República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número: DI-2023-949-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 2 de Febrero de 2023

Referencia: 1-0047-2001-000406-21-5

VISTO el Expediente Nº 1-0047-2001-000406-21-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones CELNOVA ARGENTINA S.A. en representación de NEURELIS, INC. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial VALTOCO® y nombre/s genérico/s DIAZEPAM, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma CELNOVA ARGENTINA S.A. , representante del laboratorio NEURELIS, INC. .

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION05.PDF / 0 - 24/11/2022 14:23:32, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 24/11/2022 14:23:32, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION17.PDF / 0 - 16/12/2022 12:38:44, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION18.PDF / 0 - 16/12/2022 12:38:44, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION19.PDF / 0 - 16/12/2022 12:38:44, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION20.PDF / 0 - 16/12/2022 12:38:44, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION33.PDF / 0 - 16/12/2022 12:38:44, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION34.PDF / 0 - 16/12/2022 12:38:44, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION35.PDF / 0 - 16/12/2022 12:38:44, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION36.PDF / 0 - 16/12/2022 12:38:44, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION37.PDF / 0 - 16/12/2022 12:38:44, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION38.PDF / 0 - 16/12/2022 12:38:44, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION39.PDF / 0 - 16/12/2022 12:38:44, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION40.PDF / 0 - 16/12/2022 12:38:44.

ARTICULO 3º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO Nº...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 5º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 6º - Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº: 1-0047-2001-000406-21-5

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2023.02.02 14:53:11 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.02.02 14:53:18 -03:00

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO
(ESTUCHE)

VALTOCO®
DIAZEPAM
10 MG
SPRAY NASAL

PARA USO NASAL ÚNICAMENTE
EL SPRAY NASAL PULVERIZA UNA ÚNICA VEZ

Venta Bajo Receta Archivada - Psicotrópicos Lista IV
Industria Estadounidense

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Componente: Diazepam 10 mg/0,1 ml
Excipientes: Vitamina E 56,47 mg; Alcohol bencílico 10,50 mg; Intravail A3 (N-dodecil beta D maltosida) 0,25 mg; Etanol deshidratado c.s.p. 100 µl

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN: Almacenar a una temperatura desde 20°C hasta 25°C.No congelar. Proteger de la luz.

PRESENTACIÓN: ESTUCHE DE 10 MG QUE CONTIENE 2 BLÍSTERS, CADA UNO CONTENIENDO 1 DISPOSITIVO DE SPRAY NASAL DE 10 MG/0,1 ML SOLUCIÓN POR BLISTER

No abrir los envases de blíster ni probar los dispositivos de spray nasal antes de su uso

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°

IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR: CELNOVA ARGENTINA S.A., Talcahuano 461/63. Villa Martelli. Provincia de Buenos Aires, Argentina. Tel. (011) 4709-9020. Bajo Licencia de **NEURELIS, INC**.
Dirección Técnica: Farm. María Laura Ciciliani.

Firmado digitalmente por: CICILIANI Maria Laura
Fecha y hora: 14.12.2022 10:45:24

ELABORADO Y ACONDICIONADO POR: RENAISSANCE LAKEWOOD LLC, 1200 Paco Way, Lakewood, NJ 08701, Estados Unidos.

Lote: Vencimiento:

Fecha de última revisión: 02/2022

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO
(ESTUCHE)

VALTOCO®
DIAZEPAM
15 MG
SPRAY NASAL

15 MG = 2 DISPOSITIVOS DE SPRAY NASAL
CADA SPRAY NASAL PULVERIZA UNA ÚNICA VEZ

Venta Bajo Receta Archivada - Psicotrópicos Lista IV
Industria Estadounidense

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Componente: Diazepam 7,5 mg/0,1 ml
Excipientes: Vitamina E 56,47 mg; Alcohol bencílico 10,50 mg; Intravail A3 (N-dodecil beta D maltosida) 0,25 mg; Etanol deshidratado c.s.p. 100 µl

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN: Almacenar a una temperatura desde 20°C hasta 25°C.No congelar. Proteger de la luz.

PRESENTACIÓN: ESTUCHE DE 15 MG QUE CONTIENE 2 BLÍSTERS, CADA UNO CONTENIENDO 2 DISPOSITIVOS DE SPRAY NASAL DE 7,5 MG/0,1 ML DE SOLUCIÓN POR BLISTER

No abrir los envases de blíster ni probar los dispositivos de spray nasal antes de su uso

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°

IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR: CELNOVA ARGENTINA S.A., Talcahuano 461/63. Villa Martelli. Provincia de Buenos Aires, Argentina. Tel. (011) 4709-9020. Bajo Licencia de **NEURELIS, INC**.
Dirección Técnica: Farm. María Laura Ciciliani.

Firmado digitalmente por: CICILIANI Maria Laura
Fecha y hora: 14.12.2022 10:45:25

ELABORADO Y ACONDICIONADO POR: RENAISSANCE LAKEWOOD LLC, 1200 Paco Way, Lakewood, NJ 08701, Estados Unidos.

Lote: Vencimiento:

Fecha de última revisión: 02/2022

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO
(ESTUCHE)

VALTOCO®
DIAZEPAM
20 MG
SPRAY NASAL

PARA USO NASAL ÚNICAMENTE

[*IMAGEN DISPOSITIVOS*] 20 MG = 2 DISPOSITIVOS DE SPRAY NASAL
CADA SPRAY NASAL PULVERIZA UNA ÚNICA VEZ

Venta Bajo Receta Archivada - Psicotrópicos Lista IV
Industria Estadounidense

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Componente: Diazepam 10 mg/0,1 ml
Excipientes: Vitamina E 56,47 mg; Alcohol bencílico 10,50 mg; Intravail A3 (N-dodecil beta D maltosida) 0,25 mg; Etanol deshidratado c.s.p. 100 µl

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN: Almacenar a una temperatura desde 20°C hasta 25°C, No congelar. Proteger de la luz.

PRESENTACIÓN: ESTUCHE DE 20 MG QUE CONTIENE 2 BLÍSTERS, CADA UNO CONTENIENDO 2 DISPOSITIVOS DE SPRAY NASAL DE 10 MG/0,1ML DE SOLUCIÓN POR BLISTER

No abrir los envases de blíster ni probar los dispositivos de spray nasal antes de su uso

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°

IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR: CELNOVA ARGENTINA S.A., Talcahuano 461/63. Villa Martelli. Provincia de Buenos Aires, Argentina. Tel. (011) 4709-9020. Bajo Licencia de **NEURELIS, INC**.

Firmado digitalmente por: CICILIANI Maria Laura
Fecha y hora: 14.12.2022 10:45:25

Dirección Técnica: Farm. María Laura Ciciliani.

ELABORADO Y ACONDICIONADO POR: RENAISSANCE LAKEWOOD LLC, 1200 Paco Way, Lakewood, NJ 08701, Estados Unidos.

Lote: Vencimiento:

Fecha de última revisión: 02/2022

PROSPECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

VALTOCO®
DIAZEPAM
SPRAY NASAL

Venta Bajo Receta Archivada - Psicotrópicos Lista IV Industria Estadounidense

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento.
-Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
-Si tiene alguna pregunta o duda, consulte a su médico
-Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que podría ser perjudicial.
-Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico
-Utilice siempre VALTOCO® como su médico le ha indicado.
-CONSULTE CON SU MÉDICO ANTES DE UTILIZAR CUALQUIER MEDICAMENTO

Contenido del prospecto:

1. Qué es VALTOCO® y para qué se utiliza
2. Qué necesitas saber antes de usar VALTOCO®
3. Cómo debo usar VALTOCO®
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo conservar VALTOCO®
6. Información adicional

1. Que es VALTOCO® y para que se utiliza

VALTOCO® está indicado para el tratamiento agudo de episodios estereotípicos, intermitentes de actividad convulsiva frecuente (ej: grupos de convulsiones, convulsiones agudas repetitivas) que son distintas del patrón de convulsiones habitual, en pacientes con epilepsia desde los 6 años de edad en adelante

VALTOCO® contiene como principio activo diazepam, que pertenece al grupo de medicamentos denominados benzodiacepinas.

2. Qué necesitas saber antes de usar VALTOCO®

No tomar VALTOCO®:

- Si padece Hipersensibilidad conocida a diazepam
- Si padece Glaucoma de ángulo cerrado

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Si tiene alguna duda sobre esto, consulte a su médico.

Advertencias y Precauciones
Consulte a su médico antes de empezar a usar VALTOCO®
-Si tiene alguna enfermedad de corazón, hígado o riñón
-Si tiene dificultades respiratorias
-Si tiene problemas de dependencia de drogas o alcohol

Su médico decidirá usar una dosis inferior de VALTOCO® o que no lo use en absoluto.

Su médico prestará especial atención por el elevado riesgo asociado si usted es paciente de edad avanzada o está muy debilitado.

Pacientes de edad avanzada
Si usted es paciente de edad avanzada, su médico puede administrarle una dosis menor.

Uso de VALTOCO® con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento. Esto es extremadamente importante ya que, al tomar más de una medicina al mismo tiempo, su efecto se puede potenciar o debilitarse.

Por lo tanto, no debe usar VALTOCO® con ningún otro medicamento, a menos que se lo haya permitido su médico. Por ejemplo, los tranquilizantes, inductores del sueño y medicamentos similares actúan sobre el cerebro y los nervios y pueden reforzar el efecto de VALTOCO®.

Cimetidina, ketoconazol, fluvoxamina, fluoxetina y omeprazol aumentan temporalmente el efecto sedante de VALTOCO®, lo que aumenta el riesgo de somnolencia.

Asimismo, el metabolismo de la fenitoína puede verse afectado si está siendo tratado con VALTOCO®, por lo tanto, si está utilizando este medicamento, su médico ajustará las dosis de los mismos.

Si necesita más información, consulte con su médico.

Uso de VALTOCO® con los alimentos y bebidas

Las bebidas alcohólicas aumentan los efectos sedantes de VALTOCO®, por tanto, evite el uso de bebidas alcohólicas durante el tratamiento. Si necesita información adicional consulte a su médico.

Riesgo de dependencia

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

El uso de benzodiacepinas, puede conducir a una dependencia. Esto ocurre principalmente tras el uso ininterrumpido del medicamento durante largo tiempo. Para reducir al máximo el riesgo de dependencia deben tenerse en cuenta estas precauciones:

El uso de benzodiacepinas se hará solo bajo prescripción médica (nunca porque hayan dado resultado en otros pacientes), y nunca las aconseje a otras personas.

Una vez que se haya desarrollado la dependencia, su médico le dará las instrucciones a seguir y aplicará el tratamiento correspondiente.
Siga estrictamente las instrucciones de su médico.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Si por estricta exigencia médica, VALTOCO® se administra antes o durante el parto, pueden aparecer en el recién nacido hipotermia (temperatura corporal anormalmente baja), debilidad y dificultades respiratorias. Asimismo, se han dado casos de síndrome de abstinencia en los recién nacidos.

Las benzodiacepinas pasan a la leche materna, por lo que deberá consultar con su médico el uso o no de VALTOCO® mientras esté en periodo de lactancia.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni maneje herramientas o máquinas porque este medicamento puede producir sedación, provocando dificultad para concentrarse , lo que pueden afectar negativamente a la capacidad de conducir vehículos o manejar maquinaria. Este efecto se aumenta si, además ha ingerido alcohol.

VALTOCO® contiene alcohol bencílico
VALTOCO® contiene alcohol bencílico, y puede causar reacciones adversas serias en niños.

3. Cómo debo utilizar VALTOCO®

Antes del tratamiento, los profesionales de la salud deben dar instrucciones a la persona que administrará VALTOCO® para identificar los brotes convulsivos y utilizar el producto de manera adecuada.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

La dosis recomendada del spray nasal VALTOCO® es 0,2 mg/kg o 0,3 mg/kg, según la edad y el peso del paciente. Las recomendaciones específicas se encuentran en la tabla 1.
La siguiente tabla presenta rangos aceptables de peso para cada categoría de edad y dosis, de manera tal que los pacientes reciban entre el 90% y 180% de la dosis recomendada calculada.

Tabla 1: Dosis recomendadas para pacientes adultos y pediátricos de seis años de edad o más.

Dosis según la edad y el peso			Administración	
6 a 11 años de edad (0,3 mg/kg)	**12 años de edad y más (0,2 mg/kg)**	**Dosis (mg)**	**Cantidad de dispositivos de spray nasal**	**Cantidad de spray**
Peso (kg)	**Peso (kg)**			
10 a 18	14 a 27	5	Un dispositivo de 5 mg	Un spray en un orificio nasal
19 a 37	28 a 50	10	Un dispositivo de 10 mg	Un spray en un orificio nasal
38 a 55	51 a 75	15	Dos dispositivos de 7,5 mg	Un spray en cada orificio nasal
56 a 74	76 y más	20	Dos dispositivos de 10 mg	Un spray en cada orificio nasal

Segunda dosis (en caso de ser necesario): El médico le indicará cuando deba utilizar otra dosis de VALTOCO®.

Dosificación máxima y frecuencia del tratamiento: no utilizar más de dos dosis de VALTOCO® para tratar un único episodio.
Se recomienda utilizar VALTOCO® para el tratamiento de no más de un episodio cada cinco días y no más de cinco episodios por mes.

