



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-97108162-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-97108162-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VALCOTE 125 mg, 250 mg y 500 mg / DIVALPROATO DE SODIO, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / DIVALPROATO DE SODIO 125 mg, 250 mg y 500 mg; aprobada por Certificado N° 38.638.

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

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma ABBOTT LABORATOIRES ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada VALCOTE 125 mg, 250 mg y 500 mg / DIVALPROATO DE SODIO, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / DIVALPROATO DE SODIO 125 mg, 250 mg y 500 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2022-115367828-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2022-115367882-APN-DERM#ANMAT.

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

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

EX-2022-97108162-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2022.11.22 17:17:56 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.11.22 17:18:06 -03:00



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

VALCOTE 125, 250 y 500 mg

DIVALPROATO DE SODIO

Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta - Industria Argentina

Lea toda la Información para el paciente detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta información, ya que puede tener que volver a leerla
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico
- Este medicamento se ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque presenten los mismos síntomas de enfermedad, ya que puede perjudicarles.
- Informe a su médico si experimenta cualquier efecto adverso mencionado o no en esta Información para el paciente.

1 – QUÉ ES VALCOTE DIVALPROATO DE SODIO COMPRIMIDOS Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Es un medicamento anticonvulsivante y está indicado para el tratamiento de la Epilepsia como tratamiento único y combinado en pacientes con crisis parciales complejas que ocurran aisladas o asociadas con otro tipo de crisis. El Divalproato de sodio también está indicado como tratamiento único o combinado en el tratamiento de las crisis de ausencia simples y complejas en pacientes, y como adyuvante en pacientes con crisis múltiples que incluyen crisis de ausencia.

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

Valcote Comprimidos está indicado para la profilaxis de las cefaleas migrañosas. No existe evidencia que avale la utilidad del Divalproato de sodio en el tratamiento del episodio agudo de este tipo de cefalea.

2 – QUÉ NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR TRATAMIENTO CON VALCOTE DIVALPROATO DE SODIO COMPRIMIDOS

No debe recibir VALCOTE DIVALPROATO DE SODIO COMPRIMIDOS si:

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

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

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

El Divalproato de sodio está contraindicado en paciente con porfiria.

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

Está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad a la droga o alguno de sus componentes.

Precauciones y Advertencias

Hepatotoxicidad: Se han producido casos fatales de insuficiencia hepática en pacientes que recibían Ácido Valproico. Por lo regular, se registraron durante los primeros seis meses de tratamiento. La hepatotoxicidad severa o fatal puede ser precedida por síntomas inespecíficos, tales como malestar general, debilidad, letargo, edema facial, anorexia y vómitos. En pacientes epilépticos también se podrá perder el control de las crisis. Los pacientes deberán ser estrechamente vigilados para detectar la aparición de estos síntomas.

Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

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

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366





Deberán realizarse pruebas de la función hepática antes de la terapéutica y a intervalos frecuentes durante la misma, especialmente en los primeros seis meses de tratamiento.

Deberá observarse precaución cuando se administre Valcote a pacientes con antecedentes de hepatopatía. Los pacientes que reciben politerapia anticonvulsivante, los niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, aquellos con severos trastornos convulsivos acompañados de retardo mental y aquellos con enfermedad cerebral orgánica pueden constituir un grupo de particular riesgo. La experiencia indica que los niños menores de dos años presentan un riesgo considerablemente mayor de hepatotoxicidad fatal.

Los beneficios terapéuticos deberán ser evaluados frente a los riesgos. Hasta el momento no se han realizado estudios con Valproato de sodio en niños menores de 2 años.

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

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

Pancreatitis: Se han informado casos de pancreatitis.

Somnolencia en ancianos: En los pacientes de edad avanzada, la dosificación deberá incrementarse más paulatinamente, con monitoreo periódico de la ingesta de líquidos y nutrientes, deshidratación, somnolencia y de otros episodios adversos. Se deberá considerar la reducción de la dosis o la suspensión de Valproato en pacientes con deficiente ingesta hídrica o alimentaria y en pacientes con excesiva somnolencia.

Trombocitopenia: La frecuencia de episodios adversos (particularmente enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia [Ver Precauciones]) puede ser dosis-dependiente.

Trastornos del ciclo de la urea: Se han informado casos de encefalopatía hiperamoniémica, algunas veces fatales, luego de la iniciación del tratamiento con Divalproato en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, un grupo de anomalías genéticas infrecuentes, particularmente la deficiencia de la ornitina transcarbamilasa.

Conducta e ideas suicidas: Se ha reportado un incremento del riesgo de conducta o pensamientos de suicidio en pacientes tratados con antiepilépticos para cualquiera de las indicaciones. Los comportamientos que generen preocupación deben ser informados inmediatamente al médico.

Interacciones con antibióticos carbapenémicos: Los antibióticos carbapenémicos (Ertapenem, Imipenem, Meropenem) pueden reducir las concentraciones séricas del Ácido Valproico a niveles subterapéuticos, y en consecuencia producir pérdida del control de las convulsiones.

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

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

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

Recordatorio Visual sobre el empaque externo

Con el fin de informar y recordar a los pacientes evitar la exposición a Divalproato sódico/Valproato sódico/Ácido valproico durante el embarazo, el Titular de la Autorización de Comercialización ha agregado un pictograma y una advertencia en el empaque exterior.





Este medicamento puede causar serios daños al feto. Siempre use anticonceptivos efectivos durante el tratamiento.

Si piensa quedar embarazada o está embarazada, contacte urgentemente a su médico.

No deje de tomar este medicamento a menos que su médico se lo ordene.

