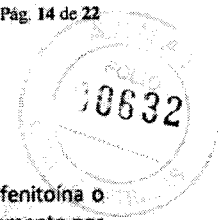
 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-36648360-APN-DGRVIA/ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



Los niveles de los metabolitos del 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.

Propofol: Puede ocurrir una interacción clínicamente significativa entre Valproato y propofol que conduzca a un incremento en los niveles sanguíneos de propofol. Por lo tanto, la dosis de propofol debería ser reducida cuando se lo co-administra con Valproato.

Nimodipina: El tratamiento concomitante de Divalproato de Sodio con nimodipina puede incrementar la concentración plasmática de nimodipina hasta en un 50%, Por lo que se recomienda rever la concentración de nimodipina cuando se administre en conjunto con Divalproato de sodio

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.

Propofol: Puede ocurrir una interacción clínicamente significativa entre Valproato y propofol que conduzca a un incremento en los niveles sanguíneos de propofol. Por lo tanto, la dosis de propofol debería ser reducida cuando se lo co-administra con Valproato.

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.

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 - Hiperamonemia).

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 Valcote 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 hs); 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/Valproato de sodio/Ácido valproico están contraindicados como tratamiento para la manía y

Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina

Dra. Eliana Kueger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

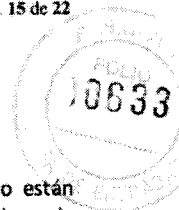
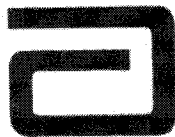
abbott.argentina.regulatorio@abbott.com
Tel.: 54 11 42294245
Fax: 54 11 4229 4366

Abbott
A Promise for Life

IF-2018-38448360-APN-DEAN/ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....
16 ENE. 2019



profilaxis de la migraña durante el embarazo. El Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico están contraindicados como tratamiento para la epilepsia durante el embarazo a menos que no haya una alternativa adecuada para tratar la epilepsia. El Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico están contraindicados para su uso en mujeres con potencial para la procreación a menos que se cumplan las medidas para la prevención del embarazo mencionadas en las secciones de contraindicaciones y precauciones y advertencias.

Riesgo de Exposición durante el embarazo relacionado con valproato

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 basándose en los datos disponibles.

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 indicando posiblemente trastornos del neurodesarrollo.

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.
- 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.

Si una mujer planea un embarazo

Para la indicación de epilepsia, si una mujer planea quedar embarazada, un especialista (preferiblemente)

Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina

Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

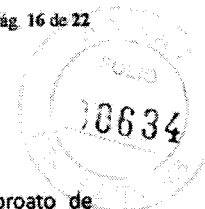
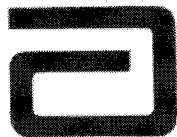
abbott_argentina_regulatorio@abbott.com
Tel.: 54 11 42294245
Fax: 54 11 4229 4366

 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-38448369-APN-DEMANMAT

ANALIA S. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:
11 6 ENE. 2019



con experiencia en el tratamiento de la epilepsia, debe volver a evaluar el tratamiento con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico y considerar opciones de tratamiento alternativas. Se debe hacer todo lo posible para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción, y antes de que se suspenda la anticoncepción (véase sección Advertencias y precauciones). Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir más asesoramiento sobre los riesgos del Divalproato de sodio/Valproato de sodio/ácido valproico para los niños no nacidos para apoyar su toma de decisiones informada con respecto a la planificación familiar.

Para la(s) indicación(es) de manía y profilaxis de la migraña, si una mujer planea quedar embarazada, preferiblemente un especialista con experiencia en el manejo de la manía o la profilaxis de la migraña debe ser consultado y debe discontinuarse el tratamiento con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico y si es necesario cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción, y antes de la suspensión de la anticoncepción.

Mujeres embarazadas

Divalproato de sodio/valproato de sodio/ácido valproico como tratamiento para la manía y profilaxis de las crisis de migraña están contraindicados para su uso durante el embarazo. Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico como tratamiento para la epilepsia están contraindicados en el embarazo a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado (véase secciones de contraindicaciones y advertencias y precauciones), según lo evaluado y decidido por el médico tratante.

Si una mujer que usa Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico queda embarazada, debe ser derivada inmediatamente a un especialista (preferentemente) para considerar opciones de tratamiento alternativas. Durante el embarazo, las convulsiones clónicas tónicas maternas y el estado epiléptico con hipoxia pueden conllevar un riesgo particular de la muerte para la madre y el niño por nacer.

Si, a pesar de los riesgos conocidos de Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico en el embarazo y después de una cuidadosa consideración del tratamiento alternativo preferiblemente por el especialista, en circunstancias excepcionales una mujer embarazada debe recibir Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico para la epilepsia, se recomienda:

- Use la dosis efectiva más baja y divida la dosis diaria de Divalproato de sodio/Valproato de sodio/Ácido valproico en varias dosis pequeñas para tomar durante todo el día. El uso de una formulación de liberación prolongada puede ser preferible a otras formulaciones de tratamiento para evitar el pico alto de concentraciones plasmáticas (véase sección de posología y forma de administración).

Todos los pacientes con Divalproato de sodio/Valproato de sodio/ácido valproico expuestos al embarazo y sus parejas deben considerar una monitorización prenatal especializada para detectar la posible aparición de defectos en el tubo neural u otras malformaciones.

La evidencia disponible no sugiere que la administración de suplementos de folato antes del embarazo pueda prevenir el riesgo de defectos del tubo neural que pueden ocurrir en todos los embarazos.

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


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Buñy 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

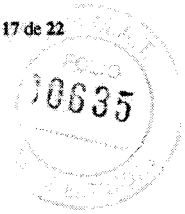
 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-36448360-APN-DEMA#ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



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 poliúístico y el aumento de los niveles de testosterona en las mujeres que usan 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

Convulsiones parciales complejas (CPC): Basado en un estudio controlado contra placebo de terapia adyuvante para el tratamiento de CPC, el Divalproato de sodio fue generalmente bien tolerado con la mayoría de los efectos adversos evaluados como de severidad leve a moderada. La intolerancia fue la razón principal para la discontinuación en los pacientes tratados con Divalproato de sodio (6%), comparado con 1% en los pacientes tratados con placebo.

La Tabla 1 enumera los efectos adversos emergentes del tratamiento los que fueron reportados en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con Divalproato de sodio y para quienes la influencia fue mayor que en grupo placebo. Dado que los pacientes también estaban tratados con otras drogas antiepilépticas, no es posible determinar si los siguientes efectos adversos pueden ser adjudicados al Divalproato de sodio sólo, o a la combinación con otras drogas antiepilépticas.

TABLA 1

Eventos adversos reportados por $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con Divalproato de sodio durante el estudio controlado con placebo en la terapéutica adyuvante para las convulsiones parciales complejas

Evento/Sistema corporal	Divalproato de sodio (%) (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
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
Otro		
Alopecia	6	1

Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina

Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica – Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

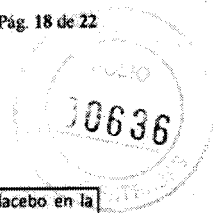
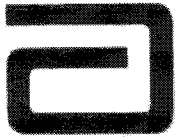
Abbott
A Promise for Life

IF-2018-56448360-APN-DERMA/ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es imposible el documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



Eventos adversos reportados por $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con Divalproato de sodio durante el estudio controlado con placebo en la terapéutica adyuvante para las convulsiones parciales complejas

Evento/Sistema corporal	Divalproato de sodio (%) (n = 77)	Placebo (%) (n = 70)
Pérdida de peso	6	0

La tabla 2 muestra los efectos adversos emergentes del tratamiento que fueron informados en $\geq 5\%$ de los pacientes en el grupo de Divalproato de sodio con altas dosis, y para los que la incidencia fue mayor que en el grupo de dosis baja, en un estudio controlado para el tratamiento de CPC con Divalproato de sodio como monoterapia. Dado que los pacientes estaban dejando otras drogas antiepilépticas durante la primera parte del estudio, en muchos casos no es posible determinar si los siguientes efectos adversos pueden ser atribuidos sólo al Divalproato de sodio o la combinación con otras drogas epilépticas.

TABLA 2

Eventos adversos informados por $\geq 5\%$ del grupo de pacientes tratados con altas dosis en un estudio controlado de Divalproato de sodio como monoterapia para CPC

Evento/Sistema corporal	Altas dosis (%) (n = 131)	Bajas dosis (%) (n = 134)
General		
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
Nutricional/Metabólico		
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		
Alopecia	24	13
Sentidos especiales		
Ambliopía/Visión borrosa	8	4
Tinnitus	7	1

La cefalea fue el único efecto adverso que ocurrió en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con dosis alta y con una incidencia mayor o igual en el grupo de dosis baja.

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

- Generales: Dorsalgia, dolor de pecho, malestar.
- Sistema cardiovascular: taquicardia, hipertensión, palpitaciones
- Sistema digestivo: Aumento de apetito, flatulencia, hematemesis, eructos, pancreatitis y absceso periodontal.


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

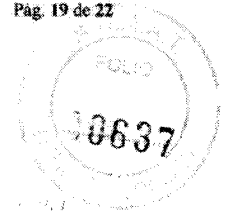
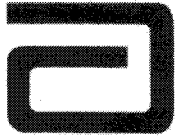
 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-36448360-APN-DEAM/NMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



- Sistema hemolinfático: Petequias.
- Trastornos metabólicos y nutricionales: Aumento de TGO y TGP.
- Sistema musculoesquelético: Mialgia, sacudidas, artralgia, calambres en las piernas, miastenia.
- Sistema nervioso: Ansiedad, confusión, marcha anormal, parestesia, hipertonía, incoordinación, sueños anormales, 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, polaquiuria.
- **Sistema nervioso central: Se han reportado trastornos extrapiramidales.**

Otras poblaciones de pacientes


Los efectos adversos que se informaron con todas las presentaciones de Valproato en ensayos en epilepsia, informes espontáneos y otras fuentes, se describen a continuación por sistema corporal. Encefalopatía en ausencia de niveles elevados de amonio ha sido reportado en datos de post-marketing.