VALTOCO® es sólo para uso intranasal.
No se requiere ensamblar el dispositivo. VALTOCO® es un dispositivo de spray nasal listo para usar. El spray nasal VALTOCO® suministra la totalidad del contenido tras su activación. No preparar ni intentar usar para más de una administración por dispositivo. Se debe aconsejar a los pacientes y cuidadores que lean atentamente las "Instrucciones para el uso" a fin de obtener las instrucciones completas sobre la administración adecuada de VALTOCO®.

Si usa más VALTOCO® del que debe

Si ha utilizado más VALTOCO® del que debe, llame inmediatamente a su médico o concurra al hospital más cercano.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA.
HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666 / 2247
HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777
HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767
OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

4. Posibles efectos adversos

Normalmente, con los medicamentos que contienen diazepam, al principio del tratamiento se han detectado efectos adversos como somnolencia, apatía, disminución del estado de alerta, confusión, fatiga, dolor de cabeza, mareo, debilidad muscular, falta de coordinación o visión doble. Estos fenómenos normalmente desaparecen al continuar con el tratamiento.

Ocasionalmente se han comunicado otros efectos adversos como alteraciones gastrointestinales, reacciones en la piel o cambios en el deseo sexual.

En general, tras la administración de diazepam, se han descrito los siguientes efectos adversos:

Trastornos del sistema nervioso:
Ataxia, disartria, pronunciación alterada del habla, cefalea, temblor, mareo, disminución del estado de alerta. Puede aparecer amnesia anterógrada a dosis terapéuticas, aumentando el riesgo de aparición de esta reacción a dosis más altas. Los efectos amnésicos pueden asociarse con conductas inadecuadas.

Trastornos psiquiátricos:
Dada la experiencia adquirida, pueden ocurrir reacciones paradójicas como intranquilidad, agitación, irritabilidad, desorientación, agresividad, nerviosismo, hostilidad, ansiedad, delirio, ataques de ira, pesadillas, sueños anormales, alucinaciones, psicosis, hiperactividad, comportamiento inapropiado y otras alteraciones de la conducta. Si esto ocurriese, se debería discontinuar el tratamiento. Estas reacciones son más probables que aparezcan en población pediátrica y en pacientes de edad avanzadas. Además se ha observado estado de confusión, alteraciones emocionales y del humor, depresión, cambios en la libido.

Dependencia:
La administración continuada del producto (incluso a dosis terapéuticas) puede conducir al desarrollo de dependencia física: la supresión del tratamiento puede conducir al desarrollo de fenómenos de retirada o rebote. Asimismo se han comunicado casos de abuso con las benzodiazepinas en politoxicómanos.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos:
Se han observado casos de caídas y fracturas en pacientes que toman benzodiacepinas. El riesgo de esta reacción adversa es mayor en aquellos pacientes que tomen

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

concomitantemente otros medicamentos sedantes (incluyendo bebidas alcohólicas) y en los pacientes de edad avanzada.

Trastornos gastrointestinales:
Náuseas, sequedad de boca o hipersalivación, estreñimiento y otras alteraciones gastrointestinales.

Trastornos oculares:
Diplopía, visión borrosa.

Trastornos vasculares:
Hipotensión, depresión circulatoria.

Exploraciones complementarias:
Frecuencia cardiaca irregular, muy raramente aumento de transaminasas y aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea.

Trastornos renales y urinarios:
Incontinencia, retención urinaria.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Erupciones cutáneas.

Trastornos del oído y del laberinto:
Vértigo.

Trastornos cardiacos:
Insuficiencia cardiaca, incluido paro cardiaco.

Trastornos hepatobiliares:
Muy raramente ictericia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:
Depresión respiratoria, incluido insuficiencia respiratoria.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Trombosis venosa, flebitis, irritación en el lugar de la inyección, tumefacción local, o, más raramente, cambios vasculares, especialmente tras una administración intravenosa rápida.
Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Comunicación de efectos adversos
Si tiene algún efecto secundario, hable con su médico. Esto incluye cualquier posible efecto adverso no mencionado en este prospecto. También puede informar los efectos secundarios directamente a través de la Página Web de la ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Por cualquier información o comunicación, contactarse al +54 (011) 4709-9020 o vía e-mail a farmacovigilancia@celnova.com.

5. Cómo conservar VALTOCO®

Almacenar VALTOCO® a una temperatura desde 20°C hasta 25°C, con oscilaciones permitidas desde 15°C hasta 30°C.No congelar. Proteger de la luz.
No abrir los envases de blíster ni probar los dispositivos de spray nasal antes de su uso.
Cada dispositivo de spray nasal de dosis única pulveriza una (1) vez y no puede ser reutilizado.
No utilizar si la unidad de spray nasal parece estar dañada.
Mantener en su envase original, no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase. El medicamento vence el último día del mes que se indica en el envase.

6. Información adicional

Aspecto y Composición de VALTOCO®
Los principios inactivos en el spray nasal VALTOCO® incluyen alcohol bencílico (10,5 mg por 0,1 mL), alcohol deshidratado, n-dodecil beta-D-maltosida (Intravail A3) y vitamina E. El spray nasal VALTOCO® es un líquido transparente ámbar pálido.

PRESENTACIÓN:

ENVASE PRIMARIO: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) CON TAPÓN ELASTÓMERICO, CONTENIENDO 0,1ML DE SOLUCIÓN, ENSAMBLADO EN DISPOSITIVO SPRAY NASAL

ENVASE SECUNDARIO:

-ESTUCHE DE 5 MG QUE CONTIENE 2 BLÍSTERS, CADA UNO CONTENIENDO 1 DISPOSITIVO DE SPRAY NASAL DE 5 MG/0,1 ML DE SOLUCIÓN POR BLISTER

-ESTUCHE DE 10 MG QUE CONTIENE 2 BLÍSTERS, CADA UNO CONTENIENDO 1 DISPOSITIVO DE SPRAY NASAL DE 10 MG/0,1 ML SOLUCIÓN POR BLISTER

-ESTUCHE DE 15 MG QUE CONTIENE 2 BLÍSTERS, CADA UNO CONTENIENDO 2 DISPOSITIVOS DE SPRAY NASAL DE 7,5 MG/0,1 ML DE SOLUCIÓN POR BLISTER

-ESTUCHE DE 20 MG QUE CONTIENE 2 BLÍSTERS, CADA UNO CONTENIENDO 2 DISPOSITIVOS DE SPRAY NASAL DE 10 MG/0,1ML DE SOLUCIÓN POR BLISTER

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
Certificado N°:

IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR: CELNOVA ARGENTINA S.A., Talcahuano 461/63. Villa Martelli. Provincia de Buenos Aires, Argentina. Tel. (011) 4709-9020. Bajo Licencia de **NEURELIS, INC**.
Dirección Técnica: Farm. María Laura Ciciliani.

ELABORADO Y ACONDICIONADO POR: RENAISSANCE LAKEWOOD LLC, 1200 Paco Way, Lakewood, NJ 08701, Estados Unidos.

Lote: Vencimiento:

Fecha de última revisión: 02/2022

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

VALTOCO®
(Diazepam spray nasal)

INSTRUCCIONES DE USO

Para las dosis de **5 mg** y **10 mg**

Usted y su familia, cuidadores y aquellos que requieran aplicar VALTOCO deben leer las Instrucciones de Uso que vienen con VALTOCO antes de utilizar. Consultar con el profesional de salud si usted, su cuidador u otra persona que vaya a administrar VALTOCO tienen preguntas sobre el uso de VALTOCO.

Importante: Para uso nasal solamente

No realizar pruebas con el spray nasal. Cada dispositivo rocía una única vez.
No utilizar luego de la fecha impresa en la caja y blíster.
No abra el blíster hasta que vaya a usarlo.

Cada blíster contiene 1 dispositivo de spray nasal
1 dosis = 1 dispositivo de spray nasal

Para suministrar VALTOCO spray nasal:

	Paso 1: Abra el blíster despegando la lengüeta de la esquina con la flecha. **Retire el dispositivo de spray nasal** del blíster.
	Paso 2: Sostener el dispositivo de spray nasal con su dedo pulgar en la parte inferior del émbolo y su dedo índice y su dedo anular a ambos lados de la boquilla.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Paso 3: Suavemente introduzca el extremo de la boquilla dentro de 1 fosa nasal hasta que sus dedos, colocados a ambos lados de la boquilla, toquen la base de la nariz de la persona

Paso 4: Presione con firmeza la parte inferior del émbolo con su dedo pulgar para aplicar VALTOCO. La persona no necesita respirar profundamente mientras recibe VALTOCO.

Quite el dispositivo de spray nasal de la nariz una vez suministrada la dosis de VALTOCO.

Luego de utilizar VALTOCO spray nasal:
Tire (descarte) el dispositivo de spray nasal y el blíster luego de su utilización.

Comuníquese con emergencias si alguna de las siguientes situaciones ocurre:

- Los episodios de convulsiones son diferentes de cualquiera que pudiera haber tenido la persona.
- Usted se alarma por la frecuencia con la que ocurren los episodios de convulsiones, la gravedad de los mismos, la prolongada duración de los mismos o por el color o respiración de la persona.

Anotar la hora en que se suministró VALTOCO y vigilar de cerca a la persona.
Hora de la primera dosis de VALTOCO_____
Hora de la segunda dosis de VALTOCO (si se aplicara)_____

El proveedor de atención médica puede prescribir otra dosis de VALTOCO para que se administre al menos 4 horas después de la primera dosis. Si se necesita una segunda dosis, repita los pasos 1 a 4 con un nuevo blíster de VALTOCO

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

VALTOCO®
(Diazepam spray nasal)

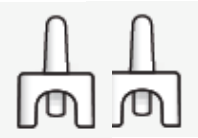
INSTRUCCIONES DE USO

Para las dosis de **15 mg** y **20 mg**

Usted y su familia, cuidadores y aquellos que requieran aplicar VALTOCO deben leer las Instrucciones de Uso que vienen con VALTOCO antes de utilizar. Consultar con el profesional de salud si usted, su cuidador u otra persona que vaya a administrar VALTOCO tienen preguntas sobre el uso de VALTOCO.

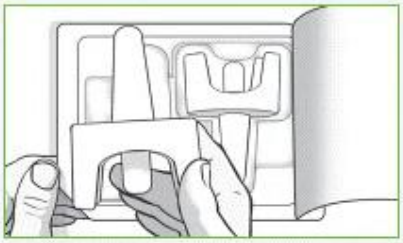
Importante: Para uso nasal solamente

No realizar pruebas con el spray nasal. Cada dispositivo rocía una única vez.
No utilizar luego de la fecha impresa en la caja y blíster.
No abra el blíster hasta que vaya a usarlo.



Cada blíster contiene 2 dispositivos de spray nasal
1 dosis = 2 dispositivos de spray nasal

Para suministrar VALTOCO spray nasal:



Paso 1: Abra el blíster despegando la lengüeta de la esquina con la flecha.
Retire el dispositivo de spray nasal del blíster.

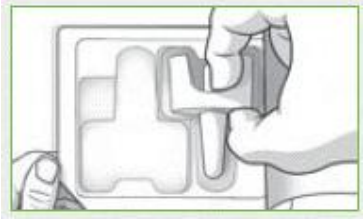
Paso 2: Sostener el dispositivo de spray nasal con su dedo pulgar en la parte inferior del émbolo y su dedo índice y su dedo anular a ambos lados de la boquilla.
No presione el émbolo todavía. Si presiona el émbolo ahora, perderá el medicamento

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Paso 3: Suavemente introduzca el extremo de la boquilla dentro de 1 fosa nasal hasta que sus dedos, colocados a ambos lados de la boquilla, toquen la base de la nariz de la persona

Paso 4: Presione con firmeza la parte inferior del émbolo con su dedo pulgar para aplicar VALTOCO. La persona no necesita respirar profundamente mientras recibe VALTOCO.

Quite el dispositivo de spray nasal de la nariz una vez suministrada la dosis de VALTOCO.



Paso 5: Aún no ha administrado la dosis completa de VALTOCO.
Saque el segundo VALTOCO del blíster.
Repita los pasos 2 a 4, utilizando el segundo dispositivo de spray nasal en la otra fosa nasal, para administrar la dosis completa de VALTOCO.

Luego de utilizar VALTOCO spray nasal:

Tire (descarte) el dispositivo de spray nasal y el blíster luego de su utilización.

Comuníquese con emergencias si alguna de las siguientes situaciones ocurre:

- Los episodios de convulsiones son diferentes de cualquiera que pudiera haber tenido la persona.
- Usted se alarma por la frecuencia con la que ocurren los episodios de convulsiones, la gravedad de los mismos, la prolongada duración de los mismos o por el color o respiración de la persona.