Lea el prospecto cuidadosamente antes de su uso”

ADVERTENCIA PARA MUJERES Y NIÑAS

PRECAUCIONES

Generales: Dado que se han comunicado casos de trombocitopenia (Ver Advertencias), inhibición de la segunda fase de la agregación plaquetaria y anormalidades en los parámetros de coagulación (por ejemplo, fibrinógeno bajo), se recomienda realizar pruebas de coagulación y recuentos plaquetarios antes de iniciar el tratamiento y a intervalos regulares durante el mismo. En los pacientes tratados con Valcote, se recomienda controlar el recuento de plaquetas y los parámetros de coagulación antes de ser sometidos a procedimientos quirúrgicos.

Se ha informado de alteraciones en las pruebas de la función tiroidea asociadas con la administración de Valproato. Se desconoce su significado clínico.

Reacción de hipersensibilidad multiorgánica: Se han informado reacciones aisladas de hipersensibilidad multiorgánica. Los signos y síntomas de este trastorno fueron diversos; sin embargo, generalmente, aunque no exclusivamente, los pacientes presentaron fiebre y erupción asociadas con compromiso de otros sistemas orgánicos.

Otras manifestaciones asociadas pueden incluir linfadenopatía, hepatitis, pruebas anormales de la función hepática, anomalías hematológicas (por ejemplo, eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia), prurito, nefritis, oliguria, síndrome hepatorenal, artralgia y astenia.

Si se sospechara esta reacción, se deberá discontinuar el Valproato e iniciar un tratamiento alternativo.

Hiperamoniemia: La hiperamoniemia se ha reportado en asociación con la terapia con Divalproato y puede presentarse aún con tests de función hepática normales. En pacientes que desarrollen letargia y vómitos inexplicados o cambios en el estado mental, deberá considerarse la encefalopatía hiperamoniémica por lo que deberán medirse los niveles de amonio. Asimismo, deberá considerarse la hiperamoniemia en pacientes con hipotermia.

Hiperamoniemia y encefalopatía asociada con el uso concomitante de Topiramato: La administración concomitante de Topiramato y Ácido Valproico se ha visto asociada con hiperamoniemia con o sin encefalopatía en pacientes que habían tolerado cada una de las drogas por separado.

Los síntomas clínicos de la encefalopatía hiperamoniémica a menudo incluyen alteraciones agudas en los niveles de conciencia y/o función cognitiva con letargia o vómitos.

En la mayoría de los casos, los síntomas desaparecen luego de la interrupción de cualquiera de las drogas.

Hipotermia: Se ha comunicado hipotermia, definida como el descenso no intencional de la temperatura corporal por debajo de 35°C.

Atrofia cerebral: Ha habido reportes de postmarketing de atrofia cerebral y cerebelosa reversible e irreversible, asociada temporalmente con el uso de valproato. Las funciones motoras y cognitivas de

Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

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

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366

 **Abbott**
A Promise for Life



pacientes con valproato debe ser monitoreadas rutinariamente y la droga debe ser discontinuada ante la presencia de sospecha o signos aparentes de atrofia cerebral.

Sistema nervioso central: Se observaron efectos sedantes en pacientes que recibían Valproato solo, aunque con mayor frecuencia en pacientes que recibían terapéutica combinada. La sedación habitualmente desaparece con la reducción de la otra medicación antiepiléptica. Se ha observado temblor (posiblemente relacionado con la dosis), alucinaciones, ataxia, cefalea, nistagmo, diplopía, asterixis, "manchas delante de los ojos", disartria, mareos, confusión, hipoestesia, vértigo, incoordinación, deterioro de la memoria, trastornos cognitivos, trastornos extrapiramidales incluyendo parkinsonismo y encefalopatía en ausencia de niveles elevados de amonio con el uso de Valproato.

Carcinogénesis, mutagénesis, daño a la fertilidad

Carcinogénesis: Se desconoce el significado de los hallazgos en animales para los seres humanos.

Mutagénesis: El Valproato no demostró ser mutagénico en un ensayo bacteriano *in vitro*.

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

Embarazo: Embarazo Categoría D.

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

La exposición en útero a valproato podría también producir deterioro/pérdida auditiva debido a malformaciones del oído y/o nariz (efecto secundario) y/o toxicidad directa sobre la función auditiva. Los casos describen sordera o deterioro/pérdida auditiva tanto unilateral como bilateral. Se recomienda vigilar los signos y síntomas de ototoxicidad.

Pacientes Pediátricos: La experiencia ha indicado que los niños de menos de dos años están expuestos a un riesgo considerablemente mayor de hepatotoxicidad fatal. Los beneficios terapéuticos deberán ser evaluados frente a los riesgos. La experiencia en epilepsia ha demostrado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal en pacientes de más de dos años decrece considerablemente a medida que aumenta la edad.

La seguridad y la eficacia de Valcote para el tratamiento de la manía aguda no han sido estudiadas en individuos menores de 18 años. La seguridad y la eficacia de Valcote para la profilaxis de la migraña no han sido estudiadas en individuos menores de 16 años.

Pacientes geriátricos: No se dispone de suficiente información como para avalar la seguridad y eficacia de Valcote en la profilaxis de las migrañas en pacientes de más de 65 años.

Un estudio en pacientes geriátricos con demencia reveló somnolencia relacionada con la droga y suspensión del tratamiento debido a somnolencia.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La siguiente lista proporciona información respecto del potencial de influencia de varias medicaciones comúnmente recetadas sobre la farmacocinética del Valproato. Esta lista no está completa y no podría estarlo nunca ya que continuamente se está informando de nuevas interacciones.