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 han observado efectos sedantes en pacientes que recibían Valproato solo pero ocurren más frecuentemente en pacientes que reciben terapéutica combinada. La sedación habitualmente desaparece con la reducción de otra medicación antiepiléptica. Se ha informado temblor (puede estar relacionado con la dosis), ataxia, alucinaciones, cefalea, nistagmus, diplopía, asterixis; "manchas delante de los ojos", disartria, mareos, confusión, hipoestesia, vértigo, incoordinación, deterioro de la memoria, trastornos cognitivos y **trastornos extrapiramidales incluyendo** parkinsonismo y encefalopatía en ausencia de niveles elevados de amonio. 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 inadecuados de Valproato. Si bien se ha informado de recuperación después de la interrupción del fármaco, hubo 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). Además, ha habido reportes de encefalopatía en ausencia de niveles elevados de amonio. 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: 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 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).


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica – Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

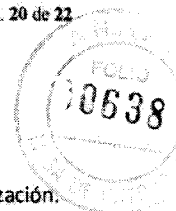
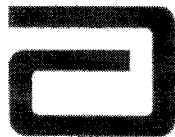
 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-36448366-APN-DEMA/ANMAT

ANCHA S. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



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.

Musculoesqueléticos: 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: Se han presentado casos de trombocitopenia e inhibición de la fase secundaria de la agregación plaquetaria, las que pueden estar reflejadas en alteración en el tiempo de sangría, petequias, hematomas, epistaxis y hemorragia (ver Precauciones -Interacciones Medicamentosas).

Se han observado casos de linfocitosis relativa, macrocitosis, anemia incluyendo la forma macrocítica con o sin deficiencia de folatos, pancitopenia, anemia aplásica, hipofibrinogenemia y porfiria intermitente aguda. También se informó leucopenia, eosinofilia, anemia, agranulocitosis y supresión de la médula ósea.

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

Endócrinos: Hubieron informes de menstruaciones irregulares y amenorrea secundaria, y raros casos de tumefacción mamaria, tumefacción de la glándula parótida, galactorrea e hiperandrogenismo (hirsutismo, virilismo, acné, alopecia con patrón masculino y/o andrógenos aumentados) en pacientes bajo tratamiento con Valproato. Se ha informado de pruebas anormales de la función tiroidea incluyendo hipotiroidismo (ver Precauciones - Generales). Ha habido informes infrecuentes de enfermedad ovárica poliquística. No se ha establecido una relación causa/efecto.

Pancreáticos: Se han comunicado episodios de pancreatitis aguda, incluyendo casos fatales, en pacientes tratados con Valproato (ver Advertencias).

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

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

Sentidos Especiales: Pérdida de la audición reversible o irreversible; no se ha establecido una relación causa/efecto. También se informó otalgia.

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.


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.

Manía

Aunque la seguridad y eficacia de Valcote Sprinkle en el tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar no han sido evaluadas, los siguientes efectos adversos, no mencionados más arriba, han sido informados por el 1% o 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.


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

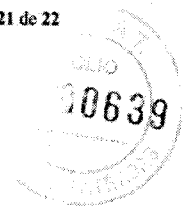
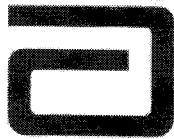
 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-56448566-APN-DEMA/ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



- Sistema digestivo: Incontinencia fecal, gastroenteritis, glositis.
- Sistema musculoesquelético: Artrosis.
- 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 de Valcote Sprinkle 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: Disuria.

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-Hiperamonemia) y deberán, a su vez, informar al médico tratante en caso de que apareciera alguno de estos síntomas.

Dado que Valcote puede producir depresión del SNC, especialmente cuando se lo combina con otros depresores del mismo (por ejemplo: Alcohol), se aconsejará a los pacientes evitar actividades riesgosas, tales como conducir automóviles u operar maquinarias peligrosas hasta asegurarse de que la droga no les provoque somnolencia.

Las partículas recubiertas de Valcote Sprinkle se han observado en la materia fecal, pero este hecho no ha sido asociado con algún efecto clínico significativo.

Dado que el Divalproato de Sodio ha estado asociado con ciertos tipos de defectos de nacimiento, las mujeres en edad fértil que consideren la utilización de Divalproato de sodio deberán ser advertidas acerca de los riesgos con el uso de Divalproato de sodio durante el embarazo (ver Advertencias)

Se han notificado casos raros de residuos del medicamento en las heces, algunos de los cuales se produjeron en pacientes con trastornos gastrointestinales anatómicos (incluida ileostomía o colostomía) o funcionales con tiempos de tránsito GI cortos. En algunos informes, los residuos del medicamento se produjeron en el contexto de la diarrea. Se recomienda controlar los niveles plasmáticos de valproato en pacientes que presenten residuos del medicamento en las heces y el estado clínico de los pacientes. Si estuviera clínicamente indicado, podrá considerarse el tratamiento alternativo.

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 hemodíalisis o la hemoperfusión junto con hemoperfusión pueden eliminar gran parte de la droga. El beneficio del lavado gástrico o la emesis variarán según el tiempo transcurrido desde la ingestión del fármaco. Se deberá aplicar medidas generales de apoyo prestando particular atención al mantenimiento de un adecuado flujo urinario.

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


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana K. Geiger
Co-Directora Técnica – Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

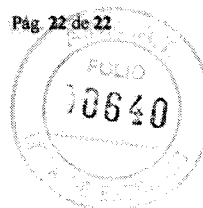
 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-36448360-APN-DEMA/ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



- 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.

CONSERVACION

Se recomienda conservar Valcote Cápsulas Sprinkle entre 15 y 25°C.

PRESENTACION


Valcote (Cápsulas Sprinkle de 125 mg) se presenta en envases conteniendo 25, 50, 100, 500 y 1000 cápsulas, las dos últimas presentaciones para USO HOSPITALARIO.

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

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 38.638

Elaborado por AbbVie Inc., North Chicago, US - Importado y distribuido por Abbott Laboratories Argentina S.A. - Ing. Butty 240, Piso 12, C1001AFB, Ciudad de Buenos Aires - Planta Industrial: Valentín Vergara 7989 (1891) Ingeniero Allan - Partido de Florencio Varela - Directora Técnica: Mónica E. Yoshida – Farmacéutica

Fecha de última revisión: Julio 2018


 Dra. Mónica E. Yoshida
 Directora Técnica
 Abbott Laboratories Argentina


 Dra. Eliana Kieger
 Co-Directora Técnica – Apoderada
 Abbott Laboratories Argentina

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



IF-2018-3844836-APN-DEAM#ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-56448569-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 5 de Noviembre de 2018

Referencia: EX-2018-37890621- Prospectos VALCOTE SPRINKLE Certificado N°38.638.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 22 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.11.05 12:40:25 -03'00'

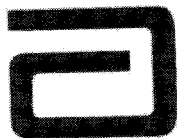
Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.11.05 12:40:28 -03'00'

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

VALCOTE 125, 250 y 500 mg

DIVALPROATO DE SODIO

Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta - Industria Argentina

Lea toda la información para el paciente detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta información, ya que puede tener que volver a leerla
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico
- Este medicamento se ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque presenten los mismos síntomas de enfermedad, ya que puede perjudicarles.
- Informe a su médico si experimenta cualquier efecto adverso mencionado o no en esta información para el paciente.

1 - QUÉ ES VALCOTE DIVALPROATO DE SODIO COMPRIMIDOS Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Es un medicamento anticonvulsivante y está indicado para el tratamiento de la Epilepsia como tratamiento único y combinado en pacientes con crisis parciales complejas que ocurran aisladas o asociadas con otro tipo de crisis. El Divalproato de sodio también está indicado como tratamiento único o combinado en el tratamiento de las crisis de ausencia simples y complejas en pacientes, y como adyuvante en pacientes con crisis múltiples que incluyen crisis de ausencia.

Valcote Comprimidos está indicado también para el tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar.

Valcote Comprimidos está indicado para la profilaxis de las cefaleas migrañosas. No existe evidencia que avale la utilidad del Divalproato de sodio en el tratamiento del episodio agudo de este tipo de cefalea.

2 - QUÉ NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR TRATAMIENTO CON VALCOTE DIVALPROATO DE SODIO COMPRIMIDOS

No debe recibir VALCOTE DIVALPROATO DE SODIO COMPRIMIDOS si:

El Divalproato de sodio no deberá administrarse a pacientes con enfermedad hepática o disfunción hepática significativa.

El Divalproato de sodio está contraindicado en pacientes con conocidos trastornos del ciclo de la urea.

El Divalproato de sodio 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.

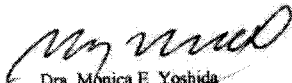
El Divalproato de sodio está contraindicado en paciente con porfiria.


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 - Huttenlocher) y en niños menores de dos años de edad en los que se sospecha que tienen un trastorno relacionado con la POLG.

Está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad a la droga o alguno de sus componentes.

Precauciones y 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. Deberá observarse precaución cuando se administre Valcote a pacientes con antecedentes de hepatopatía. Los pacientes que reciben politerapia anticonvulsivante, los niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, aquellos con severos trastornos convulsivos acompañados de retardo mental y aquellos con enfermedad cerebral orgánica


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

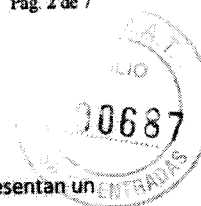
abbott.argentina.regulatorio@abbott.com
Tel.: 54 11 42294245
Fax: 54 11 4229 4366

 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-38462786-APN-DESA/ANMAT

ANALIA M. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....**16** ENE.....**2019**



pueden constituir un grupo de particular riesgo. La experiencia indica que los niños menores de dos años presentan un riesgo considerablemente mayor de hepatotoxicidad fatal.

Los beneficios terapéuticos deberán ser evaluados frente a los riesgos. Hasta el momento no se han realizado estudios con Valproato de sodio en niños menores de 2 años.

La 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 Valproato 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 - Huttenlocher) y en niños menores de dos años de edad en los que se sospecha que tienen un trastorno relacionado con la POLG.

Pancreatitis: Se han informado casos de pancreatitis.

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.

Trombocitopenia: La frecuencia de episodios adversos (particularmente enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia [Ver Precauciones]) puede ser dosis-dependiente.

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. **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. 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.

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. 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.


PRECAUCIONES


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 Valcote, se recomienda controlar el recuento de plaquetas y los parámetros de coagulación antes de ser sometidos a procedimientos quirúrgicos. Se ha informado de alteraciones en las pruebas de la función tiroidea asociadas con la administración de Valproato. Se desconoce su significado clínico.

Reacción de hipersensibilidad multiorgánica: Se han informado reacciones aisladas de hipersensibilidad multiorgánica. 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.