Anotar la hora en que se suministró VALTOCO y vigilar de cerca a la persona.
Hora de la primera dosis de VALTOCO (primer dosis = 1 spray en cada fosa nasal):_____
Hora de la segunda dosis de VALTOCO (si se aplicara, segunda dosis = 1 spray en cada fosa nasal):_____

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

<u>El proveedor de atención médica puede prescribir otra dosis de VALTOCO para que se administre al menos 4 horas después de la primera dosis</u>. Si se necesita una segunda dosis, repita los pasos 1 a 5 con un nuevo blíster de VALTOCO

CICILIANI Maria Laura
CUIL 27282582657

MARRONE Juan Manuel
CUIL 20221431414

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

VALTOCO®
DIAZEPAM
SPRAY NASAL

Venta Bajo Receta Archivada - Psicotrópicos Lista IV Industria Estadounidense

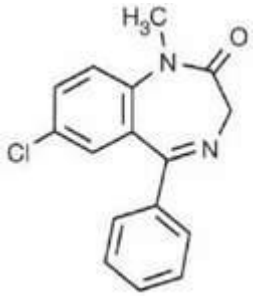
COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Componente	Concentración de la solución por 100 µl del volumen del spray		
	5 mg/ 100 µl	7,5 mg/ 100 µl	10 mg/ 100 µl
Vitamina E	56,47 mg	56,47 mg	56,47 mg
Alcohol bencílico	10,50 mg	10,50 mg	10,50 mg
Diazepam	5,00 mg	7,50 mg	10,00 mg
Intravail A3 (N-dodecil beta D maltosida)	0,25 mg	0,25 mg	0,25 mg
Etanol deshidratado	c.s.p. 100 µl	c.s.p. 100 µl	c.s.p. 100 µl

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Derivados de la benzodiacepina
Código ATC: N05B A01

Diazepam, el principio activo del spray nasal VALTOCO®, es un anticonvulsivo de benzodiacepina con el nombre químico 7-cloro-1,3-dihidro-1-metilo-5-fenil-2H-1,4-benzodiacepina-2-uno. La fórmula estructural es la siguiente:



Los principios inactivos en el spray nasal VALTOCO® incluyen alcohol bencílico (10,5 mg por 0,1 mL), alcohol deshidratado, n-dodecil beta-D-maltosido y vitamina E. El spray nasal VALTOCO® es un líquido transparente ámbar pálido.

Firmado digitalmente por:
CICILIANI Maria Laura
Fecha y hora: 24.11.2022 10:39:09

INDICACIONES

VALTOCO® está indicado para el tratamiento agudo de episodios estereotípicos, intermitentes de actividad convulsiva frecuente (ej: grupos de convulsiones, convulsiones agudas repetitivas) que son distintas del patrón de convulsiones habitual, en pacientes con epilepsia desde los 6 años de edad en adelante

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia

Mecanismo de acción
El mecanismo de acción exacto del diazepam no se comprende en su totalidad, pero se cree que incluye la potenciación de la neurotransmisión GABAérgica resultante de la unión del sitio benzodiacepinico del receptor GABA-$_A$.

Efectos farmacodinámicos
Los efectos del diazepam en el SNC dependen de la dosis administrada, la vía de administración y la presencia o ausencia de otras medicaciones.

Farmacocinética

Absorción
La información farmacocinética de VALTOCO® luego de la administración por vía nasal fue obtenida de estudios realizados en individuos adultos sanos, así como pacientes adultos y pediátricos con epilepsia de seis años de edad o más.
En un ensayo farmacocinético en individuos adultos sanos, las concentraciones más altas de diazepam en plasma luego de la administración por vía nasal de VALTOCO® fueron alcanzadas en 1,5 horas. El volumen estimado de distribución de diazepam en estado estacionario es 0,8 a 1,0 L/kg. La biodisponibilidad absoluta de VALTOCO® en relación con el diazepam intravenoso fue 97%. Se descubrió que la eliminación promedio de vida media de diazepam luego de la administración de una dosis de 10 mg de VALTOCO era 49,2 horas. En otro estudio farmacocinético en individuos adultos sanos, las exposiciones en plasma al diazepam (C_{max} y AUC) aumentaron de manera aproximadamente proporcional a las dosis de 5 mg a 20 mg.
En un estudio de biodisponibilidad relativa en individuos adultos sanos, la exposición al diazepam (C_{max} y AUC) fue evaluada luego de la administración de 15 y 20 mg de spray nasal VALTOCO® y gel rectal de diazepam gel. Los parámetros farmacocinéticos de diazepam PK fueron 2 a 4 veces menos variables para VALTOCO® y dentro del rango de aquellos observados con el gel rectal de diazepam.
En un estudio farmacocinético en pacientes con epilepsia, los parámetros farmacocinéticos fueron similares entre los estados con convulsión y sin convulsión.

Distribución
Tanto el diazepam como su principal metabolito activo, desmetildiazepam, se unen de forma considerable a las proteínas del plasma (95-98%).

Metabolismo y eliminación
Los estudios in vitro que utilizan preparaciones del hígado humano sugieren que las principales isozimas que participan en el metabolismo oxidativo inicial del diazepam son CYP2C19 y CYP3A4. Se ha informado en la literatura que el diazepam es ampliamente metabolizado a un metabolito activo principal, desmetildiazepam, y dos metabolitos activos menores, 3- hidroxidiazepam (temazepam) y 3-hidroxi-N-diazepam (oxazepam), en plasma. A dosis terapéuticas, se encuentra desmetildiazepam en plasma en concentraciones equivalentes a las del diazepam, mientras que el oxazepam y el temazepam no suelen ser detectables. El metabolismo del diazepam es principalmente hepático e involucra demetilación (implica principalmente CYP2C19 y CYP3A4) y 3-hidroxilación (implica principalmente CYP3A4), seguida por glucuronidación. La marcada variabilidad entre individuos en la eliminación del diazepam informada en la literatura probablemente se deba a la variabilidad del CYP2C19 (con un reconocido polimorfismo genético; aproximadamente 3-5% de las personas caucásicas tiene actividad escasa o nula y son "metabolizadores pobres") y CYP3A4. No se demostró inhibición en presencia de inhibidores selectivos para CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 o CYP1A2, lo cual indica que estas enzimas no participan de manera significativa en el metabolismo del diazepam.

Poblaciones específicas

Pacientes geriátricos

Un ensayo de dosis única con administración intravenosa de diazepam (0,1 mg/kg) indica que la eliminación de vida media del diazepam aumenta de forma lineal con la edad, desde 15 horas a los 18 años (adultos jóvenes sanos), hasta aproximadamente 100 horas a los 95 años (adultos mayores sanos) con la correspondiente caída de la eliminación del diazepam libre [ver Uso en poblaciones específicas].

Pacientes pediátricos
La revisión de la literatura indica que, luego de la administración intravenosa (0,33 mg/kg), el diazepam tiene una vida media en pacientes pediátricos de 6-12 años de edad de aproximadamente 15-21 horas.

Pacientes con insuficiencia renal
La farmacocinética del diazepam no fue estudiada en individuos con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática
No se realizaron estudios farmacocinéticos con VALTOCO® en individuos con insuficiencia hepática. La revisión de la literatura indica que, luego de la administración de 0,1 a 0,15 mg/kg de diazepam de manera intravenosa, la vida media del diazepam se prolongó entre dos y cinco veces en individuos con cirrosis alcohólica (n=24) comparado con individuos control de la misma edad (n=37) con la correspondiente caída de la eliminación a la mitad. Sin embargo, el grado exacto de la insuficiencia hepática en estos individuos no fue caracterizado en esta literatura.

Efecto del género, raza y consumo de cigarrillos
No se realizaron estudios farmacocinéticos específicos para evaluar el efecto del género, raza y consumo de cigarrillos en la farmacocinética del diazepam. No obstante, el análisis de covariables en una población de pacientes tratados luego de la administración del gel rectal de diazepam indicó que ni el género ni el consumo de cigarrillos tuvo efecto alguno en la farmacocinética del diazepam.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, deficiencia de fertilidad

Carcinogénesis

El potencial cancerígeno del diazepam administrado por vía intranasal no fue evaluado. En estudios en los que se administró diazepam por vía oral en la dieta a ratones y ratas a dosis de 75 mg/kg/día (aproximadamente 10 y 20 veces, respectivamente, la dosis recomendada en humanos [MRHD=0,6 mg/kg/día] en base mg/m^2) durante 80 y 104 semanas, respectivamente, se observó una mayor incidencia de tumores en el hígado en los machos de ambas especies.

Mutagénesis

La información disponible en la actualidad es inadecuada para determinar el potencial mutagénico del diazepam.

Deficiencia de fertilidad

Los ensayos de reproducción con diazepam administrado de manera oral en ratas demostraron una disminución en el número de embarazos y en el número de descendencia sobreviviente luego de la administración de una dosis oral de 100 mg/kg/día (aproximadamente 27 veces la MRHD en base mg/m^2) antes y durante el apareamiento y durante la gestación y la lactancia. No se notaron efectos adversos en la fertilidad o la viabilidad de la descendencia a una dosis de 80 mg/kg/día (aproximadamente 22 veces la MRHD en base mg/m^2).

ESTUDIOS CLÍNICOS

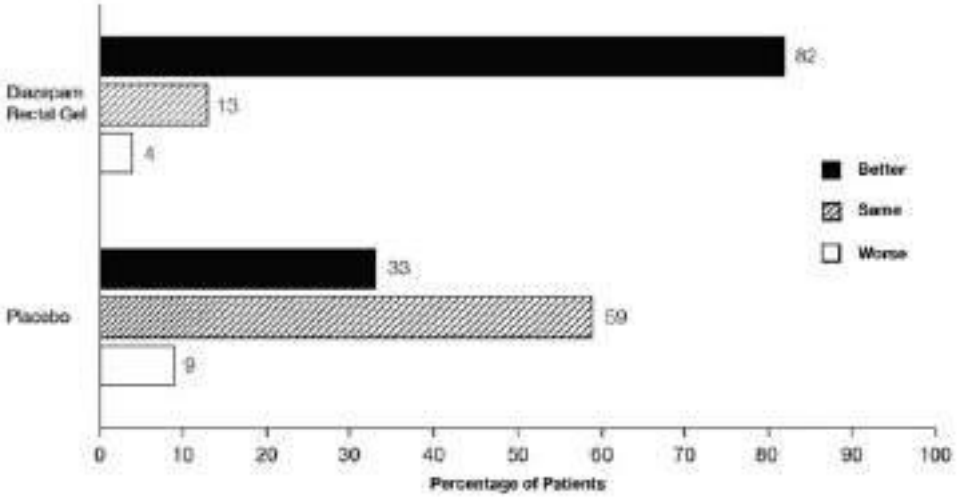
La eficacia de VALTOCO® se basa en la biodisponibilidad relativa del spray nasal VALTOCO® en comparación con el gel rectal de diazepam en adultos sanos [ver Propiedades Farmacológicas].

La efectividad del gel rectal de diazepam fue establecida en dos estudios clínicos adecuados y bien controlados en niños y adultos que exhibían patrones de convulsiones.

Un ensayo aleatorio de doble ciego comparó las dosis secuenciales de gel rectal de diazepam y un placebo en 91 pacientes (47 niños y 44 adultos) que exhibían el perfil de convulsiones adecuado. La primera dosis fue administrada al inicio de un episodio identificado. Los niños recibieron la dosis nuevamente cuatro horas después de la primera dosis y fueron observados durante 12 horas. Los adultos recibieron la dosis cuatro y 12 horas después de la primera dosis y fueron observados durante un total de 24 horas. Los resultados primarios de este ensayo fueron la frecuencia de las convulsiones durante el período de observación y una evaluación global que tuvo en cuenta la severidad y la naturaleza de las convulsiones, así como su frecuencia.

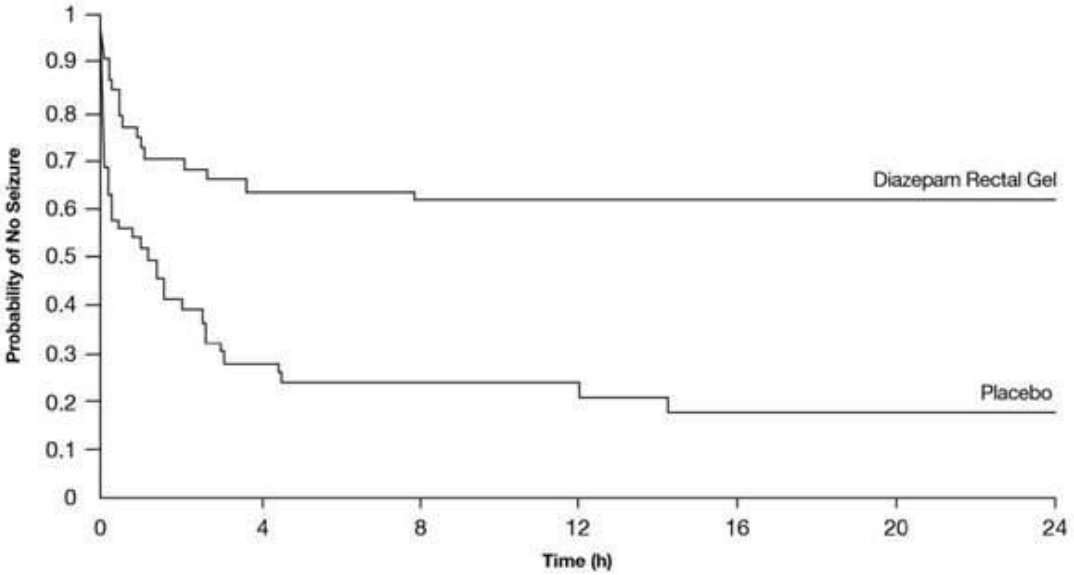
La frecuencia promedio de convulsiones para el grupo tratado con gel rectal de diazepam fue cero convulsiones por hora, comparado con una frecuencia promedio de convulsiones de 0,3 convulsiones por hora para el grupo de placebo, una diferencia que fue estadísticamente significativa ($p < 0,0001$). Las tres categorías de la evaluación global (frecuencia de las convulsiones, severidad de las convulsiones y “general”) también fueron estadísticamente significativas a favor del gel rectal de diazepam ($p < 0,0001$). El siguiente histograma muestra los resultados de la categoría “general” de la evaluación global.