Drogas con las que se ha observado una interacción potencialmente significativa

Aspirina, Felbamato, Antibióticos carbapenémicos, Rifampicina, Inhibidores de la proteasa como lopinavir, ritonavir disminuyen el nivel en plasma de valproato cuando son administrados conjuntamente.

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

Drogas con las que no se han observado interacciones o con probable interacción clínicamente no significativa: Antiácidos, Clorpromazina, Haloperidol, Cimetidina y Ranitidina.

Drogas con las que se ha observado una interacción potencialmente significativa en presencia del Valproato

Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

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

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366





Amitriptilina, Nortriptilina, Carbamazepina, Clonazepam, Diazepam, Etosuximida, Lamotrigina, Fenobarbital, Fenitoína, Primidona, Propofol, Tolbutamida, Topiramato, Acetazolamida, Warfarina, Zidovudina, Quetiapina.

Drogas con las que no se han observado interacciones o con probable interacción clínicamente no significativa Acetaminofeno (paracetamol), Clozapina, Litio, Lorazepam, Olanzapina y Rufinamida.

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

Embarazo y Lactancia

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

Riesgo de Exposición durante el embarazo relacionado con valproato

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

Riesgo en el recién nacido

- Se han comunicado muy raramente casos de síndrome hemorrágico en los recién nacidos cuyas madres han tomado valproato durante el embarazo. Este síndrome hemorrágico se relaciona con trombocitopenia, hipofibrinogenemia y/o a una disminución de otros factores de la coagulación.

- Se han informado casos de hipoglucemia en los recién nacidos cuyas madres han tomado valproato durante el tercer trimestre de su embarazo.

- Se han informado casos de hipotiroidismo en los recién nacidos cuyas madres han tomado valproato durante embarazo.

- El síndrome de abstinencia (tales como en particular, agitación, irritabilidad, hiperexcitabilidad, nerviosismo, hiperquinesia, trastornos de la tonicidad, temblor, convulsiones y trastornos de la alimentación) pueden ocurrir en los recién nacidos cuyas madres han tomado valproato durante el último trimestre de su embarazo.

Lactancia Materna

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

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

Fertilidad

Se ha informado de amenorrea, ovario poliquístico y el aumento de los niveles de testosterona en las mujeres que usan valproato. La administración de valproato también puede perjudicar la fertilidad en los hombres.

3 – CÓMO SE ADMINISTRA VALCOTE DIVALPROATO DE SODIO COMPRIMIDOS

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

Respecto de la dosificación deberá respetar la dosis que le indicó su médico tratante y la misma varía según el cuadro clínico y características del paciente.

4 – POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989

B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As., Argentina

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366





En el tratamiento de la manía: La incidencia de episodios emergentes del tratamiento fue determinada sobre la base de los datos combinados de dos estudios clínicos controlados con placebo llevados a cabo con Divalproato de sodio en el tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar. Las reacciones adversas fueron habitualmente de severidad leve o moderada, pero a veces fueron lo suficientemente serias como para interrumpir el tratamiento. Aquellos episodios adversos informados por los pacientes cuya incidencia en el grupo tratado con Divalproato de sodio fue mayor del 5% y mayor de la del grupo de placebo, o donde la incidencia en el grupo tratado con Divalproato de sodio fue significativamente mayor que en el grupo de placebo. Los vómitos fueron el único episodio informado por un número significativamente ($p < 0.05$) mayor de pacientes tratados con Divalproato de sodio que con placebo. Se enumeran los siguientes: náuseas, somnolencia, mareos, vómitos, lesión accidental, astenia, dolor abdominal, dispepsia, erupción, dorsalgia, cefalea, dolor inespecífico, constipación, diarrea, temblor y faringitis.

Además, se registraron los siguientes episodios adversos en más del 1% pero no más del 5% de los 89 pacientes tratados con Divalproato de sodio en estudios clínicos controlados: Generales: dolor torácico, escalofríos, escalofríos y fiebre, fiebre, quistes, infecciones y rigidez de cuello. Sistema cardiovascular: hipertensión, hipotensión, palpitaciones, hipotensión postural, taquicardia y vasodilatación. Sistema digestivo: anorexia, incontinencia fecal, flatulencia, gastroenteritis, glositis, absceso periodontal. Sistema hemolinfático: equimosis. Trastornos metabólicos/nutricionales: edema, edema periférico. Sistema musculoesquelético: artralgia, artrosis, calambres en las piernas, contracciones espasmódicas. Sistema nervioso: sueños anormales, marcha anormal, agitación, ataxia, reacción catatónica, confusión, depresión, diplopía, disartria, alucinaciones, hipertonía, hipoquinesia, insomnio, parestesia, hiperreflexia, discinesia tardía, trastornos del pensamiento, vértigo. Sistema respiratorio: disnea, rinitis. Piel y faneras: alopecia, lupus eritematoso discoide, piel seca, furunculosis, erupción maculopapulosa, seborrea. Sentidos especiales: ambliopía, conjuntivitis, sordera, sequedad ocular, otalgia, dolor ocular y tinitus. Sistema genitourinario: dismenorrea, disuria, incontinencia urinaria.

En el tratamiento de la migraña: Los episodios adversos informados por los pacientes de los estudios controlados con placebo cuya incidencia en el grupo tratado con Divalproato de sodio fue superior al 5% y superior a la del tratado con placebo. Se enumeran los siguientes: náuseas, dispepsia, diarrea, vómitos, dolor abdominal, aumento del apetito, astenia, somnolencia, mareos, temblor, aumento de peso, dorsalgia, alopecia, dolor inespecífico, síndrome gripal y faringitis.