Si se sospechara esta reacción, se deberá discontinuar el Valproato e iniciar un tratamiento alternativo.


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

IF-2018-38462786-APN-DGMA/ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



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.

Hiperamoniemia y encefalopatía asociada con el uso concomitante de Topiramato: La administración concomitante de Topiramato y Ácido Valproico se ha visto asociada con hiperamoniemia con o sin encefalopatía en pacientes que habían tolerado cada una de las drogas por separado.

Los síntomas clínicos de la encefalopatía hiperamoniémica a menudo incluyen alteraciones agudas en los niveles de conciencia y/o función cognitiva con letargia o vómitos.

En la mayoría de los casos, los síntomas desaparecen luego de la interrupción de cualquiera de las drogas.

Hipotermia: Se ha comunicado hipotermia, definida como el descenso no intencional de la temperatura corporal por debajo de 35°C.

Atrofia cerebral: Han habido reportes de postmarketing de atrofia cerebral y cerebelosa reversible e irreversible, asociada temporalmente con el uso de valproato. 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.

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, **trastornos extrapiramidales incluyendo parkinsonismo y encefalopatía en ausencia de niveles elevados de amonio con el uso de Valproato.**

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*.

Fertilidad: Se desconoce el efecto del Valproato sobre el desarrollo testicular, la producción espermática o sobre la fertilidad en seres humanos.

Embarazo: Embarazo Categoría D.

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 en este período.

Pacientes Pediátricos: La experiencia ha indicado que los niños de menos de dos años están expuestos a un riesgo considerablemente mayor de hepatotoxicidad fatal. 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.

La seguridad y la eficacia de Valcote para el tratamiento de la manía aguda no han sido estudiadas en individuos menores de 18 años. La seguridad y la eficacia de Valcote para la profilaxis de la migraña no han sido estudiadas en individuos menores de 16 años.

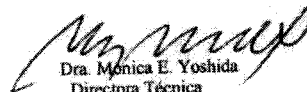
Pacientes geriátricos: No se dispone de suficiente información como para avalar la seguridad y eficacia de Valcote en la profilaxis de las migrañas en pacientes de más de 65 años.


Un estudio en pacientes geriátricos con demencia reveló somnolencia relacionada con la droga y suspensión del tratamiento debido a somnolencia.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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


Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratorios Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratorios Argentina

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

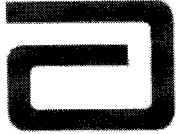
 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-36642186-APN-DEAMA#ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



Aspirina, Felbamato, Antibióticos carbapenémicos, Rifampicina, 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, Clorpromazina, Haloperidol, Cimetidina y Ranitidina.

Drogas con las que se ha observado una interacción potencialmente significativa en presencia del Valproato

Amitriptilina, Nortriptilina, Carbamazepina, Clonazepam, Diazepam, Etosuximida, Lamotrigina, Fenobarbital, Fenitoína, Primidona, Propofol, Tolbutamida, Topiramato, Acetazolamida, Warfarina, Zidovudina, Quetiapina.

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

Acetaminofeno (paracetamol), Clozapina, Litio, Lorazepam, Olanzapina y Rufinamida.

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

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.

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.

- 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

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 valproato. La administración de valproato también puede perjudicar la fertilidad en los hombres.

3 – CÓMO SE ADMINISTRA VALCOTE DIVALPROATO DE SODIO COMPRIMIDOS

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

Respecto de la dosificación deberá respetar la dosis que le indicó su médico tratante y la misma varía según el cuadro clínico y características del paciente.


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

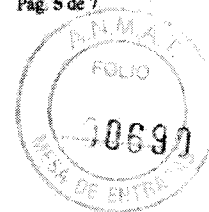
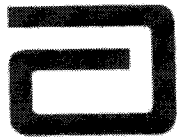
 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-38462186-APN-DGAM/ANMAT

ANALIA S. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



4 – POSIBLES EFECTOS ADVERSOS


En el tratamiento de la manía: La incidencia de episodios emergentes del tratamiento fue determinada sobre la base de los datos combinados de dos estudios clínicos controlados con placebo llevados a cabo con Divalproato de sodio en el tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar. Las reacciones adversas fueron habitualmente de severidad leve o moderada, pero a veces fueron lo suficientemente serias como para interrumpir el tratamiento. Aquellos episodios adversos informados por los pacientes cuya incidencia en el grupo tratado con Divalproato de sodio fue mayor del 5% y mayor de la del grupo de placebo, o donde la incidencia en el grupo tratado con Divalproato de sodio fue significativamente mayor que en el grupo de placebo. Los vómitos fueron el único episodio informado por un número significativamente ($p < 0.05$) mayor de pacientes tratados con Divalproato de sodio que con placebo. Se enumeran los siguientes: náuseas, somnolencia, mareos, vómitos, lesión accidental, astenia, dolor abdominal, dispepsia, erupción, dorsalgia, cefalea, dolor inespecífico, constipación, diarrea, temblor y faringitis.


Además se registraron los siguientes episodios adversos en más del 1% pero no más del 5% de los 89 pacientes tratados con Divalproato de sodio en estudios clínicos controlados: Generales: dolor torácico, escalofríos, escalofríos y fiebre, fiebre, quistes, infecciones y rigidez de cuello. Sistema cardiovascular: hipertensión, hipotensión, palpitaciones, hipotensión postural, taquicardia y vasodilatación. Sistema digestivo: anorexia, incontinencia fecal, flatulencia, gastroenteritis, glositis, absceso periodontal. Sistema hemolinfático: equimosis. Trastornos metabólicos/nutricionales: edema, edema periférico. Sistema musculoesquelético: artralgia, artrosis, calambres en las piernas, contracciones espasmódicas. Sistema nervioso: sueños anormales, marcha anormal, agitación, ataxia, reacción catatónica, confusión, depresión, diplopía, disartria, alucinaciones, hipertonia, hipoquinesia, insomnio, parestesia, hiperreflexia, discinesia tardía, trastornos del pensamiento, vértigo. Sistema respiratorio: disnea, rinitis. Piel y faneras: alopecia, lupus eritematoso discoide, piel seca, furunculosis, erupción maculopapulosa, seborrea. Sentidos especiales: ambliopía, conjuntivitis, sordera, sequedad ocular, otalgia, dolor ocular y tinitus. Sistema genitourinario: dismenorrea, disuria, incontinencia urinaria.

En el tratamiento de la migraña: Los episodios adversos informados por los pacientes de los estudios controlados con placebo cuya incidencia en el grupo tratado con Divalproato de sodio fue superior al 5% y superior a la del tratado con placebo. Se enumeran los siguientes: náuseas, dispepsia, diarrea, vómitos, dolor abdominal, aumento del apetito, astenia, somnolencia, mareos, temblor, aumento de peso, dorsalgia, alopecia, dolor inespecífico, síndrome gripal y faringitis.

Los siguientes episodios adversos adicionales fueron informados en más del 1% pero en no más del 5% de los 202 pacientes tratados con Divalproato de sodio en los estudios clínicos controlados: Generales: dolor pectoral, escalofríos, edema facial, fiebre y malestar. Sistema cardiovascular: vasodilatación. Sistema digestivo: anorexia, constipación, boca seca, flatulencia, trastorno gastrointestinal (inespecífico) y estomatitis. Sistema hemolinfático: equimosis. Trastornos metabólicos /nutricionales: edema periférico, TGO y TGP elevadas. Sistema musculoesquelético: calambres en las piernas y mialgia. Sistema nervioso: sueños anormales, amnesia, confusión, depresión, labilidad emocional, insomnio, nerviosismo, parestesia, trastornos del habla, trastornos del pensamiento y vértigo. Sistema respiratorio: aumento de la tos, disnea, rinitis y sinusitis. Piel y faneras: prurito y erupción. Sentidos especiales: conjuntivitis, trastornos auditivos, perversión del gusto y tinnitus. Sistema genitourinario: cistitis, metrorragia y hemorragia vaginal.

En el tratamiento de la epilepsia: Crisis parciales complejas (CPC): basado en un estudio controlado contra placebo de terapéutica adyuvante de crisis parciales complejas, el Divalproato de sodio fue generalmente bien tolerado siendo los efectos adversos de leves a moderados en severidad. La intolerancia fue la razón primaria de discontinuación en los pacientes tratados con Divalproato de sodio (6%) comparado con un 1% de los pacientes tratados con placebo. La tabla 3 enumera los efectos adversos emergentes del tratamiento informados en > 5% en pacientes tratados con Divalproato de sodio y para los que la incidencia fue mayor que en el grupo placebo, en el estudio controlado contra placebo de terapia adyuvante para el tratamiento de CPC. Dado que los pacientes también estaban tratados con otras drogas antiepilépticas, no es posible determinar en la mayoría de los casos si los siguientes efectos adversos pueden ser atribuidos al Divalproato de sodio solamente o la combinación con otras drogas antiepilépticas. Se reportaron los siguientes: cefalea, astenia, fiebre, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, anorexia, dispepsia, constipación,


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

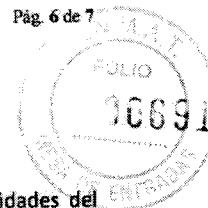
abbott.argentina.regulatorio@abbott.com
Tel.: 54 11 42294245
Fax: 54 11 4229 4366

 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-36462186-APN-DEAN/ANMAT

ANITA S. MACKAY
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:
16 ENE. 2019



somnolencia, temblor, mareos, diplopía, visión borrosa, ataxia, nistagmus, labilidad emocional, anomalías del pensamiento, amnesia, síndrome gripal, infección, bronquitis, rinitis, alopecia y pérdida de peso.

Los efectos adversos emergentes del tratamiento informados en el grupo de Divalproato a altas dosis, y para los cuales la incidencia fue mayor que en el grupo de dosis bajas, en un estudio controlado de monoterapia con Divalproato de sodio para CPC. Dado que a los pacientes se les estaba discontinuando otra droga antiépiléptica durante la primera fase del estudio, no es posible determinar si los siguientes efectos adversos pueden ser atribuidos sólo al Divalproato de sodio o a la combinación con otras drogas antiépilépticas. Y se enumeran: astenia, náuseas, diarrea, vómitos, dolor abdominal, anorexia, dispepsia, trombocitopenia, equimosis, aumento de peso, edema periférico, temblor, somnolencia, mareos, insomnio, nerviosismo, amnesia, nistagmus, depresión, infección del sistema respiratorio, faringitis, disnea, alopecia, visión borrosa, tinnitus y cefalea.