Figura 1: Evaluación global general del cuidador acerca de la eficacia del gel rectal de diazepam



En el caso de los pacientes tratados con el gel rectal de diazepam, el tiempo hasta la siguiente convulsión fue prolongado comparado con el placebo (p = 0,0002), tal como se muestra en el siguiente gráfico.

Figura 2: Análisis de supervivencia Kaplan Meier del tiempo hasta la siguiente convulsión – Primer ensayo

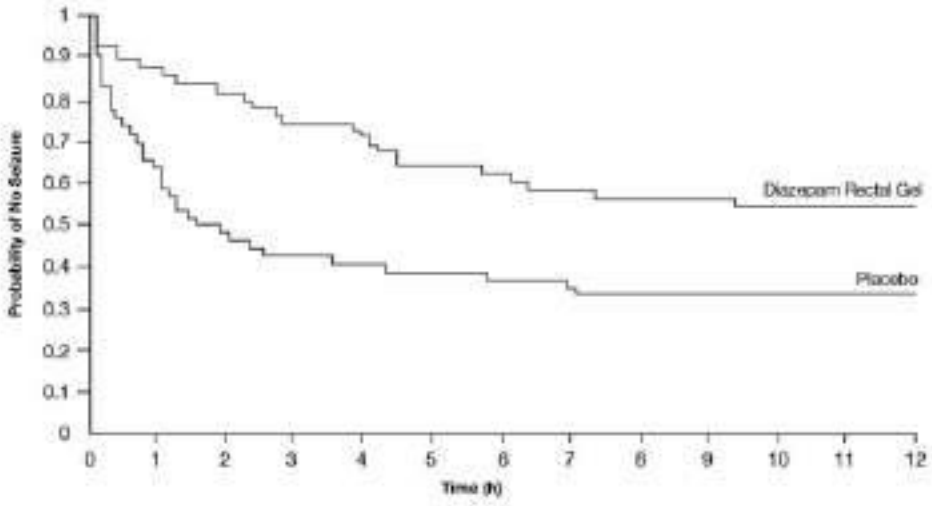


Por otra parte, el 62% de los pacientes tratados con el gel rectal de diazepam no sufrieron convulsiones durante el período de observación, comparado con el 20% de los pacientes que recibieron el placebo. El análisis de la respuesta por género y edad no reveló diferencias sustanciales en ninguno de estos subgrupos. El análisis de la respuesta por raza fue considerado poco fiable debido al pequeño porcentaje de personas no caucásicas.

Un segundo ensayo de doble ciego comparó las dosis únicas de gel rectal de diazepam y placebo en 114 pacientes (53 niños y 61 adultos). La dosis fue administrada al inicio del episodio identificado y los pacientes fueron observados durante un total de 12 horas. El resultado primario de este ensayo fue la

frecuencia de las convulsiones. La frecuencia promedio en el caso del grupo tratado con el gel rectal de diazepam fue de cero convulsiones durante 12 horas, comparado con la frecuencia promedio de convulsiones de 2,0 convulsiones durante 12 horas en el caso del grupo de placebo, una diferencia que fue estadísticamente significativa ($p < 0,03$). En el caso de los pacientes tratados con el gel rectal de diazepam, el tiempo hasta la siguiente convulsión fue prolongado en comparación con el placebo ($p = 0,0072$), como se muestra en la Figura 3.

Figura 3: Análisis de supervivencia Kaplan Meier del tiempo hasta la siguiente convulsión – Segundo ensayo



Asimismo, el 55% de los pacientes tratados con el gel rectal de diazepam no sufrieron convulsiones durante el período de observación, comparado con el 34% de los pacientes que recibieron el placebo. En general, los cuidadores consideraron que el gel rectal de diazepam era más efectivo que el placebo ($p = 0,018$), de acuerdo con una escala análoga visual de 10 centímetros. Además, los investigadores también evaluaron la efectividad del gel rectal de diazepam y consideraron que el gel rectal de diazepam era más efectivo que el placebo ($p < 0,001$).
Un análisis de respuesta por género reveló una diferencia estadísticamente significativa en este ensayo entre los tratamientos en las mujeres, pero no en los hombres, y la diferencia entre los dos géneros en respuesta a los tratamientos logró una relevancia estadística marginal. El análisis de respuesta por raza fue considerado poco confiable debido al porcentaje pequeño de personas no caucásicas.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Instrucciones previas a la dosificación

Antes del tratamiento, los profesionales de la salud deben dar instrucciones a la persona que administrará VALTOCO® para identificar los brotes convulsivos y utilizar el producto de manera adecuada [ver *Instrucciones importantes sobre la administración*].

Información sobre dosificación

La dosis recomendada del spray nasal VALTOCO® es 0,2 mg/kg o 0,3 mg/kg, según la edad y el peso del paciente. Las recomendaciones específicas se encuentran en la tabla 1.
La siguiente tabla presenta rangos aceptables de peso para cada categoría de edad y dosis, de manera tal que los pacientes reciban entre el 90% y 180% de la dosis recomendada calculada.

Tabla 1: Dosis recomendadas para pacientes adultos y pediátricos de seis años de edad o más.

Dosis según la edad y el peso			Administración	
6 a 11 años de edad (0,3 mg/kg)	**12 años de edad y más (0,2 mg/kg)**	**Dosis (mg)**	**Cantidad de dispositivos de spray nasal**	**Cantidad de Sprays**
Peso (kg)	**Peso (kg)**			
10 a 18	14 a 27	5	Un dispositivo de 5 mg	Un spray en un orificio nasal
19 a 37	28 a 50	10	Un dispositivo de 10 mg	Un spray en un orificio nasal
38 a 55	51 a 75	15	Dos dispositivos de 7,5 mg	Un spray en cada orificio nasal
56 a 74	76 y más	20	Dos dispositivos de 10 mg	Un spray en cada orificio nasal

Segunda dosis (en caso de ser necesario): Una segunda dosis, cuando corresponda, puede administrarse después de al menos 4 horas luego de la dosis inicial. En caso de administrar la segunda dosis, use un nuevo blíster de VALTOCO

Dosificación máxima y frecuencia del tratamiento: no utilizar más de dos dosis de VALTOCO® para tratar un único episodio.
Se recomienda utilizar VALTOCO® para el tratamiento de no más de un episodio cada cinco días y no más de cinco episodios por mes.

Instrucciones importantes sobre la administración
VALTOCO es sólo para uso intranasal.
No se requiere ensamblar el dispositivo. VALTOCO® es un dispositivo de spray nasal listo para usar. El spray nasal VALTOCO® suministra la totalidad del contenido tras su activación. No preparar ni intentar usar para más de una administración por dispositivo.
Se debe aconsejar a los pacientes y cuidadores que lean atentamente el Prospecto de Información al Paciente a fin de obtener las instrucciones completas sobre la administración adecuada de VALTOCO®.

FORMAS Y CONCENTRACIÓN DE DOSIFICACIÓN
VALTOCO® está disponible en dosis de 5 mg, 10 mg, 15 mg y 20 mg. Cada dispositivo del spray nasal VALTOCO® contiene 0,1 mL de solución.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida a diazepam
- Glaucoma de ángulo cerrado (ver Advertencias y Precauciones)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

ADVERTENCIA: RIESGOS DEL USO CONCOMITANTE CON OPIOIDES; ABUSO, MAL USO Y ADICCIÓN; y REACCIONES DE DEPENDENCIA Y RETIRO

• El uso concomitante de benzodiazepinas y opioides puede resultar en sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte. Reserve la prescripción concomitante de estos medicamentos para pacientes para quienes las opciones de tratamiento alternativas son inadecuadas. Limite las dosis y duraciones al mínimo requerido. Siga a los pacientes en busca de signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación.

• El uso de benzodiazepinas, incluido VALTOCO®, expone a los usuarios a riesgos de abuso, mal uso y adicción, que pueden provocar una sobredosis o la muerte. El abuso y el uso indebido de benzodiazepinas comúnmente implican el uso concomitante de otros medicamentos, alcohol y/o sustancias ilícitas, lo que se asocia con una mayor frecuencia de eventos adversos graves. Antes de recetar VALTOCO® y durante todo el tratamiento, evalúe el riesgo de abuso, uso indebido y adicción de cada paciente.

• El uso continuado de benzodiazepinas puede provocar una dependencia física clínicamente significativa. Los riesgos de dependencia y abstinencia aumentan con una mayor duración del tratamiento y una dosis diaria más alta. Aunque VALTOCO® está indicado solo para uso intermitente, si se usa con más frecuencia de la recomendada, la interrupción abrupta o la reducción rápida de la dosis de VALTOCO® pueden precipitar reacciones de abstinencia aguda, que pueden ser potencialmente mortales. Para los pacientes que usan VALTOCO® con más frecuencia de lo recomendado, para reducir el riesgo de reacciones de abstinencia, use una reducción gradual para suspender VALTOCO®.

Riesgo de uso concomitante con opioides

El uso concomitante de las benzodiacepinas, entre ellas VALTOCO®, y los opioides puede causar sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte [ver Interacción con otros Medicamentos y otras Formas de Interacción]. Debido a esos riesgos, reservar la prescripción concomitante de benzodiacepinas y opioides para los casos en los que otras opciones de tratamiento resultan inadecuadas para los pacientes.

Los estudios observacionales demostraron que el uso concomitante de analgésicos opioides y benzodiacepinas incrementa el riesgo de la mortalidad relacionada con el uso de fármacos en comparación con el uso de opioides solos. Si se decide recetar VALTOCO® de forma concomitante con opioides, recetar las dosificaciones efectivas más bajas y las duraciones mínimas de uso concomitante, y hacer un seguimiento cercano de los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. Asesorar a los pacientes y cuidadores acerca de los riesgos de depresión respiratoria y sedación cuando se utiliza VALTOCO® con opioides.

Abuso, mal uso y adicción

El uso de benzodiacepinas, incluido VALTOCO®, expone a los usuarios a los riesgos de abuso, mal uso y adicción, que pueden provocar una sobredosis o la muerte. El abuso y el uso indebido de benzodiacepinas a menudo (pero no siempre) implican el uso de dosis mayores que la dosis máxima recomendada y comúnmente implican el uso concomitante de otros medicamentos, alcohol y / o

sustancias ilícitas, que se asocia con una mayor frecuencia de resultados adversos graves, incluyendo depresión respiratoria, sobredosis o muerte [consulte Dependencia y Abuso de Fármacos].
Antes de recetar VALTOCO® y durante todo el tratamiento, evalúe el riesgo de abuso, uso indebido y adicción de cada paciente. El uso de VALTOCO®, en particular en pacientes con riesgo elevado, requiere asesoramiento sobre los riesgos y el uso adecuado de VALTOCO® junto con la vigilancia de los signos y síntomas de abuso, mal uso y adicción. No exceda la frecuencia de dosificación recomendada; evitar o minimizar el uso concomitante de depresores del SNC y otras sustancias asociadas con el abuso, mal uso y adicción (por ejemplo, analgésicos opioides, estimulantes); y asesorar a los pacientes sobre la correcta eliminación del medicamento no utilizado. Si se sospecha un trastorno por uso de sustancias, evaluar al paciente e instituir (o derivarlo para) un tratamiento temprano, según corresponda.

Reacciones de dependencia y abstinencia después del uso de VALTOCO® con más frecuencia de lo recomendado

Para los pacientes que usan VALTOCO® con más frecuencia de lo recomendado, para reducir el riesgo de reacciones de abstinencia, use una disminución gradual para suspenderlo (se debe usar un plan específico para el paciente para disminuir la dosis).

Los pacientes con un mayor riesgo de reacciones adversas por abstinencia después de la interrupción de las benzodiacepinas o la reducción rápida de la dosis incluyen aquellos que toman dosis más altas y aquellos que han tenido períodos de uso más largos.

Reacciones agudas de abstinencia
El uso continuado de benzodiacepinas puede provocar una dependencia física clínicamente significativa. Aunque VALTOCO® está indicado solo para uso intermitente [consulte Indicaciones y Posología y administración], si se usa con más frecuencia de lo recomendado, interrupción abrupta o reducción rápida de la dosis de VALTOCO®, o administración de flumazenil (un antagonista de las benzodiacepinas) puede precipitar reacciones agudas de abstinencia, que pueden poner en peligro la vida (p. ej., convulsiones) [consulte Dependencia y Abuso de Fármacos].

Síndrome de abstinencia prolongada
En algunos casos, los usuarios de benzodiacepinas han desarrollado un síndrome de abstinencia prolongado con síntomas de abstinencia que duran de semanas a más de 12 meses consulte Dependencia y Abuso de Fármacos].

Depresión del SNC
Las benzodiacepinas, entre ellas VALTOCO®, pueden producir depresión del SNC. Advertir a los pacientes que no realicen actividades peligrosas que requieran agudeza mental (por ejemplo, operar maquinaria, conducir un vehículo o andar en bicicleta) hasta que los efectos del fármaco, por ejemplo, sopor, hayan disminuido y en la medida que su condición médica lo permita. Si bien VALTOCO® está indicado sólo para uso intermitente, quien lo recete debe considerar el potencial de los efectos sinérgicos de los depresores del SNC cuando se los utiliza simultáneamente con alcohol u otros depresores del SNC y se deben dar las recomendaciones adecuadas al paciente y/o cuidador.

Conducta e ideación suicidas

Los fármacos antiepilépticos (FAE), entre ellos VALTOCO®, incrementan el riesgo de conducta o pensamientos suicidas en los pacientes que toman esos fármacos por alguna indicación. Los pacientes tratados con algún FAE por alguna indicación deben ser controlados ante la aparición o el empeoramiento de depresión, conducta o pensamientos suicidas y/o cambios anormales en el humor o la conducta.