Los siguientes episodios adversos adicionales fueron informados en más del 1% pero en no más del 5% de los 202 pacientes tratados con Divalproato de sodio en los estudios clínicos controlados: Generales: dolor pectoral, escalofríos, edema facial, fiebre y malestar. Sistema cardiovascular: vasodilatación. Sistema digestivo: anorexia, constipación, boca seca, flatulencia, trastorno gastrointestinal (inespecífico) y estomatitis. Sistema hemolinfático: equimosis. Trastornos metabólicos/nutricionales: edema periférico, TGO y TGP elevadas. Sistema musculoesquelético: calambres en las piernas y mialgia. Sistema nervioso: sueños anormales, amnesia, confusión, depresión, labilidad emocional, insomnio, nerviosismo, parestesia, trastornos del habla, trastornos del pensamiento y vértigo. Sistema respiratorio: aumento de la tos, disnea, rinitis y sinusitis. Piel y faneras: prurito y erupción. Sentidos especiales: conjuntivitis, trastornos auditivos, perversión del gusto y tinitus. Sistema genitourinario: cistitis, metrorragia y hemorragia vaginal.

En el tratamiento de la epilepsia: Crisis parciales complejas (CPC): basado en un estudio controlado contra placebo de terapéutica adyuvante de crisis parciales complejas, el Divalproato de sodio fue generalmente bien tolerado siendo los efectos adversos de leves a moderados en severidad. La intolerancia fue la razón primaria de discontinuación en los pacientes tratados con Divalproato de sodio (6%) comparado con un 1% de los pacientes tratados con placebo. La tabla 3 enumera los efectos adversos emergentes del tratamiento informados en > 5% en pacientes tratados con Divalproato de sodio y para los que la incidencia fue mayor que en el grupo placebo, en el estudio controlado contra placebo de terapia adyuvante para el tratamiento

Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

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

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366





de CPC. Dado que los pacientes también estaban tratados con otras drogas antiepilépticas, no es posible determinar en la mayoría de los casos si los siguientes efectos adversos pueden ser atribuidos al Divalproato de sodio solamente o la combinación con otras drogas antiepilépticas. Se reportaron los siguientes: cefalea, astenia, fiebre, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, anorexia, dispepsia, constipación, somnolencia, temblor, mareos, diplopía, visión borrosa, ataxia, nistagmus, labilidad emocional, anormalidades del pensamiento, amnesia, síndrome gripal, infección, bronquitis, rinitis, alopecia y pérdida de peso.

Los efectos adversos emergentes del tratamiento informados en el grupo de Divalproato a altas dosis, y para los cuales la incidencia fue mayor que en el grupo de dosis bajas, en un estudio controlado de monoterapia con Divalproato de sodio para CPC. Dado que a los pacientes se les estaba discontinuando otra droga antiepiléptica durante la primera fase del estudio, no es posible determinar si los siguientes efectos adversos pueden ser atribuidos sólo al Divalproato de sodio o a la combinación con otras drogas antiepilépticas. Y se enumeran: astenia, náuseas, diarrea, vómitos, dolor abdominal, anorexia, dispepsia, trombocitopenia, equimosis, aumento de peso, edema periférico, temblor, somnolencia, mareos, insomnio, nerviosismo, amnesia, nistagmus, depresión, infección del sistema respiratorio, faringitis, disnea, alopecia, visión borrosa, tinnitus y cefalea.

Los efectos adversos adicionales siguientes fueron informados en más del 1% pero en menos del 5% de los 358 pacientes tratados con Divalproato de sodio en los estudios controlados de CPC. Generales: dorsalgia, dolor de pecho, malestar. Sistema cardiovascular: taquicardia, hipertensión, palpitaciones. Sistema digestivo: aumento del apetito, flatulencia, hematemesis, eructos, pancreatitis, absceso periodontal. Sistema hemolinfático: petequias. Trastornos metabólicos/nutricionales: aumento de TGO y TGP. Sistema musculoesquelético: mialgia, sacudidas, artralgia, calambres en las piernas, miastenia. Sistema nervioso: ansiedad, confusión, marcha anormal, parestesia, hipertonia, incoordinación, sueños anormales, trastorno de la personalidad. Sistema respiratorio: sinusitis, tos incrementada, neumonía, epistaxis. Piel y faneras: erupción, prurito, piel seca. Sentidos especiales: perversión del gusto, visión anormal, otitis media. Sistema urogenital: incontinencia urinaria, vaginitis, dismenorrea, amenorrea, polaquiuria.

Se han reportado eventos adversos en poblaciones especiales, para más información diríjase a su médico tratante.

Informes/Reportes de reacciones adversas sospechadas

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

5 – CÓMO CONSERVAR VALCOTE DIVALPROATO DE SODIO COMPRIMIDOS

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

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN MEDIAR UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

6 – CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

PRESENTACIONES:

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

7 – QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS O INGESTA ACCIDENTAL

Ante la eventualidad de una sobredosificación o exposición accidental, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes Centros de Toxicología:

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

Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989

B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As., Argentina

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366





- Hospital A. Posadas – Provincia de Buenos Aires – Teléfono: (011) 4654-6648 / 4658- 7777
- Hospital de Niños Pedro Elizalde – Ciudad de Buenos Aires – Teléfono: (011) 4300-2115
- Hospital de Niños Sor María Ludovica – La Plata – Teléfono: (0221) 451-5555
- Sanatorio de Niños – Rosario – Teléfono: (0341)-448-0202
- Oportunamente otros Centros de Intoxicaciones.

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

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

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. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

Para información adicional y reporte de evento adverso con el producto comunicarse al Departamento Médico: 011-6090-3100.