Los efectos adversos adicionales siguientes fueron informados en más del 1% pero en menos del 5% de los 358 pacientes tratados con Divalproato de sodio en los estudios controlados de CPC. Generales: dorsalgia, dolor de pecho, malestar. Sistema cardiovascular: taquicardia, hipertensión, palpitaciones. Sistema digestivo: aumento del apetito, flatulencia, hematemesis, eructos, pancreatitis, absceso periodontal. Sistema hemolinfático: petequias. Trastornos metabólicos/nutricionales: aumento de TGO y TGP. Sistema musculoesquelético: mialgia, sacudidas, artralgia, calambres en las piernas, miastenia. Sistema nervioso: ansiedad, confusión, marcha anormal, parestesia, hipertonía, incoordinación, sueños anormales, trastorno de la personalidad. Sistema respiratorio: sinusitis, tos incrementada, neumonía, epistaxis. Piel y faneras: erupción, prurito, piel seca. Sentidos especiales: perversión del gusto, visión anormal, otitis media. Sistema urogenital: incontinencia urinaria, vaginitis, dismenorrea, amenorrea, polaquiuria. Se han reportado eventos adversos en poblaciones especiales, para más información diríjase a su médico tratante.

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.

5 – CÓMO CONSERVAR VALCOTE DIVALPROATO DE SODIO COMPRIMIDOS

Se recomienda conservar los comprimidos de Valcote entre 15 y 30 ° C.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN MEDIAR UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

6 – CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

PRESENTACIONES:

Valcote, en sus distintas *concentraciones*, se presenta en envases conteniendo 20, 30, 40, 50, 500 y 1000 comprimidos, las dos últimas presentaciones para USO HOSPITALARIO.


7 – QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS O INGESTA ACCIDENTAL


Ante la eventualidad de una sobredosificación o exposición accidental, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Ciudad de Buenos Aires – Teléfono: (011) 4962-6666 / 2247
- Hospital A. Posadas – Provincia de 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.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 38.638 - Elaborado por Abbott Laboratories


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

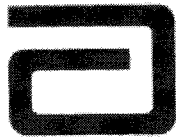
 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-38462186-APN-DE... MAT

ANITA S. MACAO
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



Argentina S.A. - Ing. E. Butty 240, Piso 12° (C1001AFB) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - *Planta Industrial:* Valentín Vergara 7989 (B1891EUE) Ingeniero Allan - Partido de Florencio Varela - Directora Técnica: Mónica E. Yoshida - Farmacéutica

Fecha de última revisión: Julio 2018 MD-Reg
Aprobado por disposición:


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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



IF-2018-38462186-APN-DERMA/ANMAT

ANILIA S. MAZAR
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT
Fecha: **16 ENO 2018**.....



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-56462186-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 5 de Noviembre de 2018

Referencia: EX-2018-37890621- Información para pacientes VALCOTE 125-250-500 mg, Certificado 38.638

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

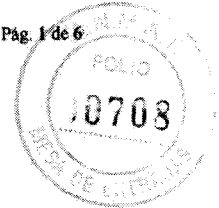
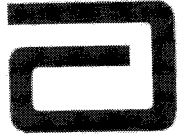
Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.11.05 13:07:03 -03'00'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.11.05 13:07:06 -03'00'

ANALIA G. MAZARI
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha: **16 ENE 2019**.....



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
VALCOTE ER
DIVALPROATO DE SODIO
COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN CONTROLADA
Venta bajo receta –Industria Norteamericana

Lea toda la información para el paciente detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta información, ya que puede tener que volver a leerla
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico
- Este medicamento se ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque presenten los mismos síntomas de enfermedad, ya que puede perjudicarles.
- Informe a su médico si experimenta cualquier efecto adverso mencionado o no en esta información para el paciente.

1 – QUÉ ES VALCOTE ER DIVALPROATO DE SODIO COMPRIMIDOS Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Es un medicamento anticonvulsivante y está indicado para el tratamiento de la Epilepsia como tratamiento único y combinado en pacientes con crisis parciales complejas que ocurran aisladas o asociadas con otro tipo de crisis. El Divalproato de sodio también está indicado como tratamiento único o combinado en el tratamiento de las crisis de ausencia simples y complejas en pacientes, y como adyuvante en pacientes con crisis múltiples que incluyen crisis de ausencia.

Valcote Comprimidos está indicado también para el tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar.

Valcote Comprimidos está indicado para la profilaxis de las cefaleas migrañosas. No existe evidencia que avale la utilidad del Divalproato de sodio en el tratamiento del episodio agudo de este tipo de cefalea.

2 – QUÉ NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR TRATAMIENTO CON VALCOTE ER DIVALPROATO DE SODIO COMPRIMIDOS

No debe recibir VALCOTE ER DIVALPROATO DE SODIO COMPRIMIDOS si:

El Divalproato de sodio no deberá administrarse a pacientes con enfermedad hepática o disfunción hepática significativa. El Divalproato de sodio está contraindicado en pacientes con conocidos trastornos del ciclo de la urea.

El Divalproato de sodio 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.

El Divalproato de sodio está contraindicado en paciente con porfiria.

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 - Huttenlocher) y en niños menores de dos años de edad en los que se sospecha que tienen un trastorno relacionado con la POLG.

Está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad a la droga o alguno de sus componentes.

Precauciones y 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. Deberá observarse precaución cuando se administre Valcote a pacientes con antecedentes de hepatopatía. Los pacientes que reciben politerapia anticonvulsivante, los niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, aquellos con severos trastornos convulsivos acompañados de retardo mental y aquellos con enfermedad cerebral orgánica pueden constituir un grupo de particular riesgo. La experiencia indica que los niños menores de dos años presentan un

Dra. Monja E. Yoshida
 Directora Técnica
 Abbott Laboratories Argentina

Dra. Eliana Krieger
 Co-Directora Técnica - Apoderada
 Abbott Laboratories Argentina

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

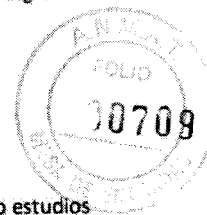
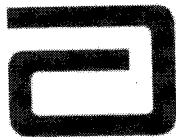
abbott.argentina.regulatorio@abbott.com
 Tel.: 54 11 42294245
 Fax: 54 11 4229 4366

Abbott
 A Promise for Life

IF-2018-38462316-APN-DEMANMAT

ANALIA R. MACAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha: **16 ENE. 2019**



riesgo considerablemente mayor de hepatotoxicidad fatal.

Los beneficios terapéuticos deberán ser evaluados frente a los riesgos. Hasta el momento no se han realizado estudios con Valproato de sodio en niños menores de 2 años.

La 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 Valproato 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 - Huttenlocher) y en niños menores de dos años de edad en los que se sospecha que tienen un trastorno relacionado con la POLG.

Pancreatitis: Se han informado casos de pancreatitis.

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.

Trombocitopenia: La frecuencia de episodios adversos (particularmente enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia [Ver Precauciones]) puede ser dosis-dependiente.

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. **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. 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.

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.

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.

PRECAUCIONES

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 Valcote, se recomienda controlar el recuento de plaquetas y los parámetros de coagulación antes de ser sometidos a procedimientos quirúrgicos.


Se ha informado de alteraciones en las pruebas de la función tiroidea asociadas con la administración de Valproato. Se desconoce su significado clínico.

Reacción de hipersensibilidad multiorgánica: Se han informado reacciones aisladas de hipersensibilidad multiorgánica. 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.

Si se sospechara esta reacción, se deberá discontinuar el Valproato e iniciar un tratamiento alternativo.

Sistema nervioso central: Se observaron efectos sedantes en pacientes que recibían Valproato solo, aunque con mayor


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

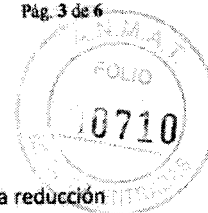
 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-38662318-APN-DERMA/ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



frecuencia en pacientes que recibían terapéutica combinada. La sedación habitualmente desaparece con la reducción de la otra medicación antiepiléptica. 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, **trastornos extrapiramidales incluyendo parkinsonismo y encefalopatía** en ausencia de niveles elevados de amonio con el uso de 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.

Hiperamoniemia y encefalopatía asociada con el uso concomitante de Topiramato: La administración concomitante de Topiramato y Ácido Valproico se ha visto asociada con hiperamoniemia con o sin encefalopatía en pacientes que habían tolerado cada una de las drogas por separado.

Los síntomas clínicos de la encefalopatía hiperamoniémica a menudo incluyen alteraciones agudas en los niveles de conciencia y/o función cognitiva con letargia o vómitos.

En la mayoría de los casos, los síntomas desaparecen luego de la interrupción de cualquiera de las drogas.

Hipotermia: Se ha comunicado hipotermia, definida como el descenso no intencional de la temperatura corporal por debajo de 35°C.

Atrofia cerebral: Han habido reportes de postmarketing de atrofia cerebral y cerebelosa reversible e irreversible, asociada temporalmente con el uso de valproato. 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.

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*.

Fertilidad: Se desconoce el efecto del Valproato sobre el desarrollo testicular, la producción espermática o sobre la fertilidad en seres humanos.

Embarazo: Embarazo Categoría D.

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 en este período.

Pacientes Pediátricos: La experiencia ha indicado que los niños de menos de dos años están expuestos a un riesgo considerablemente mayor de hepatotoxicidad fatal. 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.

La seguridad y la eficacia de Valcote para el tratamiento de la manía aguda no han sido estudiadas en individuos menores de 18 años. La seguridad y la eficacia de Valcote para la profilaxis de la migraña no han sido estudiadas en individuos menores de 16 años.

Pacientes geriátricos: No se dispone de suficiente información como para avalar la seguridad y eficacia de Valcote en la profilaxis de las migrañas en pacientes de más de 65 años.

Un estudio en pacientes geriátricos con demencia reveló somnolencia relacionada con la droga y suspensión del tratamiento debido a somnolencia.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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, Felbamato, Antibióticos carbapenémicos, Rifampicina, inhibidores de la proteasa como lopinavir, ritonavir disminuyen el nivel en plasma de valproato cuando son administrados conjuntamente.


Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krueger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

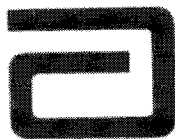
abbott_argentina_regulatorio@abbott.com
Tel.: 54 11 42294245
Fax: 54 11 4229 4366

 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-56663316-APN-DERMA/ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha: **16 ENE. 2019**.....



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, Clorpromazina, Haloperidol, Cimetidina y Ranitidina.

Drogas con las que se ha observado una interacción potencialmente significativa en presencia del Valproato:

Amitriptilina, Nortriptilina, Carbamazepina, Clonazepam, Diazepam, Etosuximida, Lamotrigina, Fenobarbital, Fenitoína, Primidona, Propofol, Tolbutamida, Topiramato, Acetazolamida, Warfarina, Zidovudina, Quetiapina.

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

Acetaminofeno (paracetamol), Clozapina, Litio, Lorazepam, Olanzapina y Rufinamida.

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

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.

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.

- 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

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 valproato. La administración de valproato también puede perjudicar la fertilidad en los hombres.


3 – CÓMO SE ADMINISTRA VALCOTE ER DIVALPROATO DE SODIO COMPRIMIDOS


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

Respecto de la dosificación deberá respetar la dosis que le indicó su médico tratante y la misma varía según el cuadro clínico y características del paciente.

4 – POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

En el tratamiento de la manía: La incidencia de episodios emergentes del tratamiento fue determinada sobre la base de


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

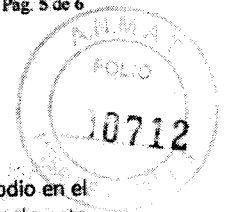
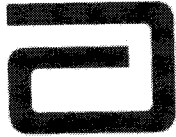
 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-38662316-APN-DERIVANMMA T

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



los datos combinados de dos estudios clínicos controlados con placebo llevados a cabo con Divalproato de sodio en el tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar. Las reacciones adversas fueron habitualmente de severidad leve o moderada, pero a veces fueron lo suficientemente serias como para interrumpir el tratamiento. Aquellos episodios adversos informados por los pacientes cuya incidencia en el grupo tratado con Divalproato de sodio fue mayor del 5% y mayor de la del grupo de placebo, o donde la incidencia en el grupo tratado con Divalproato de sodio fue significativamente mayor que en el grupo de placebo. Los vómitos fueron el único episodio informado por un número significativamente ($p < 0.05$) mayor de pacientes tratados con Divalproato de sodio que con placebo. Se enumeran los siguientes: náuseas, somnolencia, mareos, vómitos, lesión accidental, astenia, dolor abdominal, dispepsia, erupción, dorsalgia, cefalea, dolor inespecífico, constipación, diarrea, temblor y faringitis.


Además se registraron los siguientes episodios adversos en más del 1% pero no más del 5% de los 89 pacientes tratados con Divalproato de sodio en estudios clínicos controlados: Generales: dolor torácico, escalofríos, escalofríos y fiebre, fiebre, quistes, infecciones y rigidez de cuello. Sistema cardiovascular: hipertensión, hipotensión, palpitaciones, hipotensión postural, taquicardia y vasodilatación. Sistema digestivo: anorexia, incontinencia fecal, flatulencia, gastroenteritis, glositis, absceso periodontal. Sistema hemolinfático: equimosis. Trastornos metabólicos/nutricionales: edema, edema periférico. Sistema musculoesquelético: artralgia, artrosis, calambres en las piernas, contracciones espasmódicas. Sistema nervioso: sueños anormales, marcha anormal, agitación, ataxia, reacción catatónica, confusión, depresión, diplopía, disartria, alucinaciones, hipertonía, hipoquinesia, insomnio, parestesia, hiperreflexia, discinesia tardía, trastornos del pensamiento, vértigo. Sistema respiratorio: disnea, rinitis. Piel y faneras: alopecia, lupus eritematoso discoide, piel seca, furunculosis, erupción maculopapulosa, seborrea. Sentidos especiales: ambliopía, conjuntivitis, sordera, sequedad ocular, otalgia, dolor ocular y tinitus. Sistema genitourinario: dismenorrea, disuria, incontinencia urinaria.

En el tratamiento de la migraña: Los episodios adversos informados por los pacientes de los estudios controlados con placebo cuya incidencia en el grupo tratado con Divalproato de sodio fue superior al 5% y superior a la del tratado con placebo. Se enumeran los siguientes: náuseas, dispepsia, diarrea, vómitos, dolor abdominal, aumento del apetito, astenia, somnolencia, mareos, temblor, aumento de peso, dorsalgia, alopecia, dolor inespecífico, síndrome gripal y faringitis.

Los siguientes episodios adversos adicionales fueron informados en más del 1% pero en no más del 5% de los 202 pacientes tratados con Divalproato de sodio en los estudios clínicos controlados: Generales: dolor pectoral, escalofríos, edema facial, fiebre y malestar. Sistema cardiovascular: vasodilatación. Sistema digestivo: anorexia, constipación, boca seca, flatulencia, trastorno gastrointestinal (inespecífico) y estomatitis. Sistema hemolinfático: equimosis. Trastornos metabólicos /nutricionales: edema periférico, TGO y TGP elevadas. Sistema musculoesquelético: calambres en las piernas y mialgia. Sistema nervioso: sueños anormales, amnesia, confusión, depresión, labilidad emocional, insomnio, nerviosismo, parestesia, trastornos del habla, trastornos del pensamiento y vértigo. Sistema respiratorio: aumento de la tos, disnea, rinitis y sinusitis. Piel y faneras: prurito y erupción. Sentidos especiales: conjuntivitis, trastornos auditivos, pervisión del gusto y tinnitus. Sistema genitourinario: cistitis, metrorragia y hemorragia vaginal.

En el tratamiento de la epilepsia: Crisis parciales complejas (CPC): basado en un estudio controlado contra placebo de terapéutica adyuvante de crisis parciales complejas, el Divalproato de sodio fue generalmente bien tolerado siendo los efectos adversos de leves a moderados en severidad. La intolerancia fue la razón primaria de discontinuación en los pacientes tratados con Divalproato de sodio (6%) comparado con un 1% de los pacientes tratados con placebo. La tabla 3 enumera los efectos adversos emergentes del tratamiento informados en > 5% en pacientes tratados con Divalproato de sodio y para los que la incidencia fue mayor que en el grupo placebo, en el estudio controlado contra placebo de terapia adyuvante para el tratamiento de CPC. Dado que los pacientes también estaban tratados con otras drogas antiepilépticas, no es posible determinar en la mayoría de los casos si los siguientes efectos adversos pueden ser atribuidos al Divalproato de sodio solamente o la combinación con otras drogas antiepilépticas. Se reportaron los siguientes: cefalea, astenia, fiebre, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, anorexia, dispepsia, constipación, somnolencia, temblor, mareos, diplopía, visión borrosa, ataxia, nistagmus, labilidad emocional, anormalidades del pensamiento, amnesia, síndrome gripal, infección, bronquitis, rinitis, alopecia y pérdida de peso.

Los efectos adversos emergentes del tratamiento informados en el grupo de Divalproato a altas dosis, y para los cuales la incidencia fue mayor que en el grupo de dosis bajas, en un estudio controlado de monoterapia con Divalproato de


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krüger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

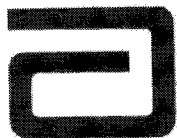
 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-58662316-APN-DEMANNNMMA

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



sodio para CPC. Dado que a los pacientes se les estaba discontinuando otra droga antiepiléptica durante la primera fase del estudio, no es posible determinar si los siguientes efectos adversos pueden ser atribuidos sólo al Divalproato de sodio o a la combinación con otras drogas antiepilépticas. Y se enumeran: astenia, náuseas, diarrea, vómitos, dolor abdominal, anorexia, dispepsia, trombocitopenia, equimosis, aumento de peso, edema periférico, temblor, somnolencia, mareos, insomnio, nerviosismo, amnesia, nistagmus, depresión, infección del sistema respiratorio, faringitis, disnea, alopecia, visión borrosa, tinnitus y cefalea.

Los efectos adversos adicionales siguientes fueron informados en más del 1% pero en menos del 5% de los 358 pacientes tratados con Divalproato de sodio en los estudios controlados de CPC. Generales: dorsalgia, dolor de pecho, malestar. Sistema cardiovascular: taquicardia, hipertensión, palpitaciones. Sistema digestivo: aumento del apetito, flatulencia, hematemesis, eructos, pancreatitis, absceso periodontal. Sistema hemolinfático: petequias. Trastornos metabólicos/nutricionales: aumento de TGO y TGP. Sistema musculoesquelético: mialgia, sacudidas, artralgia, calambres en las piernas, miastenia. Sistema nervioso: ansiedad, confusión, marcha anormal, parestesia, hipertonia, incoordinación, sueños anormales, trastorno de la personalidad. Sistema respiratorio: sinusitis, tos incrementada, neumonía, epistaxis. Piel y faneras: erupción, prurito, piel seca. Sentidos especiales: perversión del gusto, visión anormal, otitis media. Sistema urogenital: incontinencia urinaria, vaginitis, dismenorrea, amenorrea, polaquiuria. Se han reportado eventos adversos en poblaciones especiales, para más información dirijase a su médico tratante.

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.

5 – CÓMO CONSERVAR VALCOTE ER DIVALPROATO DE SODIO COMPRIMIDOS

Se recomienda conservar los comprimidos a 25°C; límite permitido de temperatura ambiente entre 15-30°C.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN MEDIAR UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

6 – CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 50, 100 y 500 Comprimidos (Uso Hospitalario).