Los análisis combinados de 199 ensayos clínicos controlados por placebo (monoterapia y terapia adyuvante) de 11 FAE distintos demostraron que los pacientes aleatorios de uno de los FAE presentaron aproximadamente el doble de riesgo (riesgo relativo ajustado 1,8, 95% IC:1,2, 2,7) de tener conducta o pensamientos suicidas en comparación con los pacientes aleatorios de placebo. En estos ensayos, con una duración media de 12 semanas, la tasa de incidencia estimada de la conducta o ideación suicidas entre 27.863 pacientes tratados con FAE fue 0,43%, comparado con 0,24% entre 16.029 pacientes tratados con placebo, lo que representa un incremento de aproximadamente un caso de conducta o pensamientos suicidas por cada 530 pacientes tratados. Hubo cuatro suicidios entre los pacientes que recibieron terapia con fármacos en los ensayos y ninguno entre los pacientes que recibieron placebo, pero el número es demasiado pequeño para permitir cualquier conclusión acerca del efecto del fármaco en los suicidios.

Se observó el mayor riesgo de conducta o pensamientos suicidas con los FAE apenas una semana tras el comienzo del tratamiento con FAE y continuó durante el tratamiento evaluado. Debido a que la mayoría de los ensayos incluidos en el análisis no se extendieron más allá de las 24 semanas, no se pudo evaluar el riesgo de conducta o pensamientos suicidas después de las 24 semanas. En general, el riesgo de conducta o pensamientos suicidas fue constante entre los fármacos en la información analizada. El hallazgo de un mayor riesgo con FAE de distintos mecanismos de acción y en un rango de indicaciones sugiere que el riesgo aplica a todos los FAE utilizados con alguna indicación. El riesgo no varió de manera sustancial por edad (5-100 años) en los ensayos clínicos analizados. La tabla 2 muestra los riesgos absolutos y relativos por indicación para todos los FAE evaluados.

Tabla 2: Riesgos por indicación de los fármacos antiepilépticos en el análisis combinado

Indicación	Pacientes con placebo con eventos/1000 pacientes	Pacientes con fármaco con eventos por 1000 pacientes	Riesgo relativo: incidencia de eventos con fármaco en pacientes con fármaco /incidencia en pacientes con placebo	Diferencia de riesgo: pacientes con fármaco adicionales con eventos por 1000 pacientes
Epilepsia	1,0	3,4	3,5	2,4
Psiquiátrica	5,7	8,5	1,5	2,9
Otra	1,0	1,8	1,9	0,9
Total	2,4	4,3	1,8	1,9

El riesgo relativo de conducta o pensamientos suicidas fue mayor en los ensayos clínicos de la epilepsia que en los ensayos clínicos de las condiciones psiquiátricas u otras condiciones, pero las diferencias en el riesgo absoluto fueros similares para la epilepsia y las indicaciones psiquiátricas.

Cualquier persona que considere recetar VALTOCO® o cualquier otro FAE debe lograr un equilibrio entre el riesgo de conducta o pensamientos suicidas con el riesgo de una enfermedad no tratada. La

epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se recetan los FAE están en sí mismas asociadas con la morbilidad y la mortalidad y con un mayor riesgo de conducta y pensamientos suicidas. En caso de surgir una conducta o pensamientos suicidas durante el tratamiento, quien receta los fármacos necesita tener en cuenta si la aparición de estos síntomas en cualquier paciente puede estar vinculada a la enfermedad tratada.

Glaucoma

Las benzodiacepinas, entre ellas VALTOCO®, pueden incrementar la presión intraocular en los pacientes con glaucoma. Se puede utilizar VALTOCO® en pacientes con glaucoma de ángulo abierto solamente si están recibiendo una terapia adecuada. El uso de VALTOCO® está contraindicado en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho.

Riesgo de reacciones adversas severas en niños debido al conservante de alcohol bencílico

El uso de VALTOCO® no está aprobado para neonatos o lactantes. Se pueden producir reacciones adversas severas y fatales, incluido el “síndrome de jadeo”, en neonatos y niños con bajo peso al nacer que reciben tratamiento con fármacos conservados con alcohol bencílico, entre ellos VALTOCO®. El “síndrome de jadeo” se caracteriza por la depresión del sistema nervioso central, la acidosis metabólica y jadeos. No se conoce la cantidad mínima de alcohol bencílico a la que pueden ocurrir reacciones adversas severas (VALTOCO® contiene 10,5 mg de alcohol bencílico por 0,1 mL) [ver Uso en poblaciones específicas]

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Efecto del uso concomitante de benzodiacepinas y opioides

El uso concomitante de benzodiacepinas y opioides aumenta el riesgo de depresión respiratoria debido a las acciones en distintos sitios de receptores en el SNC que controlan la respiración. Las benzodiacepinas interactúan en sitios GABA-$_A$, y los opioides interactúan principalmente en los receptores mu. Cuando se combinan las benzodiacepinas y los opioides, existe la posibilidad de que las benzodiacepinas empeoren de forma significativa la depresión respiratoria relacionada con los opioides [ver Precauciones y advertencias]. Limitar la dosificación y la duración del uso concomitante de benzodiacepinas y opioides y hacer un seguimiento estrecho de los pacientes para detectar depresión respiratoria y sedación.

Depresores del SNC y alcohol

La coadministración de otros depresores del SNC (por ejemplo, valproato) o el consumo de alcohol pueden potenciar los efectos depresores del SNC del diazepam [ver Advertencias y Precauciones].

Efectos de otros fármacos en el metabolismo de VALTOCO®

Pueden ocurrir posibles interacciones cuando se suministra diazepam junto con agentes que afectan la actividad del CYP2C19 y CYP3A4.

<u>Inhibidores del CYP2C19 y CYP3A4</u>

Los inhibidores del CYP2C19 (por ejemplo, cimetidina, quinidina y tranilcipromina) y CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, troleandomicina y clotrimazol) podrían disminuir la tasa de eliminación del diazepam; por lo tanto, pueden aumentar las reacciones adversas de VALTOCO®.

<u>Inductores del CYP2C19 y CYP3A4</u>

Los inductores del CYP2C19 (por ejemplo, rifampicina) y CYP3A4 (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, dexametasona y fenobarbital) podrían incrementar la tasa de eliminación del diazepam; por lo tanto, la eficacia de VALTOCO® puede disminuir.

Efecto de VALTOCO® en el metabolismo de otros fármacos

El diazepam es un sustrato para el CYP2C19 y CYP3A4; por lo tanto, es posible que VALTOCO® interfiera en el metabolismo de fármacos que son sustratos para CYP2C19 (por ejemplo, omeprazol, propranolol e imipramina) y CYP3A4 (por ejemplo, ciclosporina, paclitaxel, terfenadina, teofilina y warfarina), y esto puede provocar una interacción fármaco-fármaco.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

<u>Resumen de riesgo</u>

No se cuenta con información adecuada acerca del uso de VALTOCO® en las mujeres embarazadas. La información disponible sugiere que la clase de benzodiacepinas no está asociada con incrementos marcados en el riesgo de anomalías congénitas. Si bien los estudios epidemiológicos tempranos sugirieron una relación entre el uso de benzodiacepina en el embarazo y las anomalías congénitas, tales como paladar o labio leporino, estos estudios tuvieron limitaciones considerables. Estudios completados más recientemente acerca del uso de la benzodiacepina durante el embarazo no documentaron de manera sistemática riesgos elevados de anomalías congénitas específicas. No se cuenta con evidencia suficiente para evaluar el efecto de la exposición a la benzodiacepina durante el embarazo en el neurodesarrollo.

Existen consideraciones clínicas con respecto a la exposición a las benzodiacepinas durante el segundo y tercer trimestres del embarazo o inmediatamente antes o durante el alumbramiento. Estos riesgos incluyen una disminución en el movimiento fetal y/o variabilidad en el ritmo cardíaco del feto, síndrome hipotónico del recién nacido, dependencia y abstinencia (ver Consideraciones clínicas e información sobre humanos).

En los estudios en animales, la administración de diazepam durante el período de organogénesis del embarazo causó una mayor incidencia de malformaciones fetales a dosis mayores que aquellas utilizadas clínicamente. La información acerca del diazepam y otras benzodiacepinas sugiere la posibilidad de una mayor muerte neuronal y efectos a largo plazo en la función neuroconductual e inmunológica de acuerdo con hallazgos en animales luego de la exposición prenatal o posparto temprana a dosis clínicamente relevantes (ver Información sobre animales).

Aconsejar a las mujeres embarazadas y a las mujeres en edad fértil acerca del riesgo potencial a un feto.

En la población general de los EE.UU., el riesgo estimado de fondo de defectos de nacimiento importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es 2% a 4% y 15% a 20%, respectivamente. Se desconoce el riesgo estimado de fondo de defectos importantes de nacimiento y abortos espontáneos en la población indicada.

<u>Consideraciones clínicas</u>

Reacciones adversas en fetos/neonatos

Los niños nacidos de madres que recibieron benzodiacepinas durante los últimos tramos del embarazo pueden desarrollar dependencia, y la posterior abstinencia, durante el período posparto. Las manifestaciones clínicas de la abstinencia o síndrome de abstinencia neonatal pueden incluir hipertonía, hiperreflexia, hipoventilación, irritabilidad, temblores, diarrea y vómitos. Estas complicaciones pueden aparecer poco tiempo después del parto y hasta tres semanas luego del alumbramiento, y continuar desde horas hasta varios meses según el grado de dependencia y el perfil farmacocinético de la benzodiacepina. Los síntomas pueden ser leves y transitorios o severos. El tratamiento estándar del síndrome de abstinencia neonatal no ha sido definido aún. Observar la presencia de síntomas de abstinencia en recién nacidos que estuvieron expuestos al VALTOCO® in útero durante los últimos tramos del embarazo y gestionar de manera adecuada.

Trabajo de parto y parto

La administración de benzodiacepinas inmediatamente antes o durante el alumbramiento puede generar síndrome hipotónico del recién nacido, cuyas características son letargo, hipotermia, hipotonía, depresión respiratoria y dificultad para alimentarse. El síndrome hipotónico del recién nacido ocurre principalmente en las primeras horas luego del nacimiento y puede durar hasta 14

días. Observar si se presentan estos síntomas en recién nacidos expuestos y gestionar de manera adecuada.

Información

Información sobre humanos

Anomalías congénitas

Si bien no se cuenta con estudios adecuados y bien controlados de VALTOCO® en mujeres embarazadas, existe información acerca de las benzodiacepinas como clase. Dolovich et al. publicaron un meta análisis de 23 estudios que examinaron los efectos de la exposición a la benzodiacepina durante el primer trimestre del embarazo. Once de los 23 estudios incluidos en el meta análisis consideraron el uso de clordiazepóxido y diazepam y no otras benzodiacepinas. Los autores consideraron estudios de caso y estudios de cohorte por separado. La información de los estudios de cohorte no sugiere un mayor riesgo de malformaciones importantes (OR 0,90; 95% IC 0,61—1,35) o de hendiduras bucales (OR 1,19; 95% IC 0,34—4,15). La información de los estudios de caso sugirió una asociación entre las benzodiacepinas y malformaciones importantes (OR 3,01, 95% IC 1,32— 6,84) y hendiduras bucales (OR 1,79; 95% IC 1,13—2,82). Entre las limitaciones de este meta análisis se encuentran el bajo número de informes incluidos en el análisis y que la mayoría de los casos para el análisis de las hendiduras bucales y las malformaciones importantes provinieron de sólo tres estudios. Un seguimiento de ese meta análisis incluyó tres estudios de cohorte nuevos que evaluaron el riesgo de malformaciones importantes y un estudio que consideró malformaciones cardíacas. Los autores no encontraron nuevos estudios con un resultado de hendiduras bucales. Luego de sumar nuevos estudios, los odds ratio para las malformaciones importantes con una exposición a benzodiacepinas en el primer trimestre fue 1,07 (95% IC 0,91—1,25).

Abstinencia neonatal y síndrome hipotónico del recién nacido

Se informaron síndrome de abstinencia neonatal y síntomas que sugieren síndrome hipotónico del recién nacido asociados con la administración de benzodiacepinas durante los últimos tramos del embarazo y del período periparto. Los hallazgos en la literatura científica publicada sugieren que los principales efectos secundarios neonatales de las benzodiacepinas incluyen sedación y dependencia con signos de abstinencia. La información proveniente de estudios observacionales sugiere que la exposición del feto a las benzodiacepinas está asociada con los eventos adversos neonatales de hipotonía, problemas respiratorios, hipoventilación, puntuación Apgar baja y síndrome de abstinencia neonatal.

Información sobre animales

Se demostró que el diazepam produce mayores incidencias de malformaciones fetales en ratones y hámsteres cuando se les suministran oralmente dosis únicas de 100 mg/kg o más (aprox. 13 veces la dosis máxima recomendada en humanos [MRHD = 0,6mg/kg/día] o más con base mg/m^2). El paladar o labio leporino y la exencefalia son las malformaciones informadas con mayor frecuencia y de manera sistemática que se producen en estas especies por la administración de dosis de diazepam altas y tóxicas para la madre durante la organogénesis.