Fecha de última revisión:

Aprobado por disposición:

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 Piso 12 C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-97108162 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.10.27 21:50:22 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.10.27 21:50:23 -03:00



PROYECTO DE PROSPECTO

VALCOTE 125, 250 y 500 mg

DIVALPROATO DE SODIO

Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta - Industria Argentina

COMPOSICIÓN

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

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

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Anticonvulsivante.

INDICACIONES

Epilepsia

Valcote está indicado como monoterapia y terapia complementaria en el tratamiento de pacientes con convulsiones parciales complejas que ocurren de forma aislada o en asociación con otros tipos de convulsiones. Valcote también está indicado para uso como terapia única y complementario en el tratamiento de crisis de ausencia simples y complejas, y como terapia complementaria en pacientes con múltiples tipos de crisis que incluyen crisis de ausencia.

La ausencia simple se define como una opacidad muy breve del sensorio o pérdida de la conciencia acompañada de ciertas descargas epilépticas generalizadas sin otros signos clínicos detectables. Ausencia compleja es el término utilizado cuando también están presentes otros signos.

Manía

Valcote es un valproato y está indicado para el tratamiento de los episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar. Un episodio maníaco es un período definido de estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable. Los síntomas típicos de la manía incluyen presión al hablar, hiperactividad motora, menor necesidad de dormir, fuga de ideas, grandiosidad, falta de juicio, agresividad y posible hostilidad.

La eficacia de Valcote se estableció en ensayos de 3 semanas con pacientes que cumplían con los criterios del DSM-III-R para el trastorno bipolar que fueron hospitalizados por manía aguda.

La seguridad y eficacia de Valcote para el uso a largo plazo en la manía, es decir, más de 3 semanas, no se ha demostrado en ensayos clínicos controlados. Por lo tanto, los proveedores de atención médica que opten por usar Valcote durante períodos prolongados deben reevaluar continuamente la utilidad a largo plazo del medicamento para el paciente individual.

Migraña

Valcote está indicado para la profilaxis de las migrañas en adultos.

Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989

B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As., Argentina

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366





Las tabletas de Valcote se administran por vía oral. La dosis inicial recomendada es de 250 mg dos veces al día. Algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis de hasta 1,000 mg/día. En los ensayos clínicos, no hubo evidencia de que las dosis más altas condujeran a una mayor eficacia.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de Acción y Farmacodinamia:

El divalproato de sodio se disocia al ion valproato en el tracto gastrointestinal. No se han establecido los mecanismos por los cuales el valproato ejerce sus efectos terapéuticos. Se ha sugerido que su actividad en la epilepsia está relacionada con el aumento de las concentraciones cerebrales de ácido gamma-aminobutírico (GABA).

La relación entre la concentración plasmática y la respuesta clínica no está bien documentada. Un factor que contribuye es la unión a proteínas no lineal y dependiente de la concentración del valproato que afecta la eliminación del fármaco. Por lo tanto, el seguimiento del valproato sérico total no puede proporcionar un índice fiable de las especies de valproato bioactivo.

Por ejemplo, debido a que la unión del valproato a las proteínas plasmáticas depende de la concentración, la fracción libre aumenta desde aproximadamente un 10 % con 40 mcg/ml hasta un 18.5 % con 130 mcg/ml. Fracciones libres más altas de lo esperado ocurren en ancianos, en pacientes hiperlipidémicos y en pacientes con enfermedades hepáticas y renales.

Epilepsia

El rango terapéutico en la epilepsia se considera comúnmente de 50 a 100 mcg/mL de valproato total, aunque algunos pacientes pueden controlarse con concentraciones plasmáticas más bajas o más altas.

Manía

En ensayos clínicos controlados con placebo de manía aguda, los pacientes recibieron dosis de respuesta clínica con concentraciones plasmáticas mínimas entre 50 y 125 mcg/mL.

Farmacocinética

Absorción/Biodisponibilidad

Las dosis orales equivalentes de los productos Valcote (divalproato de sodio) y las cápsulas de ácido valproico (Valcote) liberan cantidades equivalentes de iones de valproato sistémicamente. Aunque la tasa de absorción de iones de valproato puede variar con la formulación administrada (líquida, sólida o rociada), las condiciones de uso (p. ej., en ayunas o posprandial) y el método de administración (p. ej., si el contenido de la cápsula se rocía sobre los alimentos o la cápsula se toma intacta), estas diferencias deberían tener una importancia clínica menor en las condiciones de estado estacionario logradas en el uso crónico en el tratamiento de la epilepsia.

Sin embargo, es posible que las diferencias entre los diversos productos de valproato en $T_{máx}$ y $C_{máx}$ puedan ser importantes al inicio del tratamiento. Por ejemplo, en estudios de dosis única, el efecto de la alimentación tuvo una mayor influencia en la tasa de absorción de la tableta (aumento de $T_{máx}$ de 4 a 8 horas) que en la absorción de las cápsulas para espolvorear (aumento de $T_{máx}$ de 3.3 a 4.8 horas).

Mientras que la tasa de absorción del G.I. y la fluctuación en las concentraciones plasmáticas de valproato varían con el régimen de dosificación y la formulación, es poco probable que se vea afectada la eficacia del valproato como anticonvulsivo en el uso crónico. La experiencia en el empleo de regímenes de dosificación de una vez al día a cuatro veces al día, así como estudios en modelos de epilepsia de primates que implican infusión a velocidad constante, indican que la biodisponibilidad sistémica diaria total (grado de absorción) es el principal determinante del control de las convulsiones. y que las diferencias en las proporciones de las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas entre las formulaciones de valproato no tienen consecuencias desde un punto de vista clínico práctico. Se desconoce si la tasa de absorción influye o no en la eficacia del valproato como agente antimaniaco o antimigrañoso.