7 – QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS O INGESTA ACCIDENTAL

Ante la eventualidad de una sobredosificación o exposición accidental, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes Centros de Toxicología:

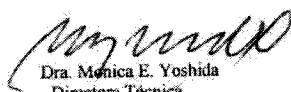
- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Ciudad de Buenos Aires – Teléfono: (011) 4962-6666 / 2247
- Hospital A. Posadas – Provincia de Buenos Aires – Teléfono: (011) 4654-6648 / 4658- 7777
- Hospital de Niños Pedro Elizalde – Ciudad de Buenos Aires – Teléfono: (011) 4300-2115
- Hospital de Niños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


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

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud y Ambiente. Certificado N° 38.638

Elaborado por Abbott Pharmaceuticals PR Ltd., Puerto Rico, USA. - Importado y distribuido por Abbott Laboratories Argentina S.A. - Ing. E. Butty 240, Piso 12 (C1001ABF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Planta Industrial: Avda. Valentín Vergara 7989 (1891) Ingeniero Allan - Partido de Florencio Varela - Provincia de Buenos Aires - Directora Técnica: Mónica E. Yoshida Farmacéutica

Fecha de última revisión: Julio 2018 - Aprobado por Disposición:


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Kriger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 Piso 12 C1001ABF
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

IF-2018-38463316-APN-DERMA/ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-56463318-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 5 de Noviembre de 2018

Referencia: EX-2018-37890621- Información para el paciente VALCOTE ER, Certificado N°38.638

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

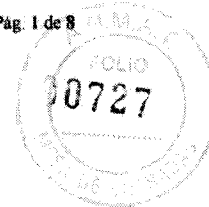
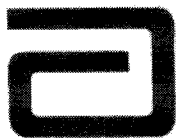
Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.11.05 13:09:37 -03'00'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.11.05 13:09:39 -03'00'

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....
16 ENE. 2019



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

VALCOTE I.V.

VALPROATO DE SODIO

Inyectable I.V. - Venta bajo receta - Industria Norteamericana

LISTA N° 1564

Lea toda la Información para el paciente detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta información, ya que puede tener que volver a leerla
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico
- Este medicamento se ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque presenten los mismos síntomas de enfermedad, ya que puede perjudicarles.
- Informe a su médico si experimenta cualquier efecto adverso mencionado o no en esta Información para el paciente.

1 – QUÉ ES VALCOTE I.V. VALPROATO DE SODIO INYECTABLE Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Es un medicamento anticonvulsivante y está indicado como alternativa endovenosa cuando no se puede emplear la vía oral en las siguientes condiciones:

- Como monoterapia y como terapia coadyuvante en pacientes con crisis epilépticas parciales complejas manifestadas en forma aislada o en combinación con otros tipos de crisis.
- Como tratamiento único o combinado en pacientes con crisis epilépticas de ausencia simple y compleja y como tratamiento combinado en pacientes con crisis múltiples que incluyan crisis de ausencia.
- Como una fármaco de tercera elección en el estado de crisis convulsivas generalizadas (grand mal), si en el tratamiento inicial con benzodiazepinas más fenitoína (tratamiento de primera elección), así como después de un posterior tratamiento con fenobarbital (tratamiento de segunda elección), no pudo lograrse el cese definitivo de la actividad convulsiva.

2 – QUÉ NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR TRATAMIENTO CON VALCOTE I.V. VALPROATO DE SODIO INYECTABLE

No debe recibir VALCOTE I.V. VALPROATO DE SODIO INYECTABLE si:

Valcote I.V. no deberá administrarse a pacientes con Enfermedades hepáticas en la historia clínica personal o familiar, así como graves disfunciones pancreáticas y hepáticas manifiestas.

Disfunciones hepáticas con desenlace fatal durante un tratamiento con ácido valproico de hermanos.

Trastornos de coagulación. Diabetes mellitus insulino dependiente

El Divalproato de sodio está contraindicado en pacientes con conocidos trastornos del ciclo de la urea.

El Valproato de sodio está contraindicado en paciente con porfiria.

El Divalproato de sodio 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.

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 - Huttenlocher) y en niños menores de dos años de edad en los que se sospecha que tienen un trastorno relacionado con la POLG.


Está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad a la droga o alguno de sus componentes.


Precauciones y Advertencias

Precauciones especiales de uso:

Ocasionalmente se han observado daños graves en el hígado, pocas veces en páncreas. Los más afectados son los bebés y los niños pequeños menores de 3 años que sufren de ataques epilépticos severos. El uso de ácido valproico deberá realizarse con extrema precaución en estos pacientes y como monoterapia.

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


Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krigger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

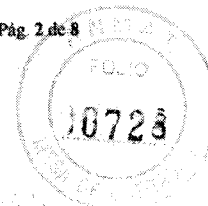
 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-38663150-APN-DEMA#ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



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. Deberá observarse precaución cuando se administre Valcote a pacientes con antecedentes de hepatopatía. Los pacientes que reciben politerapia anticonvulsivante, los niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, aquellos con severos trastornos convulsivos acompañados de retardo mental y aquellos con enfermedad cerebral orgánica pueden constituir un grupo de particular riesgo. 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, el Valcote deberá administrarse con extrema cautela y como agente único. Los beneficios terapéuticos deberán ser evaluados frente a los riesgos. Hasta el momento no se han realizado estudios con Valproato de sodio en niños menores de 2 años. La experiencia con Valproato ha demostrado que la incidencia de hepatotoxicidad.

La droga deberá suspenderse inmediatamente ante la sospecha o evidencia de disfunción hepática significativa.

El Valproato 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 - Huttenlocher) y en niños menores de dos años de edad en los que se sospecha que tienen un trastorno relacionado con la POLG. 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.

Pancreatitis: Se han informado casos de pancreatitis potencialmente mortales en niños y adultos tratados con Valproato.

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.


Trombocitopenia: La frecuencia de episodios adversos (particularmente enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia) puede ser dosis-dependiente.

Trastornos del ciclo de la urea: El Ácido Valproico está contraindicado en pacientes con conocidos trastornos del ciclo de la urea. 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 inexplicable de encefalopatía o coma, encefalopatía asociada con una carga proteica, encefalopatía relacionada con el embarazo o el post-parto, retraso mental inexplicable, o antecedentes de niveles plasmáticos elevados de amoníaco 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 inexplicable mientras reciben tratamiento con Valproato deberán recibir tratamiento.

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 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


Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

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

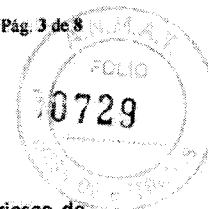
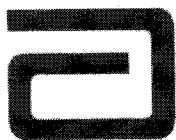
 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-38463739-APN-DEAM#NMDAT

ANALIA G. MAZAN
Es Imprimir del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



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: Ertapenem, Imipenem y Meropenem.

Crisis post-traumáticas: Hasta que no se cuente con más información, es prudente no utilizar el Valproato en pacientes con trauma agudo de cerebro en la profilaxis de las crisis post-traumáticas.

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.

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.

PRECAUCIONES

Hiperamoníemia: Se ha informado hiperamoníemia asociada a la terapia con Valproato, y puede estar presente a pesar de pruebas funcionales hepáticas normales. En pacientes que desarrollen letargia inexplicable y vómitos o cambios en el estado mental, deberá considerarse la encefalopatía hiperamoníémica por lo que deberán medirse los niveles de amonio en sangre. Asimismo, deberá considerarse la hiperamoníemia en pacientes con hipotermia. Hiperamoníemia y Encefalopatía asociadas con el uso concomitante de Topiramato: La administración concomitante de Topiramato y Ácido Valproico se ha asociado a hiperamoníemia con o sin encefalopatía en pacientes quienes habían tolerado ambas drogas por separado. Los síntomas clínicos de encefalopatía hiperamoníémica 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 hiperamoníemia. En la mayoría de los casos, los signos y síntomas desaparecen con la discontinuación de cualquiera de ambas drogas.

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 antiepiléptica. 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, **trastornos extrapiramidales incluyendo parkinsonismo y encefalopatía en ausencia de niveles elevados de amonio con el uso de Valproato.**


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 hiperamoníemia. 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.


Atrofia cerebral: Han habido reportes de postmarketing de atrofia cerebral y cerebelosa reversible e irreversible, asociada temporalmente con el uso de valproato.

Generales: Dado que se han comunicado casos de trombocitopenia, 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. La presencia de hemorragias, hematomas o trastornos de la hemostasia/coagulación constituye una indicación para reducir la dosis o suspender el tratamiento.

Se ha informado de alteraciones en las pruebas de la función tiroidea asociadas con la administración de Valproato. Se desconoce su significado clínico.

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


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

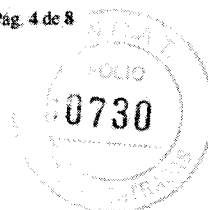
 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-38663750-APN-DERMA/ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



discontinuación de la lactancia cuando se administre Divalproato sódico a mujeres en este período.

Fertilidad: Se desconoce el efecto del Valproato sobre el desarrollo testicular, la producción espermática y la fertilidad en seres humanos.

Pacientes Pediátricos: La experiencia con la administración oral de Valcote 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). No se ha comprobado la seguridad de Valcote I.V. en niños menores de 2 años. Cuando se utilice en estos pacientes, Valcote deberá emplearse con precaución y como agente único. Los beneficios terapéuticos deberán ser evaluados frente a los riesgos

Pacientes geriátricos: No se identificaron parámetros significativos respecto de la seguridad del Valproato de sodio en los 19 pacientes mayores de 65 años que participaron en estudios clínicos.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Informe sobre todos los medicamentos que está tomando a su médico tratante para que el mismo pueda evaluar posibles interacciones medicamentosas con Valcote.

Drogas con las que se ha observado una interacción potencialmente significativa

Aspirina, Felbamato, Antibióticos carbapenémicos (Ertapenem, Imipenem, Meropenem), Rifampicina, Inhibidores de la Proteasa (lopinavir, ritonavir) y Colestiramina.

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

Antiácidos, Clorpromazina, Haloperidol, Cimetidina y Ranitidina.

Drogas con las que se ha observado una interacción potencialmente significativa en presencia del Valproato

Amitriptilina/Nortriptilina, Carbamazepina, Clonazepam, Diazepam, Etosuximida, Lamotrigina, Fenobarbital, Propofol, Fenitoína, Primidona, Tolbutamida, Topiramato y Acetazolamida, Warfarina, Zidovudina y Quetiapina.

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

Acetaminofeno (paracetamol), Clozapina, Litio, Lorazepam, Olanzapina, Rufinamida y Anticonceptivos esteroides.

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

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 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. Se trata de un mayor riesgo de malformaciones mayores que para la población en general, para quienes el riesgo es alrededor del 2-3%.


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.

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.
- 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.


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Ellana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

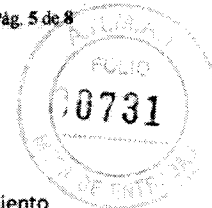
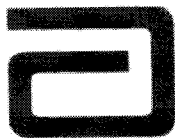
 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-36463150-APN-DEAM#ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



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.
- 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

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.

3 – CÓMO SE ADMINISTRA VALCOTE I.V. VALPROATO DE SODIO INYECTABLE


General: Valcote I.V. es sólo para administración endovenosa.