En estudios sobre animales publicados, se informó que la administración de benzodiacepinas u otros fármacos que incrementan la inhibición GABAérgica a ratas neonatales causó neurodegeneración apoptótica generalizada en el cerebro en desarrollo a concentraciones plasmáticas relevantes para el control de las convulsiones en humanos. La ventana de

vulnerabilidad a esos cambios en ratas (0-14 días posnatales) incluye un período de desarrollo cerebral que tiene lugar durante el tercer trimestre del embarazo en humanos.

Lactancia

Resumen de riesgo

El diazepam es excretado en la leche materna.

No hay información para evaluar los efectos de VALTOCO® y/o su(s) metabolito(s) activo(s) en el niño o en la producción de leche. La experiencia post-comercialización sugiere que los niños de madres que toman benzodiacepinas, por ejemplo, VALTOCO®, pueden sufrir efectos de letargo, somnolencia y succión deficiente.

Se deben considerar los beneficios de la lactancia en el desarrollo y en la salud junto con la necesidad clínica de la madre de utilizar el spray nasal VALTOCO® y cualquier efecto adverso posible en el niño de VALTOCO® o de la condición subyacente de la madre.

Uso pediátrico

La seguridad y la efectividad de VALTOCO® fueron establecidas en pacientes pediátricos de 6-16 años de edad. El uso de VALTOCO® en este grupo etario está sustentado por evidencia proveniente de estudios adecuados y bien controlados del gel rectal de diazepam en pacientes adultos y pediátricos, estudios de biodisponibilidad en adultos comparando VALTOCO® con el gel rectal de diazepam, información farmacocinética de los pacientes y un estudio abierto de seguridad de VALTOCO® que incluye pacientes de 6-16 años de edad [ver Reacciones adversas, Farmacología clínica y Estudios clínicos].

La seguridad y la efectividad de VALTOCO® en pacientes pediátricos de menos de seis años de edad no fueron establecidas.

El uso de VALTOCO® en neonatos o niños no está aprobado.

- Se observó depresión prolongada del SNC en neonatos tratados con diazepam.
- Los neonatos prematuros y niños de bajo peso en la unidad de terapia intensiva neonatal que recibieron fármacos con alcohol bencílico como conservante presentaron reacciones adversas graves, entre ellas reacciones fatales y “síndrome de jadeo”. En estos casos, las dosificaciones de alcohol bencílico de 99 a 234 mg/kg/día produjeron altos niveles de alcohol bencílico y sus metabolitos en sangre y orina (los niveles de alcohol bencílico en sangre eran 0,61 a 1,378 mmol/L). Entre las reacciones adversas adicionales se incluyen deterioro neurológico gradual, convulsiones, hemorragia intracraneal, anomalías hematológicas, rupturas en la piel, insuficiencia hepática y renal, hipotensión, bradicardia y colapso cardiovascular. Los niños prematuros de bajo peso al nacer pueden ser más propensos a desarrollar estas reacciones porque pueden ser menos capaces de metabolizar el alcohol bencílico. Se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico a la cual pueden ocurrir las reacciones adversas graves (VALTOCO® contiene 10,5 mg de alcohol bencílico por 0,1 mL) [ver Advertencias y Precauciones].

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de VALTOCO® no incluyeron un número suficiente de individuos de 65 años o más a fin de determinar si su respuesta es distinta a la de los individuos más jóvenes.

Por lo tanto, VALTOCO® debe utilizarse con precaución en los pacientes mayores debido a un incremento en la vida media con la correspondiente disminución en la eliminación del diazepam libre [ver Propiedades Farmacológicas]. Asimismo, se recomienda disminuir la dosificación para reducir la posibilidad de ataxia o sedación excesiva.

Función respiratoria comprometida

Se debe utilizar VALTOCO® con precaución en pacientes con función respiratoria comprometida vinculada con un proceso de patología concurrente (por ejemplo, asma, neumonía) o daño neurológico

DEPENDENCIA Y ABUSO DE FÁRMACOS

Sustancias controladas

VALTOCO® contiene diazepam, una sustancia controlada de la Lista IV.

Abuso

El diazepam es un depresor del SNC con potencial de abuso y adicción. El abuso es el uso intencional y no terapéutico de una droga, incluso una vez, por sus efectos psicológicos o fisiológicos deseables. El uso indebido es el uso intencional, con fines terapéuticos, de un medicamento por parte de un individuo de una manera diferente a la recetada por un proveedor de atención médica o para quien no fue recetado. La adicción a las drogas es un grupo de fenómenos conductuales, cognitivos y fisiológicos que pueden incluir un fuerte deseo de tomar la droga, dificultades para controlar el uso de drogas (por ejemplo, continuar el uso de drogas a pesar de las consecuencias dañinas, dar una mayor prioridad al uso de drogas que a otras actividades obligaciones), y posible tolerancia o dependencia física. Tanto el abuso como el uso indebido pueden conducir a la adicción, y algunas personas pueden desarrollar adicción incluso cuando toman VALTOCO® según lo prescrito.

El abuso y el uso indebido de benzodiazepinas a menudo (pero no siempre) implican el uso de dosis mayores que la dosis máxima recomendada y comúnmente implican el uso concomitante de otros medicamentos, alcohol y/o sustancias ilícitas, que se asocia con una mayor frecuencia de resultados adversos graves, incluyendo depresión respiratoria, sobredosis o muerte. Las benzodiazepinas a menudo son buscadas por personas que abusan de drogas y otras sustancias, y por personas con trastornos adictivos [consulte Advertencias y precauciones].

Se han producido las siguientes reacciones adversas con el abuso y/o uso indebido de benzodiazepinas: dolor abdominal, amnesia, anorexia, ansiedad, agresión, ataxia, visión borrosa, confusión, depresión, desinhibición, desorientación, mareos, euforia, disminución de la concentración y la memoria, indigestión, irritabilidad, dolor muscular, dificultad para hablar, temblores y vértigo.

Se han producido las siguientes reacciones adversas graves con el abuso y / o uso indebido de benzodiazepinas: delirio, paranoia, ideación y comportamiento suicida, convulsiones, coma, dificultad para respirar y muerte. La muerte se asocia más a menudo con el uso de múltiples sustancias (especialmente benzodiazepinas con otros depresores del SNC como los opioides y el alcohol).

En los estudios clínicos con VALTOCO a las dosis recomendadas, los eventos adversos relacionados con el abuso incluyeron euforia, somnolencia, sedación, amnesia anterógrada, depresión, ansiedad, alucinaciones e inquietud.

Dependencia

Dependencia física después del uso inadecuado, continuo y prolongado de VALTOCO®

VALTOCO® puede producir dependencia física después de un uso inadecuado continuo y prolongado. La dependencia física es un estado que se desarrolla como resultado de la adaptación fisiológica en respuesta al uso repetido de drogas, que se manifiesta por signos y síntomas de abstinencia después de una interrupción abrupta o una reducción significativa de la dosis de una droga. Aunque VALTOCO® está indicado solo para uso intermitente [ver Indicaciones y uso y Posología y administración], si se usa de manera inapropiada de manera continua a largo plazo (durante varios días o semanas), suspensión abrupta o reducción rápida de la dosis o administración de flumazenil, un antagonista de las benzodiazepinas puede precipitar reacciones agudas de abstinencia, incluidas convulsiones, que pueden poner en peligro la vida. Los pacientes con un mayor riesgo de reacciones adversas por abstinencia después de la interrupción de las benzodiazepinas o la reducción rápida de la dosis incluyen aquellos que toman dosis más altas (es decir, dosis más altas y/o más frecuentes) y aquellos que han tenido períodos de uso más prolongados [ver Advertencias y precauciones].

Para los pacientes que usan VALTOCO® con más frecuencia de lo recomendado, para reducir el riesgo de reacciones de abstinencia, utilice una reducción gradual para suspender VALTOCO® [ver Advertencias y precauciones].

Signos y síntomas de abstinencia aguda

Los signos y síntomas agudos de abstinencia han incluido movimientos involuntarios anormales, ansiedad, visión borrosa, trastorno cognitivo, despersonalización, depresión, desrealización, mareos, fatiga, reacciones adversas gastrointestinales (p. Ej., Náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de peso, disminución del apetito), dolor de cabeza, hiperacusia, hipertensión, irritabilidad, insomnio, deterioro de la memoria, dolor y rigidez muscular, ataques de pánico, fotofobia, inquietud, taquicardia y temblor. Los signos y síntomas de abstinencia agudos más graves, incluidas reacciones potencialmente mortales, han incluido catatonia, convulsiones, delirium tremens, depresión, alucinaciones, pensamientos homicidas, manía, psicosis y tendencias suicidas.

Síndrome de abstinencia prolongada

El síndrome de abstinencia prolongada asociado con las benzodiazepinas se caracteriza por ansiedad, deterioro cognitivo, depresión, insomnio, hormigueo, síntomas motores (p. Ej., Debilidad, temblor, espasmos musculares), parestesia y tinnitus que persiste más allá de 4 a 6 semanas después de la abstinencia inicial de benzodiazepinas. Los síntomas de abstinencia prolongados

pueden durar desde semanas hasta más de 12 meses. Como resultado, puede haber dificultad para diferenciar los síntomas de abstinencia de la posible reaparición o continuación de los síntomas para los que se estaba usando la benzodiazepina.

Tolerancia

La tolerancia a VALTOCO® puede desarrollarse después de su uso con más frecuencia de la recomendada. La tolerancia es un estado fisiológico caracterizado por una respuesta reducida a un fármaco después de la administración repetida (es decir, se requiere una dosis más alta de un fármaco para producir el mismo efecto que una vez se obtuvo con una dosis más baja). Puede desarrollarse tolerancia al efecto terapéutico de las benzodiacepinas; sin embargo, se desarrolla poca tolerancia a las reacciones amnésicas y otros deterioros cognitivos causados por las benzodiazepinas.

Se recomienda que los pacientes sean tratados con VALTOCO® no más de cada cinco días y no más de cinco veces al mes.

VALTOCO® no se recomienda para uso continuo o diario como anticonvulsivo. El uso diario crónico de diazepam puede aumentar la frecuencia y/o severidad de las convulsiones tónico clónicas, requiriendo un aumento en la dosis de la medicación anticonvulsiva estándar. En tales casos, la abstinencia abrupta de diazepam crónico también puede estar asociada con un aumento temporal en la frecuencia y / o severidad de las convulsiones.

Efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas

Las benzodiacepinas, entre ellas VALTOCO®, pueden producir depresión del SNC. Advertir a los pacientes que no realicen actividades peligrosas que requieran agudeza mental (por ejemplo, operar maquinaria, conducir un vehículo o andar en bicicleta) hasta que los efectos del fármaco, por ejemplo, sopor, hayan disminuido y en la medida que su condición médica lo permita.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas severas se discuten en otras secciones del etiquetado:

- *Riesgo del uso concomitante con opioides [ver Advertencias y Precauciones]*
- *Abuso, Mal uso y Adicción [ver Advertencias y Precauciones]*
- *Dependencia y Reacciones de Abstinencia luego del uso de VALTOCO con más frecuencia de lo recomendado [ver Advertencias y Precauciones]*
- *Depresión del SNC [ver Advertencias y Precauciones]*
- *Conducta e ideación suicidas [ver* Advertencias y Precauciones*]*
- *Glaucoma [ver Advertencias y Precauciones]*
- *Riesgo de reacciones adversas severas en niños debido al conservante de alcohol bencílico [ver Advertencias y Precauciones]*

Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas de forma directa con las tasas de los estudios clínicos de otros fármacos y tal vez no reflejen las tasas

observadas en la práctica. La seguridad de VALTOCO® se sustenta a través de ensayos clínicos que utilizan el gel rectal de diazepam, así como los ensayos abiertos con dosis repetida de VALTOCO® en individuos sanos y pacientes con epilepsia

Gel rectal de diazepam

En los estudios realizados previamente con el gel rectal de diazepam, la información sobre eventos adversos fue recolectada en ensayos abiertos y de doble ciego controlados por placebo. La mayoría de los eventos adversos fueron leves a moderados y de carácter transitorio.

Dos pacientes que recibieron gel rectal de diazepam fallecieron de siete a 15 semanas después del tratamiento; no se consideró que ninguna de esas muertes estuviera vinculada al gel rectal de diazepam.

Las reacciones adversas más frecuentes (por lo menos 4%) en los dos ensayos de doble ciego controlados por placebo fueron somnolencia, dolor de cabeza y diarrea. En general, la intensidad de los eventos adversos fue leve o moderada.

Aproximadamente 1,4% de los 573 pacientes que recibieron el gel rectal de diazepam en ensayos clínicos de epilepsia interrumpieron la terapia a raíz de un evento adverso. La reacción adversa más frecuente vinculada a la interrupción (ocurrió en tres pacientes) fue la somnolencia. Otras reacciones adversas más frecuentemente asociadas con la interrupción y que ocurrieron en dos pacientes fueron hipoventilación y erupciones. Las reacciones adversas asociadas con la interrupción que ocurrieron en un paciente fueron astenia, hipercinesia, falta de coordinación, vasodilatación y urticaria.

En los dos ensayos de doble ciego controlados por placebo de grupos paralelos [ver Estudios clínicos], la proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a las reacciones adversas fue 2% en el grupo tratado con el gel rectal de diazepam, comparado con 2% en el grupo placebo. En el grupo tratado con el gel rectal de diazepam, un paciente interrumpió el tratamiento debido a una erupción y un paciente lo interrumpió debido a letargo.

Tabla 3: Reacciones adversas que ocurrieron en más del 1% de los pacientes en ensayos de grupos paralelos, controlados por placebo con gel rectal de diazepam y más común que el placebo.