$T_{máx}C_{máx}T_{máx}T_{máx}$

Distribución

Enlace proteico

La unión del valproato a las proteínas plasmáticas depende de la concentración y la fracción libre aumenta desde

Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989

B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As., Argentina Página 10 de 43

Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com





aproximadamente el 10 % con 40 mcg/ml hasta el 18.5 % con 130 mcg/ml. La unión a proteínas del valproato se reduce en los ancianos, en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas, en pacientes con insuficiencia renal y en presencia de otros fármacos (p. ej., aspirina). Por el contrario, el valproato puede desplazar a ciertos fármacos ligados a proteínas (p. ej., fenitoína, carbamazepina, warfarina y tolbutamida) (Ver interacciones medicamentosas).

Distribución en el sistema nervioso Central (SNC)

Las concentraciones de valproato en el líquido cefalorraquídeo (LCR) se aproximan a las concentraciones libres en plasma (alrededor del 10 % de la concentración total).

Metabolismo

El valproato se metaboliza casi por completo en el hígado. En pacientes adultos en monoterapia, el 30-50% de la dosis administrada aparece en la orina como un conjugado de glucurónido. La β -oxidación mitocondrial es la otra vía metabólica importante y normalmente representa más del 40% de la dosis. Por lo general, menos del 15-20% de la dosis se elimina por otros mecanismos oxidativos. Menos del 3% de una dosis administrada se excreta sin cambios en la orina.

La relación entre la dosis y la concentración total de valproato no es lineal; la concentración no aumenta proporcionalmente con la dosis, sino que aumenta en menor medida debido a la unión a proteínas plasmáticas saturables. La cinética del fármaco libre es lineal.

Eliminación

El aclaramiento plasmático medio y el volumen de distribución del valproato total son 0.56 l/h/1.73 m² y 11 l/1.73 m², respectivamente. El aclaramiento plasmático medio y el volumen de distribución del valproato libre son 4.6 l/h/1.73 m² y 92 l/1.73 m². La vida media terminal media para la monoterapia con valproato osciló entre 9 y 16 horas después de regímenes de dosificación oral de 250 a 1,000 mg.

Las estimaciones citadas se aplican principalmente a pacientes que no toman medicamentos que afectan los sistemas de enzimas metabolizadoras hepáticas. Por ejemplo, los pacientes que toman medicamentos antiepilépticos inductores de enzimas (carbamazepina, fenitoína y fenobarbital) eliminarán el valproato más rápidamente. Debido a estos cambios en la depuración de valproato, se debe intensificar el control de las concentraciones de antiepilépticos siempre que se introduzcan o suspendan los antiepilépticos concomitantes.

Poblaciones Especiales

Efecto de la edad Neonatos

Los niños dentro de los dos primeros meses de vida tienen una capacidad marcadamente menor para eliminar el valproato en comparación con los niños mayores y los adultos. Esto es el resultado de una depuración reducida (quizás debido al retraso en el desarrollo de la glucuronosiltransferasa y otros sistemas enzimáticos involucrados en la eliminación del valproato), así como al aumento del volumen de distribución (en parte debido a la disminución de la unión a proteínas plasmáticas). Por ejemplo, en un estudio, la vida media en niños menores de 10 días varió de 10 a 67 horas en comparación con un rango de 7 a 13 horas en niños mayores de 2 meses.

Niños

Los pacientes pediátricos (es decir, entre 3 meses y 10 años) tienen un 50 % más de depuración expresada en peso (es decir, ml/min/kg) que los adultos. A partir de los 10 años, los niños tienen parámetros farmacocinéticos que se aproximan a los de los adultos.

Anciano

Se ha demostrado que la capacidad de los pacientes de edad avanzada (rango de edad: 68 a 89 años) para eliminar el valproato se reduce en comparación con los adultos más jóvenes (rango de edad: 22 a 26 años). El aclaramiento intrínseco se reduce en un 39%; la fracción libre se incrementa en un 44%. En consecuencia, la dosis inicial debe reducirse en los ancianos.

Efecto del sexo

No hay diferencias en el aclaramiento no consolidado ajustado del área de superficie corporal entre hombres y mujeres (4.8±0.17 y 4.7±0.07 L/hr por 1.73 m², respectivamente).

Efecto de la raza

No se han estudiado los efectos de la raza sobre la cinética del valproato.

Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

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

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366





Efecto de la enfermedad

Enfermedad del Hígado

La enfermedad hepática afecta la capacidad de eliminar el valproato. En un estudio, el aclaramiento de valproato libre disminuyó en un 50 % en 7 pacientes con cirrosis y en un 16 % en 4 pacientes con hepatitis aguda, en comparación con 6 sujetos sanos. En ese estudio, la vida media del valproato aumentó de 12 a 18 horas. La enfermedad hepática también se asocia con concentraciones reducidas de albúmina y fracciones libres más grandes (aumento de 2 a 2.6 veces) de valproato. En consecuencia, el control de las concentraciones totales puede ser engañoso, ya que las concentraciones libres pueden estar sustancialmente elevadas en pacientes con enfermedad hepática, mientras que las concentraciones totales pueden parecer normales.

Enfermedad Renal

Se ha notificado una ligera reducción (27 %) en el aclaramiento libre de valproato en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <10 ml/minuto); sin embargo, la hemodiálisis típicamente reduce las concentraciones de valproato en aproximadamente un 20%. Por lo tanto, no parece ser necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. La unión a proteínas en estos pacientes se reduce sustancialmente; por lo tanto, monitorear las concentraciones totales puede ser engañoso.