No se ha estudiado la administración endovenosa por períodos de más de 14 días. Se recomienda pasar a la vía oral tan pronto como sea clínicamente posible.

Valcote I.V. se administra en infusión de 60 minutos (velocidad no mayor de 20 mg/min) con la misma frecuencia que los productos orales, si bien puede ser necesario realizar monitoreo de la concentración plasmática y ajustes en la dosificación.

Los productos parenterales deben ser visualmente inspeccionados antes de su administración para detectar posibles partículas y decoloración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

Instrucciones de administración: La infusión rápida de Valcote I.V. ha sido asociada con una mayor incidencia de reacciones adversas. No se han estudiado tiempos de infusión menores de 60 minutos o velocidades >20 mg/min. en pacientes con epilepsia.


Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Kueger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

IF-2018-38463750-APN-DEMA#ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



Valcote I.V. debe ser administrado por infusión IV de 60 minutos, previamente diluido con 50 ml o más de un diluyente compatible. Descartar todo remanente no utilizado.

Velocidad de infusión

Partiendo de 1 ampolla en 500ml de una solución de infusión, resulta una velocidad de infusión de 1,25 ml de solución de infusión/kg de peso corporal/h.

En base a experiencias en el tratamiento prolongado en los pacientes que recibieron ácido valproico vía oral, la dosis media diaria es de:

- en adultos y pacientes de edad avanzada: 20 mg de ácido valproico/kg de peso corporal
- en adolescentes 25mg de ácido valproico/kg de peso corporal
- en niños: 30 mg de valproico ácido/kg peso corporal.

Compatibilidad y estabilidad: Valcote I.V. es físicamente compatible y químicamente estable en las siguientes soluciones parenterales durante por lo menos 24 horas, siempre que se lo conserve en envases de cloruro de polivinilo (PVC) o vidrio a temperatura ambiente controlada de 15 a 30°C.

- ✓ Dextrosa al 5%
- ✓ Cloruro de sodio al 0.9%
- ✓ Ringer lactato

Respecto de la dosificación deberá respetar la dosis que le indicó su médico tratante y la misma varía según el cuadro clínico y características del paciente.

4 – POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Las reacciones adversas que pueden manifestarse con Valcote I.V. incluyen a todas aquellas asociadas con las formas orales de Valproato. A continuación se describen los episodios adversos específicamente relacionados con Valcote I.V. En un estudio clínico los episodios adversos más comunes que condujeron a la interrupción fueron dos casos náuseas/vómitos y amilasa elevada. Otros efectos colaterales que también condujeron a la suspensión del tratamiento fueron alucinaciones, neumonía, cefalea, reacción en el sitio de la inyección y marcha anormal.

Episodios adversos informados durante los estudios con Valcote IV: cefalea, dolor de pecho, inflamación en el sitio de la inyección, reacción en el sitio de la inyección, dolor inespecífico, vasodilatación, sudoración, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos, mareos, euforia, hipoestesia, nerviosismo, parestesia, somnolencia, temblor, faringitis y perversión del gusto.

En el tratamiento de crisis parciales complejas (CPC): 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. 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 y son los siguientes: cefalea, astenia, fiebre, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, anorexia, dispepsia, constipación, somnolencia, temblor, mareos, diplopia, visión borrosa, ataxia, nistagmus, labilidad emocional, pensamientos anormales, amnesia, síndrome gripal, infección respiratoria, bronquitis, rinitis, alopecia y pérdida de peso.

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 y son los siguientes: astenia, náuseas, diarrea, vómitos, dolor abdominal, anorexia, dispepsia, trombocitopenia (disminución de las plaquetas), equimosis (sangrado puntual), aumento de peso, edema periférico, temblor, somnolencia, mareos, insomnio, nerviosismo, amnesia, nistagmus, depresión, infección respiratoria, faringitis, disnea, alopecia, visión


Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

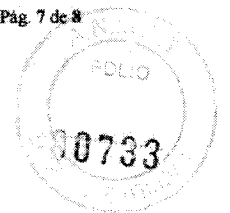
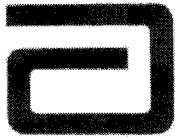
 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-38463730-APN-DEAM/ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es una copia del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



borrosa, tinnitus (zumbidos) y cefalea.

Los siguientes efectos adversos adicionales fueron informados por más del 1% pero menos del 5% de los 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 (sangrado puntual). 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, hipertonia, 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.

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 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 sistema nervioso central, especialmente cuando se lo combina con otros depresores del mismo (por ejemplo: alcohol), se aconsejará a los pacientes evitar actividades riesgosas, tales como conducir automóviles u operar maquinarias peligrosas hasta asegurarse de que la droga no les provoque somnolencia.

Se han reportado eventos adversos en poblaciones especiales, para más información dirijase a su médico tratante.

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.

5 – CÓMO CONSERVAR VALCOTE I.V. VALPROATO DE SODIO INYECTABLE

Conservar los frascos-ampolla de Valcote I.V. a temperatura ambiente entre 15-30°C. No contiene conservadores. Descartar todo remanente no utilizado.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN MEDIAR UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

6 – CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

PRESENTACIONES:

Valcote I.V. se presenta en frascos-ampolla de dosis únicas de 5 ml, equivalentes a 100 mg de Ácido Valproico por ml, en envases conteniendo 10 frascos-ampolla.


7 – QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS O INGESTA ACCIDENTAL

Ante la eventualidad de una sobredosificación o exposición accidental, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Ciudad de Buenos Aires – Teléfono: (011) 4962-6666 / 2247
- Hospital A. Posadas – Provincia de 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
- Oportativamente otros Centros de Intoxicaciones.

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

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 38.638


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krüger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

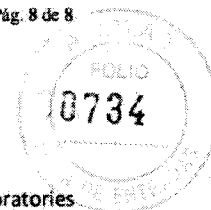
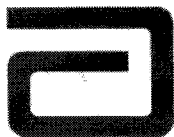
abbott_argentina_regulatorio@abbott.com
Tel.: 54 11 42294245
Fax: 54 11 4229 4366

 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-58662150-APN-DERMA/NMMA/T


ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT


Fecha **16 ENE. 2019**.....



Elaborado por Hospira Inc., North Chicago, Illinois 60064, U.S.A. - Importado y distribuido por Abbott Laboratories Argentina S.A. - Ing. Butty 240, Piso 13° (C1001AFB), Ciudad de Buenos Aires - Planta Industrial: Valentín Vergara 7989 (B1891EUE) Ingeniero Allan, Partido de Florencio Varela - Directora Técnica: Mónica E. Yoshida - Farmacéutica

Fecha de última revisión: Julio 2010 - Aprobado por Disposición:


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krüger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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



IF-2018-38463759-APN-DESA#ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-56463159-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 5 de Noviembre de 2018

Referencia: EX-2018-37890621- Información para el paciente VALCOTE I.V., Certificado N°38.638

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.11.05 13:09:15 -03'00'

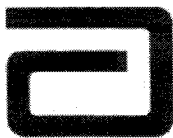
Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.11.05 13:09:17 -03'00'

ANALIA G. MAZAN
Copia impreso del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

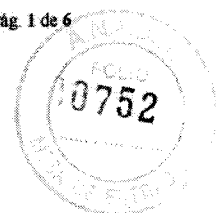
Fecha:.....

16 ENE. 2019



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
VALCOTE SPRINKLE
DIVALPROATO DE SODIO

Cápsulas Sprinkle - Venta bajo receta - Industria Estadounidense



Lista N° 12044

Lea toda la información para el paciente detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta información, ya que puede tener que volver a leerla
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico
- Este medicamento se ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque presenten los mismos síntomas de enfermedad, ya que puede perjudicarles.
- Informe a su médico si experimenta cualquier efecto adverso mencionado o no en esta Información para el paciente.

1 – QUÉ ES VALCOTE – DIVALPROATO – CÁPSULAS SPRINKLE Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Epilepsia: Las cápsulas Sprinkle están indicadas como monoterapia y como terapia combinada en pacientes con convulsiones parciales complejas que ocurren solas o en combinación con otros tipos de convulsiones.

Valcote Cápsulas Sprinkle también está indicado como tratamiento único y combinado en pacientes con crisis epilépticas de ausencia simple y compleja y como tratamiento combinado en pacientes con crisis múltiples que incluyen crisis de ausencia.

2 – QUÉ NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR TRATAMIENTO CON VALCOTE – DIVALPROATO – CÁPSULAS SPRINKLE

No debe recibir VALCOTE – DIVALPROATO – CÁPSULAS SPRINKLE si:

El Divalproato de sodio no deberá administrarse a pacientes con enfermedad hepática o disfunción hepática significativa. El Divalproato de sodio está contraindicado en pacientes con conocidos trastornos del ciclo de la urea.

El Divalproato de sodio 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.

El Divalproato de sodio está contraindicado en pacientes con porfiria.

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 - Huttenlocher) y en niños menores de dos años de edad en los que se sospecha que tienen un trastorno relacionado con la POLG.

Está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad a la droga o alguno de sus componentes.

Precauciones y 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.

Deberá observarse precaución cuando se administre Valcote a pacientes con antecedentes de hepatopatía. Los pacientes que reciben politerapia anticonvulsivante, los niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, aquellos con severos trastornos convulsivos acompañados de retardo mental y aquellos con enfermedad cerebral orgánica pueden constituir un grupo de particular riesgo. La experiencia indica que los niños menores de dos años presentan un riesgo considerablemente mayor de hepatotoxicidad fatal.

Los beneficios terapéuticos deberán ser evaluados frente a los riesgos. Hasta el momento no se han realizado estudios con Valproato de sodio en niños menores de 2 años.

La droga deberá suspenderse inmediatamente ante la sospecha o evidencia de disfunción hepática significativa. En


 Dra. Mónica E. Yoshida
 Directora Técnica
 Abbott Laboratorios Argentina


 Dra. Eliana Krüger
 Co-Directora Técnica – Apoderada
 Abbott Laboratorios Argentina

Abbott Laboratories Argentina S.A.
 Ing. E. Butry 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

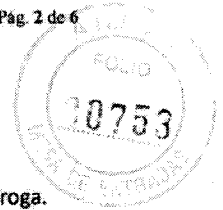
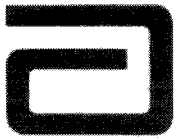
 **Abbott**
 A Promise for Life

IF-2018-36662020-APN-DEB/ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



algunos casos, la disfunción hepática ha progresado a pesar de haberse interrumpido la administración de la droga. El Valproato 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 - Huttenlocher) y en niños menores de dos años de edad en los que se sospecha que tienen un trastorno relacionado con la POLG.