Reacción adversa	Gel rectal de diazepam N=101 %	Placebo N=104 %
Somnolencia	23	8
Dolor de cabeza	5	4
Diarrea	4	<1
Ataxia	3	<1
Vértigo	3	2
Euforia	3	0
Falta de coordinación	3	0
Erupciones	3	0
Asma	2	0
Vasodilación	2	0

VALTOCO® (Spray nasal de diazepam)

Los estudios clínicos en pacientes con epilepsia de seis años de edad y mayores fueron realizados para respaldar la seguridad y tolerancia de VALTOCO® para el tratamiento de convulsiones repetitivas agudas. Un total de 220 pacientes de seis años de edad y mayores recibieron VALTOCO®, de los cuales 134 de ellos durante al menos un año. Además de las reacciones adversas vinculadas con la

administración nasal local, las reacciones adversas informadas en estos estudios fueron similares a las observadas en los ensayos de eficacia del gel rectal de diazepam.
Las reacciones adversas locales más comunes que presentaron los pacientes tratados con VALTOCO® fueron malestar nasal (6%), epistaxis (3%) y disgeusia (2%).

Otras reacciones adversas
El gel rectal de diazepam ha sido administrado previamente a 573 pacientes con epilepsia durante todos los ensayos clínicos, y sólo algunos de ellos eran controlados por placebo. Todos los eventos mencionados a continuación ocurrieron en al menos el 1% de los 573 individuos expuestos al gel rectal de diazepam.
Cuerpo en general: astenia
Cardiovascular: hipotensión, vasodilatación
Nervioso: agitación, confusión, convulsión, disartria, inestabilidad emocional, desorden en el habla, pensamientos anormales, vértigo
Respiratorio: hipo
Los siguientes eventos adversos poco frecuentes fueron informados previamente con el uso de diazepam: depresión, balbuceo, síncope, cambios en la libido, retención urinaria, bradicardia, colapso cardiovascular, nistagmo, urticaria, neutropenia e ictericia.
Con otros productos de diazepam se informaron reacciones paradójicas, por ejemplo, estados de sobreexcitación aguda, ansiedad, alucinaciones, aumento de la espasticidad muscular, insomnio, ira, trastornos del sueño y estimulación. Si estos eventos ocurren con el uso de VALTOCO, quien receta el fármaco debe considerar la interrupción del uso.

Trastornos del sistema nervioso:	*Ataxia, disartria, pronunciación alterada del habla, cefalea, temblor, mareo, disminución del estado de alerta. Puede aparecer amnesia anterógrada a dosis terapéuticas, aumentando el riesgo de aparición de esta reacción a dosis más altas. Los efectos amnésicos pueden asociarse con conductas inadecuadas.*
Trastornos psiquiátricos:	*Dada la experiencia adquirida, pueden ocurrir reacciones paradójicas como intranquilidad, agitación, irritabilidad, desorientación, agresividad, nerviosismo, hostilidad, ansiedad, delirio, ataques de ira, pesadillas, sueños anormales, alucinaciones, psicosis, hiperactividad, comportamiento inapropiado y otras alteraciones de la conducta. Si esto ocurriese, se debería discontinuar el tratamiento. Estas reacciones son más probables que aparezcan en población pediátrica y en pacientes de edad avanzadas. Además, se ha observado estado de confusión, alteraciones emocionales y del humor, depresión, cambios en la libido.* *Dependencia: La administración continuada del producto (incluso a dosis terapéuticas) puede conducir al desarrollo de dependencia física: la supresión del tratamiento puede conducir al desarrollo de fenómenos de retirada o rebote. Asimismo, se han comunicado casos de abuso con las benzodiazepinas en politoxicómanos.*
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos:	*Se han observado casos de caídas y fracturas en pacientes que toman benzodiacepinas. El riesgo de esta reacción adversa es mayor en aquellos pacientes que tomen concomitantemente otros medicamentos sedantes (incluyendo bebidas alcohólicas) y en los pacientes de edad avanzada.*
Trastornos gastrointestinales:	*Náuseas, sequedad de boca o hipersalivación, estreñimiento y otras alteraciones gastrointestinales*

Trastornos oculares:	*Diplopía, visión borrosa*
Trastornos vasculares:	*Hipotensión, depresión circulatoria.*
Exploraciones complementarias:	*Frecuencia cardiaca irregular, muy raramente aumento de transaminasas y aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea.*
Trastornos renales y urinarios:	*Incontinencia, retención urinaria.*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	*Erupciones cutáneas.*
Trastornos del oído y del laberinto:	*Vértigo.*
Trastornos cardiacos:	*Insuficiencia cardiaca, incluido paro cardiaco.*
Trastornos hepatobiliares:	*Muy raramente ictericia.*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:	*Depresión respiratoria, incluido insuficiencia respiratoria.*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	*Trombosis venosa, flebitis, irritación en el lugar de la inyección, tumefacción local, o, más raramente, cambios vasculares, especialmente tras una administración intravenosa rápida.*

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

Por cualquier información o comunicación, contactarse al +54 (011) 4709-9020 o vía e-mail a farmacovigilancia@celnova.com

SOBREDOSIS

Las manifestaciones informadas de la sobredosis de diazepam son similares a las que se observan con otras benzodiacepinas, entre ellas somnolencia, confusión, coma y reflejos disminuidos. Se debe controlar la respiración, el pulso y la presión sanguínea.

Se deben emplear medidas de apoyo generales, junto con fluidos intravenosos, y se deben mantener vías respiratorias adecuadas. Se puede combatir la hipotensión a través del uso de levarterenol o metaraminol. La diálisis tiene un valor limitado.

Se indica flumazenil, un antagonista receptor de benzodiacepina específico, para revertir de manera total o parcial los efectos sedantes de las benzodiacepinas y puede ser utilizado en situaciones en las que se conoce o se sospecha una sobredosis de VALTOCO. Antes de la administración de flumazenil, se deben establecer las medidas necesarias para asegurar las vías respiratorias, garantizar una ventilación apropiada y establecer el acceso intravenoso correcto. La reversión de los efectos de la benzodiacepina se puede asociar con el inicio de convulsiones en ciertos pacientes de alto riesgo, especialmente en los usuarios de benzodiacepina de larga data. La administración de flumazenil en casos de sobredosis de benzodiacepina puede causar abstención y reacciones adversas, entre ellas un incremento de las convulsiones. No se suele recomendar su uso en pacientes con epilepsia.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA.

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666 / 2247
HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777
HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767
OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Almacenar VALTOCO a una temperatura desde 20°C hasta 25°C, con oscilaciones permitidas desde 15°C hasta 30°C.No congelar. Proteger de la luz.

No abrir los envases de blíster ni probar los dispositivos de spray nasal antes de su uso.

Cada dispositivo de spray nasal de dosis única pulveriza una (1) vez y no puede ser reutilizado.

No utilizar si la unidad de spray nasal parece estar dañada.

Mantener en su envase original, no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase. El medicamento vence el último día del mes que se indica en el envase.

PRESENTACIÓN:

ENVASE PRIMARIO: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) CON TAPÓN ELASTOMÉRICO, CONTENIENDO 0,1ML DE SOLUCIÓN, ENSAMBLADO EN DISPOSITIVO SPRAY NASAL

ENVASE SECUNDARIO:

-ESTUCHE DE 5 MG QUE CONTIENE 2 BLÍSTERS, CADA UNO CONTENIENDO 1 DISPOSITIVO DE SPRAY NASAL DE 5 MG/0,1 ML DE SOLUCIÓN POR BLISTER

-ESTUCHE DE 10 MG QUE CONTIENE 2 BLÍSTERS, CADA UNO CONTENIENDO 1 DISPOSITIVO DE SPRAY NASAL DE 10 MG/0,1 ML SOLUCIÓN POR BLISTER

-ESTUCHE DE 15 MG QUE CONTIENE 2 BLÍSTERS, CADA UNO CONTENIENDO 2 DISPOSITIVOS DE SPRAY NASAL DE 7,5 MG/0,1 ML DE SOLUCIÓN POR BLISTER

-ESTUCHE DE 20 MG QUE CONTIENE 2 BLÍSTERS, CADA UNO CONTENIENDO 2 DISPOSITIVOS DE SPRAY NASAL DE 10 MG/0,1ML DE SOLUCIÓN POR BLISTER

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

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

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°

IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR: CELNOVA ARGENTINA S.A., Talcahuano 461/63. Villa Martelli. Provincia de Buenos Aires, Argentina. Tel. (011) 4709-9020. Bajo Licencia de **NEURELIS, INC**.
Dirección Técnica: Farm. María Laura Ciciliani.

ELABORADO Y ACONDICIONADO POR: RENAISSANCE LAKEWOOD LLC, 1200 Paco Way, Lakewood, NJ 08701, Estados Unidos.

Lote: Vencimiento:

Fecha de última revisión: 02/2022

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO
(SPRAY NASAL)

VALTOCO®
DIAZEPAM
SPRAY NASAL
5 MG

PARA USO NASAL ÚNICAMENTE
SPRAY DE DOSIS ÚNICA

Contenido: Diazepam 5 mg/0,1ml
Excipientes: ver prospecto adjunto

E.M.A.M.S:
CELNOVA ARGENTINA S.A. bajo licencia de NEURELIS, INC

NEURELIS, INC.

Lote:
Vencimiento:

Firmado digitalmente por: CICILIANI Maria Laura
Fecha y hora: 14.12.2022 10:45:20

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO
(SPRAY NASAL)

VALTOCO®
DIAZEPAM
SPRAY NASAL
10 MG

PARA USO NASAL ÚNICAMENTE
SPRAY DE DOSIS ÚNICA

Contenido: Diazepam 10 mg/0,1ml
Excipientes: ver prospecto adjunto

E.M.A.M.S:
CELNOVA ARGENTINA S.A. bajo licencia de NEURELIS, INC

NEURELIS, INC.

Lote:
Vencimiento:

Firmado digitalmente por: CICILIANI Maria Laura
Fecha y hora: 14.12.2022 10:45:21

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO
(SPRAY NASAL)

VALTOCO®
DIAZEPAM
SPRAY NASAL
7,5 MG

PARA USO NASAL ÚNICAMENTE
SPRAY DE DOSIS ÚNICA

Contenido: Diazepam 7,5 mg/0,1ml
Excipientes: ver prospecto adjunto

E.M.A.M.S:
CELNOVA ARGENTINA S.A. bajo licencia de NEURELIS, INC

NEURELIS, INC.

Lote:
Vencimiento:

Firmado digitalmente por: CICILIANI Maria Laura
Fecha y hora: 14.12.2022 10:45:22

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO
(SPRAY NASAL)

VALTOCO®
DIAZEPAM
SPRAY NASAL
10 MG

PARA USO NASAL ÚNICAMENTE
SPRAY DE DOSIS ÚNICA

Contenido: Diazepam 10 mg/0,1ml
Excipientes: ver prospecto adjunto

E.M.A.M.S:
CELNOVA ARGENTINA S.A. bajo licencia de NEURELIS, INC

NEURELIS, INC.

Lote:
Vencimiento:

Firmado digitalmente por: CICILIANI Maria Laura
Fecha y hora: 14.12.2022 10:45:23

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

(RÓTULO DEL BLISTER)

VALTOCO®
DIAZEPAM
SPRAY NASAL
5 mg

PARA USO NASAL ÚNICAMENTE
Industria Estadounidense
Venta Bajo Receta Archivada – Psicotrópico lista IV

ABRIR POR AQUÍ

Este blíster contiene 1 dispositivo de spray nasal. 1 spray nasal contiene 1 dosis (5 mg/0,1ml)

[*IMAGEN SPRAY]* 5 mg
El spray nasal pulveriza una única vez

Contenido: 1 spray nasal con Diazepam 5 mg/0,1ml
Excipientes: ver prospecto adjunto

Almacenar a una temperatura desde 20°C hasta 25°C.
No congelar. Proteger de la luz.
No abrir los envases de blíster ni probar los dispositivos de spray nasal antes de su uso.

Certificado ANMAT N°:

Importado y distribuido por: CELNOVA ARGENTINA S.A. bajo licencia de **NEURELIS, INC.**
Elaborado y acondicionado por: RENAISSANCE LAKEWOOD LLC, 1200 Paco Way, Lakewood, NJ 08701, Estados Unidos.

Lote:
Vencimiento:

Firmado digitalmente por: CICILIANI Maria Laura
Fecha y hora: 14.12.2022 10:45:18

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

(RÓTULO DEL BLISTER)

VALTOCO®
DIAZEPAM
SPRAY NASAL
10 mg

PARA USO NASAL ÚNICAMENTE
Industria Estadounidense
Venta Bajo Receta Archivada – Psicotrópico lista IV

ABRIR POR AQUÍ

Este blíster contiene 1 dispositivo de spray nasal. 1 spray nasal contiene 1 dosis (10 mg/0,1ml)

[*IMAGEN SPRAY]* 10 mg

El spray nasal pulveriza una única vez

Contenido: 1 spray nasal con Diazepam 10 mg/0,1ml
Excipientes: ver prospecto adjunto

Almacenar a una temperatura desde 20°C hasta 25°C.
No congelar. Proteger de la luz.
No abrir los envases de blíster ni probar los dispositivos de spray nasal antes de su uso.

Certificado ANMAT N°:

Importado y distribuido por: CELNOVA ARGENTINA S.A. bajo licencia de **NEURELIS, INC.**
Elaborado y acondicionado por: RENAISSANCE LAKEWOOD LLC, 1200 Paco Way, Lakewood, NJ 08701, Estados Unidos.

Lote:
Vencimiento:

Firmado digitalmente por: CICILIANI Maria Laura
Fecha y hora: 14.12.2022 10:45:19

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

(RÓTULO DEL BLISTER)

VALTOCO®
DIAZEPAM
SPRAY NASAL
15 mg

PARA USO NASAL ÚNICAMENTE

Industria Estadounidense
Venta Bajo Receta Archivada – Psicotrópico lista IV

ABRIR POR AQUÍ

Este blíster contiene 2 dispositivos de spray nasal. Cada spray nasal contiene 7,5 mg/0,1 ml de solución. 2 spray nasales contienen 1 dosis (15 mg).

[*IMAGEN SPRAYs]* 15 mg= 2 dispositivos de spray nasal
Cada spray nasal pulveriza una única vez

Contenido: 2 spray nasales con Diazepam 7,5 mg/0,1ml cada uno
Excipientes: ver prospecto adjunto

Almacenar a una temperatura desde 20°C hasta 25°C.
No congelar. Proteger de la luz.
No abrir los envases de blíster ni probar los dispositivos de spray nasal antes de su uso.

Certificado ANMAT N°:

Importado y distribuido por: CELNOVA ARGENTINA S.A. bajo licencia de **NEURELIS, INC.**
Elaborado y acondicionado por: RENAISSANCE LAKEWOOD LLC, 1200 Paco Way, Lakewood, NJ 08701, Estados Unidos.

Lote:
Vencimiento:

Firmado digitalmente por: CICILIANI Maria Laura
Fecha y hora: 14.12.2022 10:45:19

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

(RÓTULO DEL BLÍSTER)

VALTOCO®
DIAZEPAM
SPRAY NASAL
20 mg

PARA USO NASAL ÚNICAMENTE
Industria Estadounidense
Venta Bajo Receta Archivada – Psicotrópico lista IV

ABRIR POR AQUÍ

Este blíster contiene 2 dispositivos de spray nasal. 1 spray nasal contiene 10 mg/0,1 ml. 2 spray nasales contienen 1 dosis (20 mg)

[*IMAGEN SPRAYs]* 20 mg = 2 Dispositivos de spray nasal
Cada spray nasal pulveriza una única vez

Contenido: 2 spray nasales con Diazepam 10 mg/0,1ml cada uno
Excipientes: ver prospecto adjunto

Almacenar a una temperatura desde 20°C hasta 25°C.
No congelar. Proteger de la luz.
No abrir los envases de blíster ni probar los dispositivos de spray nasal antes de su uso.

Certificado ANMAT N°:

Importado y distribuido por: CELNOVA ARGENTINA S.A. bajo licencia de **NEURELIS, INC.**
Elaborado y acondicionado por: RENAISSANCE LAKEWOOD LLC, 1200 Paco Way, Lakewood, NJ 08701, Estados Unidos.

Lote:
Vencimiento:

Firmado digitalmente por: CICILIANI Maria Laura
Fecha y hora: 14.12.2022 10:45:20

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO
(ESTUCHE)

VALTOCO®
DIAZEPAM
5 MG
SPRAY NASAL

PARA USO NASAL ÚNICAMENTE
EL SPRAY NASAL PULVERIZA UNA ÚNICA VEZ

Venta Bajo Receta Archivada - Psicotrópicos Lista IV
Industria Estadounidense

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Componente: Diazepam 5 mg/0,1 ml
Excipientes: Vitamina E 56,47 mg; Alcohol bencílico 10,50 mg; Intravail A3 (N-dodecil beta D maltosida) 0,25 mg; Etanol deshidratado c.s.p. 100 µl

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN: Almacenar a una temperatura desde 20°C hasta 25°C, No congelar. Proteger de la luz.

PRESENTACIÓN: ESTUCHE DE 5 MG QUE CONTIENE 2 BLÍSTERS, CADA UNO CONTENIENDO 1 DISPOSITIVO DE SPRAY NASAL DE 5 MG/0,1 ML DE SOLUCIÓN POR BLISTER

No abrir los envases de blíster ni probar los dispositivos de spray nasal antes de su uso

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°

IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR: CELNOVA ARGENTINA S.A., Talcahuano 461/63. Villa Martelli. Provincia de Buenos Aires, Argentina. Tel. (011) 4709-9020. Bajo Licencia de **NEURELIS, INC**.
Dirección Técnica: Farm. María Laura Ciciliani.

ELABORADO Y ACONDICIONADO POR: RENAISSANCE LAKEWOOD LLC, 1200 Paco Way, Lakewood, NJ 08701, Estados Unidos.

Firmado digitalmente por: CICILIANI Maria Laura
Fecha y hora: 14.12.2022 10:45:23

Lote: Vencimiento:

Fecha de última revisión: 02/2022

8 de febrero de 2023

DISPOSICIÓN N° 949

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 59837

TROQUELES
EXPEDIENTE Nº 1-0047-2001-000406-21-5

Datos Identificatorios Características de la Forma Farmacéutica	Troquel
DIAZEPAM 5 mg/ 0,1 ml - SPRAY NASAL	672984
DIAZEPAM 20 mg## DESISTIDA ## - SPRAY NASAL	No Corresponde
DIAZEPAM 10 mg/ 0,1 ml - SPRAY NASAL	672997
DIAZEPAM 7,5 mg/ 0,1 ml - SPRAY NASAL	673000

anmat

SIERRAS Roberto Daniel
CUIL 20182858685

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Ministerio de Salud
Argentina

Buenos Aires, 08 DE FEBRERO DE 2023.-

DISPOSICIÓN N° 949

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 59837

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: NEURELIS, INC.

Representante en el país: CELNOVA ARGENTINA S.A.

Nº de Legajo de la empresa: 7467

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: VALTOCO®

Nombre Genérico (IFA/s): DIAZEPAM

Concentración: 5 mg/ 0,1 ml

Forma farmacéutica: SPRAY NASAL

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
DIAZEPAM 5 mg/ 0,1 ml

Excipiente (s)
VITAMINA E 56,47 mg ALCOHOL BENCILICO 10,5 mg ETANOL DESHIDRATADO CSP 100 microlitro INTRAVAIL A3 0,25 mg

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) CON TAPÓN ELASTOMÉRICO ENSAMBLADO EN DISPOSITIVO SPRAY NASAL

Contenido por envase primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) CON TAPÓN ELASTOMÉRICO, CONTENIENDO 0,1 ML DE SOLUCIÓN, ENSAMBLADO EN DISPOSITIVO DE SPRAY NASAL.

Contenido por envase secundario: CADA ESTUCHE CONTIENE 2 BLÍSTERS, CADA UNO CONTENIENDO 1 DISPOSITIVO DE SPRAY NASAL DE 5 MG/0,1 ML DE SOLUCIÓN POR BLISTER

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 27 MESES

Forma de conservación: Desde 20º C hasta 25º C

Otras condiciones de conservación: NO REFRIGERAR, PROTEGER DE LA LUZ

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA (PSICOTROPICOS LISTA IV)

Código ATC: N05BA01

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Acción terapéutica: Derivados de la benzodiacepina

Vía/s de administración: NASAL (ACCION SISTEMICA)

Indicaciones: VALTOCO® está indicado para el tratamiento agudo de episodios estereotípicos, intermitentes de actividad convulsiva frecuente (ej: grupos de convulsiones, convulsiones agudas repetitivas) que son distintas del patrón de convulsiones habitual, en pacientes con epilepsia desde los 6 años de edad en adelante.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
RENAISSANCE LAKEWOOD LLC	1200 PACO WAY, LAKEWOOD, NJ 08701		ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
RENAISSANCE LAKEWOOD LLC	1200 PACO WAY, LAKEWOOD, NJ 08701		ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
RENAISSANCE LAKEWOOD LLC	1200 PACO WAY, LAKEWOOD, NJ 08701 -ESTADOS UNIDOS		ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

d)Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

CELNOVA ARGENTINA S.A	DI-2018-398-APN-ANMAT#MS	TALCAHUANO 461/463	VILLA MARTELLI - BUENOS AIRES	ARGENTINA

País de elaboración: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

País de origen: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

País de procedencia del producto: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

Nombre comercial: VALTOCO®

Nombre Genérico (IFA/s): DIAZEPAM

Concentración: 10 mg/ 0,1 ml

Forma farmacéutica: SPRAY NASAL

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
DIAZEPAM 10 mg/ 0,1 ml

Excipiente (s)
VITAMINA E 56,47 mg ALCOHOL BENCILICO 10,5 mg ETANOL DESHIDRATADO CSP 100 microlitro INTRAVAIL A3 0,25 mg

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) CON TAPÓN ELASTOMÉRICO ENSAMBLADO EN DISPOSITIVO SPRAY NASAL

Contenido por envase primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) CON TAPÓN ELASTOMÉRICO, CONTENIENDO 0,1 ML DE SOLUCIÓN, ENSAMBLADO EN DISPOSITIVO DE SPRAY NASAL.

Contenido por envase secundario: ESTUCHE DE 10 MG: CADA ESTUCHE CONTIENE

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

2 BLÍSTERS, CADA UNO CONTENIENDO 1 DISPOSITIVO DE SPRAY NASAL DE 10 MG/0,1 ML SOLUCIÓN POR BLISTER

ESTUCHE DE 20 MG: CADA ESTUCHE CONTIENE 2 BLÍSTERS, CADA UNO CONTENIENDO 2 DISPOSITIVOS DE SPRAY NASAL DE 10 MG/0,1ML DE SOLUCIÓN POR BLISTER

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 27 MESES

Forma de conservación: Desde 20º C hasta 25º C

Otras condiciones de conservación: NO REFRIGERAR. PROTEGER DE LA LUZ

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA (PSICOTROPICOS LISTA IV)

Código ATC: N05BA01

Acción terapéutica: Derivados de la benzodiacepina

Vía/s de administración: NASAL (ACCION SISTEMICA)

Indicaciones: VALTOCO® está indicado para el tratamiento agudo de episodios estereotípicos, intermitentes de actividad convulsiva frecuente (ej: grupos de convulsiones, convulsiones agudas repetitivas) que son distintas del patrón de convulsiones habitual, en pacientes con epilepsia desde los 6 años de edad en adelante.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
RENAISSANCE LAKEWOOD LLC	1200 PACO WAY, LAKEWOOD, NJ 08701		ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
RENAISSANCE LAKEWOOD LLC	1200 PACO WAY, LAKEWOOD, NJ 08701		ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
RENAISSANCE LAKEWOOD LLC	1200 PACO WAY, LAKEWOOD, NJ 08701 -ESTADOS UNIDOS		ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

d)Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
CELNOVA ARGENTINA S.A	DI-2018-398-APN-ANMAT#MS	TALCAHUANO 461/463	VILLA MARTELLI - BUENOS AIRES	ARGENTINA

País de elaboración: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

País de origen: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

País de procedencia del producto: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

Nombre comercial: VALTOCO®

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Nombre Genérico (IFA/s): DIAZEPAM

Concentración: 7,5 mg/ 0,1 ml

Forma farmacéutica: SPRAY NASAL

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
DIAZEPAM 7,5 mg/ 0,1 ml

Excipiente (s)
VITAMINA E 56,47 mg ALCOHOL BENCILICO 10,5 mg ETANOL DESHIDRATADO CSP 100 microlitro INTRAVAIL A3 0,25 mg

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) CON TAPÓN ELASTOMÉRICO ENSAMBLADO EN DISPOSITIVO SPRAY NASAL

Contenido por envase primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) CON TAPÓN ELASTOMÉRICO, CONTENIENDO 0,1 ML DE SOLUCIÓN, ENSAMBLADO EN DISPOSITIVO DE SPRAY NASAL.

Contenido por envase secundario: ESTUCHE DE 15 MG: CADA ESTUCHE CONTIENE 2 BLÍSTERS, CADA UNO CONTENIENDO 2 DISPOSITIVOS DE SPRAY NASAL DE 7,5 MG/0,1 ML DE SOLUCIÓN POR BLISTER.

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 27 MESES

Forma de conservación: Desde 20º C hasta 25º C

Otras condiciones de conservación: NO REFRIGERAR. PROTEGER DE LA LUZ

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA (PSICOTROPICOS LISTA IV)

Código ATC: N05BA01

Acción terapéutica: Derivados de la benzodiacepina

Vía/s de administración: NASAL (ACCION SISTEMICA)

Indicaciones: VALTOCO® está indicado para el tratamiento agudo de episodios estereotípicos, intermitentes de actividad convulsiva frecuente (ej: grupos de convulsiones, convulsiones agudas repetitivas) que son distintas del patrón de convulsiones habitual, en pacientes con epilepsia desde los 6 años de edad en adelante.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
RENAISSANCE LAKEWOOD LLC	1200 PACO WAY, LAKEWOOD, NJ 08701		ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
RENAISSANCE LAKEWOOD LLC	1200 PACO WAY, LAKEWOOD, NJ 08701		ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
RENAISSANCE LAKEWOOD LLC	1200 PACO WAY, LAKEWOOD, NJ 08701 -ESTADOS UNIDOS		ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Ministerio de Salud
Argentina

d)Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
CELNOVA ARGENTINA S.A	DI-2018-398-APN-ANMAT#MS	TALCAHUANO 461/463	VILLA MARTELLI - BUENOS AIRES	ARGENTINA

País de elaboración: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

País de origen: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

País de procedencia del producto: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2001-000406-21-5

anmat
LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-