Pancreatitis: Se han informado casos de pancreatitis.

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.

Trombocitopenia: La frecuencia de episodios adversos (particularmente enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia [Ver Precauciones]) puede ser dosis-dependiente.

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. **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. 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.

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.

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.

PRECAUCIONES

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 Valcote, se recomienda controlar el recuento de plaquetas y los parámetros de coagulación antes de ser sometidos a procedimientos quirúrgicos.


Se ha informado de alteraciones en las pruebas de la función tiroidea asociadas con la administración de Valproato. Se desconoce su significado clínico.

Reacción de hipersensibilidad multiorgánica: Se han informado reacciones aisladas de hipersensibilidad multiorgánica. 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.

Si se sospechara esta reacción, se deberá discontinuar el Valproato e iniciar un tratamiento alternativo.

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.


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

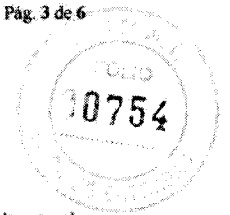
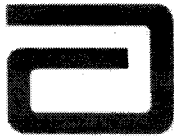
abbott_argentina_regulatorio@abbott.com
Tel.: 54 11 42294245
Fax: 54 11 4229 4366

 **Abbott**
A Promise for Life

IF-2018-56463020-APN-DE...MMAT

ANALIA G. MAZAN
Es imprimible del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....
16 ENE. 2019



Asimismo, deberá considerarse la hiperamoniemia en pacientes con hipotermia.

Hiperamoniemia y encefalopatía asociada con el uso concomitante de Topiramato: La administración concomitante de Topiramato y Ácido Valproico se ha visto asociada con hiperamoniemia con o sin encefalopatía en pacientes que habían tolerado cada una de las drogas por separado.

Los síntomas clínicos de la encefalopatía hiperamoniémica a menudo incluyen alteraciones agudas en los niveles de conciencia y/o función cognitiva con letargia o vómitos.

En la mayoría de los casos, los síntomas desaparecen luego de la interrupción de cualquiera de las drogas.

Hipotermia: Se ha comunicado hipotermia, definida como el descenso no intencional de la temperatura corporal por debajo de 35°C.

Atrofia cerebral: Han habido reportes de postmarketing de atrofia cerebral y cerebelosa reversible e irreversible, asociada temporalmente con el uso de valproato. 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.

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 antiepiléptica. 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, **trastornos extrapiramidales incluyendo parkinsonismo** y encefalopatía en ausencia de niveles elevados de amonio con el uso de Valproato.

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*.

Fertilidad: Se desconoce el efecto del Valproato sobre el desarrollo testicular, la producción espermática o sobre la fertilidad en seres humanos.

Embarazo: Embarazo Categoría D.

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 en este período.

Pacientes Pediátricos: La experiencia ha indicado que los niños de menos de dos años están expuestos a un riesgo considerablemente mayor de hepatotoxicidad fatal. 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.

La seguridad y la eficacia de Valcote para el tratamiento de la manía aguda no han sido estudiadas en individuos menores de 18 años. La seguridad y la eficacia de Valcote para la profilaxis de la migraña no han sido estudiadas en individuos menores de 16 años.

Pacientes geriátricos: No se dispone de suficiente información como para avalar la seguridad y eficacia de Valcote en la profilaxis de las migrañas en pacientes de más de 65 años.

Un estudio en pacientes geriátricos con demencia reveló somnolencia relacionada con la droga y suspensión del tratamiento debido a somnolencia.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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, Felbamato, Antibióticos carbapenémicos, Rifampicina, 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.


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

IF-2018-38462029-APN-DEMANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



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

Antiácidos, Clorpromazina, Haloperidol, Cimetidina y Ranitidina.

Drogas con las que se ha observado una interacción potencialmente significativa en presencia del Valproato

Amitriptilina, Nortriptilina, Carbamazepina, Clonazepam, Diazepam, Etosuximida, Lamotrigina, Fenobarbital, Fenitoína, Primidona, Propofol, Tolbutamida, Topiramato, Acetazolamida, Warfarina, Zidovudina, Quetiapina.

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

Acetaminofeno (paracetamol), Clozapina, Litio, Lorazepam, Olanzapina y Rufinamida.

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

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.

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.

- 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

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 valproato. La administración de valproato también puede perjudicar la fertilidad en los hombres.

3 – CÓMO SE ADMINISTRA VALCOTE – DIVALPROATO – CÁPSULAS SPRINKLE

General: Las cápsulas Sprinkle de Valcote se administran por vía oral y pueden tragarse enteras o abriendo cuidadosamente la cápsula y esparciendo todo su contenido sobre una pequeña cantidad de alimento blando, tal como compota de manzana o postre.

La mezcla de fármaco/alimento deberá deglutirse inmediatamente (sin masticar) y no deberá guardarse para su uso posterior. La cápsula es más grande de lo necesario para facilitar su apertura.

Respecto de la dosificación deberá respetar la dosis que le indicó su médico tratante y la misma varía según el cuadro clínico y características del paciente.

Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina

Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica – Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Buty 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

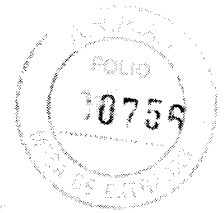
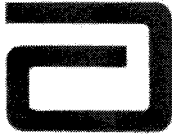
Abbott
A Promise for Life

IF-2018-38463019-APN-DEMA/ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es una copia del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



4 – POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Epilepsia

Convulsiones parciales complejas (CPC): Basado en un estudio controlado contra placebo de terapia adyuvante para el tratamiento de CPC, el Divalproato de sodio fue generalmente bien tolerado con la mayoría de los efectos adversos evaluados como de severidad leve a moderada.

Los efectos adversos emergentes del tratamiento reportados en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con Divalproato de sodio y para quienes la influencia fue mayor que en grupo placebo. Dado que los pacientes también estaban tratados con otras drogas antiepilépticas, no es posible determinar si los siguientes efectos adversos pueden ser adjudicados al Divalproato de sodio sólo, o a la combinación con otras drogas antiepilépticas. Se enumeran los siguientes: Cefalea, astenia, fiebre, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, anorexia, dispepsia, constipación, somnolencia, temblor, mareos, diplopía, visión borrosa, ataxia, nistagmus, labilidad emocional, pensamientos anormales, amnesia, síndrome gripal, infección, bronquitis, rinitis, alopecia y pérdida de peso.

Los efectos adversos emergentes del tratamiento que fueron informados en $\geq 5\%$ de los pacientes en el grupo de Divalproato de sodio con altas dosis, y para los que la incidencia fue mayor que en el grupo de dosis baja se enumeran como sigue: Astenia, náuseas, diarrea, vómitos, dolor abdominal, anorexia, dispepsia, trombocitopenia, equimosis, aumento de peso, edema periférico, temblor, somnolencia, mareos, insomnio, nerviosismo, amnesia, nistagmus, depresión, infección respiratoria, faringitis, disnea, alopecia, visión borrosa, tinnitus y cefalea.

Los siguientes efectos adversos adicionales fueron informados en más del 1% pero en menos del 5% de los 358 pacientes tratados con Divalproato de sodio en los estudios controlados de CPC: Generales: Dorsalgia, dolor de pecho, malestar. Sistema cardiovascular: taquicardia, hipertensión, palpitaciones. Sistema digestivo: Aumento de apetito, flatulencia, hematemesis, eructos, pancreatitis y absceso periodontal. Sistema hemolinfático: Petequias. Trastornos metabólicos y nutricionales: Aumento de TGO y TGP. Sistema musculoesquelético: Mialgia, sacudidas, artralgia, calambres en las piernas, miastenia. Sistema nervioso: Ansiedad, confusión, marcha anormal, parestesia, hipertonía, incoordinación, sueños anormales, 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, polaquiuria.

Se han reportado eventos adversos en poblaciones especiales, para más información diríjase a su médico tratante.

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.

5 – CÓMO CONSERVAR VALCOTE – DIVALPROATO – CÁPSULAS SPRINKLE

Se recomienda conservar Valcote Cápsulas Sprinkle entre 15 y 25°C.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN MEDIAR UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

6 – CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

PRESENTACIONES:


Valcote (Cápsulas Sprinkle de 125 mg) se presenta en envases conteniendo 25, 50, 100, 500 y 1000 cápsulas, las dos últimas presentaciones para USO HOSPITALARIO.

7 – QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS O INGESTA ACCIDENTAL

Ante la eventualidad de una sobredosificación o exposición accidental, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes Centros de Toxicología:

Atención especializada para niños:


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica – Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butry 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

IF-2018-58463010-APN-DERIVADA/ANMAT

ANALIA G. MAZAN
Es Improbable el documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019



Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez: (011)4962-6666/2247

Sánchez de Bustamante 1399 (C.A.B.A.)

Hospital de Pediatría "Dr. Garrahan": (011) 4943-1455

Atención especializada para adultos:

Hospital A. Posadas: (011)4658-7777 – 4654-6648

Av. Presidente Illia y Marconi (Haedo – Pcia. de Buenos Aires)

Hospital Fernández: (011)4801-5555

Cerviño:3356 (C.A.B.A.)

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

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 38.638

Elaborado por AbbVie Inc., North Chicago, US - importado y distribuido por Abbott Laboratories Argentina S.A. - Ing.

Butty 240, Piso 12, C1001AFB, Ciudad de Buenos Aires - Planta Industrial: Valentín Vergara 7989 (1891) Ingeniero Allan

- Partido de Florencio Varela - Directora Técnica: Mónica E. Yoshida – Farmacéutica

Fecha de última revisión: Julio 2018


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica – Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

IF-2018-38663020-APN-DE.../NMAT

ANALIA G. MAZAN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....
16 ENE. 2019



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-56463029-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 5 de Noviembre de 2018

Referencia: EX-2018-37890621- Información para el paciente VALCOTE SPRINKLE Certificado
N°38.638

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.11.05 13:08:56 -03'00'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.11.05 13:08:57 -03'00'

ANALIA R. MCKEN
Es impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT

Fecha:.....

16 ENE. 2019