Datos preclínicos de seguridad

Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad

Carcinogénesis

El valproato se administró por vía oral a ratas y ratones en dosis de 80 y 170 mg/kg/día (menos de la dosis máxima recomendada en humanos en mg/m²) durante dos años. Los hallazgos principales fueron un aumento en la incidencia de fibrosarcomas subcutáneos en ratas macho que recibieron dosis altas de valproato y una tendencia relacionada con la dosis de adenomas pulmonares benignos en ratones macho que recibieron valproato.

Mutagénesis

El valproato no fue mutagénico en un ensayo bacteriano *in vitro* (prueba de Ames), no produjo efectos letales dominantes en ratones y no aumentó la frecuencia de aberraciones cromosómicas en un estudio citogenético *in vivo* en ratas. Se han informado frecuencias aumentadas de intercambio de cromátidas hermanas (SCE) en un estudio de niños epilépticos que toman valproato; esta asociación no se observó en otro estudio realizado en adultos.

Deterioro de la Fertilidad

En estudios de toxicidad crónica en ratas y perros jóvenes y adultos, la administración de valproato resultó en atrofia testicular y reducción de la espermatogénesis en dosis orales de 400 mg/kg/día o mayores en ratas (aproximadamente igual o mayor que la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD)) en mg/m²) y 150 mg/kg/día o más en perros (aproximadamente igual o mayor que la MRHD en mg/m²). Los estudios de fertilidad en ratas no han mostrado ningún efecto sobre la fertilidad con dosis orales de valproato de hasta 350 mg/kg/día (aproximadamente igual a la MRHD en base a mg/m²) durante 60 días.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Manía

La eficacia de Valcote para el tratamiento de la manía aguda se demostró en dos estudios de grupos paralelos controlados con placebo de 3 semanas de duración.

Estudio 1: el primer estudio inscribió a pacientes adultos que cumplían con los criterios del DSM-III-R para el trastorno bipolar y que fueron hospitalizados por manía aguda. Además, tenían antecedentes de no responder o no tolerar el tratamiento previo con carbonato de litio. Valcote se inició con una dosis de 250 mg tres veces al día y se ajustó para lograr concentraciones de valproato sérico en un rango de 50 a 100 mcg/mL en el día 7. Las dosis medias de Valcote para quienes completaron este estudio fueron 1118, 1525 y 2402 mg/día al día siguiente. Días 7, 14 y 21, respectivamente. Los pacientes fueron evaluados en la Escala de calificación de manía joven (YMRS; la puntuación varía de 0 a 60), una Escala de calificación psiquiátrica breve aumentada (BPRS-A) y la Escala de evaluación global (GAS). Las puntuaciones iniciales y el cambio desde el inicio en el análisis del

Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

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

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366





criterio de valoración de la semana 3 (última observación transferida) fueron los siguientes:

Tabla 1. Estudio 1

Puntaje Total de YMRS			
Grupo	Linea base 1	BL to Wk 32	Diferencia 3
Placebo	28.8	+ 0.2	
Valcote	28.5	- 9.5	9.7
BPRS-A Total Score			
Grupo	Linea base 1	BL to Wk 32	Diferencia 3
Placebo	76.2	+ 1.8	
Valcote	76.4	-17.0	18.8
GAS Score			
Grupo	Linea base 1	BL to Wk 32	Diferencia 3
Placebo	31.8	0.0	
Valcote	30.3	+ 18.1	18.1
¹ Puntuación media en la Línea de base			
² Cambio de línea base a Semana 3 (LOCF)			
³ Diferencia en el cambio desde la base de Línea hasta el criterio de valoración de la semana 3 (LOCF) entre Valcote y placebo			

Valcote fue estadísticamente significativamente superior al placebo en las tres medidas de resultado.

Estudio 2: El segundo estudio inscribió a pacientes adultos que cumplieron con los Criterios de diagnóstico de investigación para el trastorno maníaco y que fueron hospitalizados por manía aguda. Valcote se inició con una dosis de 250 mg tres veces al día y se ajustó dentro de un rango de dosis de 750 a 2500 mg/día para lograr concentraciones séricas de valproato en un rango de 40 a 150 mcg/mL. Las dosis medias de Valcote para quienes completaron este estudio fueron 1,116, 1,683 y 2,006 mg/día en los días 7, 14 y 21, respectivamente. El estudio 2 también incluyó un Grupo de litio para el cual las dosis de litio para los que completaron fueron 1,312, 1,869 y 1,984 mg/día en los días 7, 14 y 21, respectivamente. Los pacientes fueron evaluados en la escala de calificación maníaca (MRS; la puntuación varía de 11 a 63), y las medidas de resultado primarias fueron la puntuación total de la MRS y las puntuaciones para dos subescalas de la MRS, es decir, la escala del síndrome maníaco (MSS) y la Escala de Comportamiento e Ideación (BIS). Las puntuaciones base de Línea y el cambio de la base Línea en el análisis del criterio de valoración de la semana 3 (traslado de la última observación) fueron los siguientes:

Tabla 2. Estudio 2

Puntaje Total de MRS			
Grupo	Linea base 1	BL al día 212	Diferencia 3
Placebo	38.9	- 4.4	
Litio	37.9	-10.5	6.1
Valcote	38.1	- 9.5	5.1
MSS Total Score			
Grupo	Linea base 1	BL al día 212	Diferencia 3
Placebo	18.9	- 2.5	
Litio	18.5	- 6.2	3.7
Valcote	18.9	- 6.0	3.5
BIS Total Score			
Grupo	Linea base 1	BL al día 212	Diferencia 3
Placebo	16.4	- 1.4	
Litio	16.0	- 3.8	2.4

Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

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

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

Página 13 de 43 Fax: 54 11 4229 4366



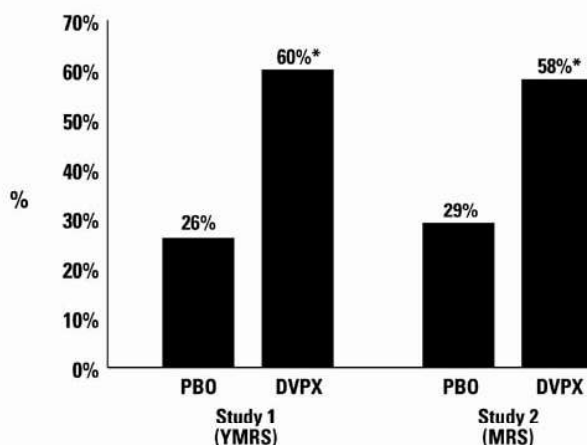


Divalproato de sodio	15.7	- 3.2	1.8
¹ Puntuación media en la Línea de base			
² Cambio de línea base a día 21 (LOCF)			
³ Diferencia en el cambio desde la línea base hasta el punto final del día 21 (LOCF) entre Divalproato de sodio y placebo y litio y placebo			

Valcote fue estadísticamente significativamente superior al placebo en las tres medidas de resultado. Un análisis exploratorio de los efectos de la edad y el género en el resultado no sugirió ninguna respuesta diferencial en función de la edad o el género.

En la Figura se muestra una comparación del porcentaje de pacientes que muestran una reducción $\geq 30\%$ en la puntuación de los síntomas de la base Línea en cada tratamiento de grupo, separados por estudio 1.

Figura 1



* $p < 0.05$

PBO = placebo, DVPX = Valcote

Epilepsia

La eficacia del valproato para reducir la incidencia de convulsiones parciales complejas (CPS) que ocurren de forma aislada o en asociación con otros tipos de convulsiones se estableció en dos ensayos controlados.

En un estudio multicéntrico controlado con placebo que empleó un diseño complementario (terapia complementaria), 144 pacientes que continuaron sufriendo ocho o más CPS por 8 semanas durante un período de 8 semanas de la monoterapia con dosis de carbamazepina o fenitoína suficientes para asegurar concentraciones plasmáticas dentro del "rango terapéutico" se aleatorizaron para recibir, además de su fármaco antiepiléptico (AED) original, Valcote o placebo. Los pacientes aleatorizados debían ser seguidos durante un total de 16 semanas. La siguiente tabla presenta los hallazgos.

Tabla 2. Estudio de Terapia Complementaria Incidencia Mediana de CPS por 8 semanas

Tratamiento adicional	Número de pacientes	Línea base Incidencia	Incidencia experimental
Valcote	75	16.0	8.9*
Placebo	69	14.5	11.5

* Reducción de la base Línea estadísticamente significativamente mayor para el valproato que para el placebo al nivel de $p \leq 0.05$.

La Figura 2 presenta la proporción de pacientes (eje X) cuyo porcentaje de reducción desde la Línea base en las tasas de crisis parciales complejas fue al menos tan grande como el indicado en el eje Y en el estudio de terapia adyuvante. Un porcentaje de reducción positivo indica una mejora (es decir, una disminución en la frecuencia de las convulsiones), mientras que un porcentaje de reducción negativo indica un empeoramiento. Así, en una

Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

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

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

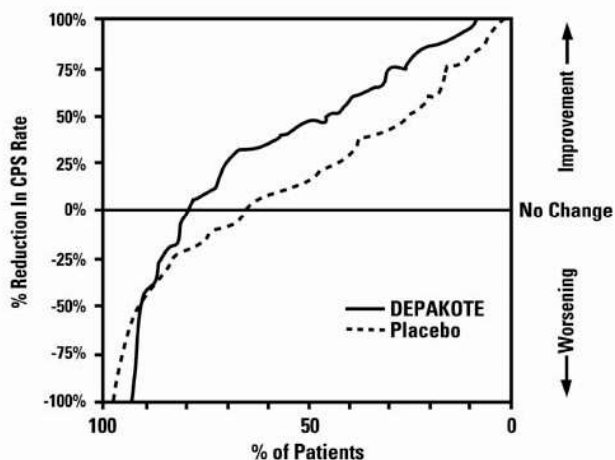
Fax: 54 11 4229 4366





visualización de este tipo, la curva de un tratamiento eficaz se desplaza a la izquierda de la curva de placebo. Esta figura muestra que la proporción de pacientes que lograron un nivel particular de mejoría fue consistentemente más alta para el valproato que para el placebo. Por ejemplo, el 45 % de los pacientes tratados con valproato tuvieron una reducción de $\geq 50\%$ en la tasa de convulsiones parciales complejas en comparación con el 23 % de los pacientes tratados con placebo.

Figura 2



El segundo estudio evaluó la capacidad del valproato para reducir la incidencia de CPS cuando se administra como único AED. El estudio comparó la incidencia de CPS entre pacientes asignados al azar a un brazo de tratamiento de dosis alta o baja. Los pacientes calificaron para ingresar a la fase de comparación aleatoria de este estudio solo si 1) continuaron experimentando 2 o más CPS por 4 semanas durante un período de monoterapia de 8 a 12 semanas con dosis adecuadas de un AED (es decir, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o primidona) y 2) hicieron una transición exitosa durante un intervalo de dos semanas a valproato. A los pacientes que ingresaron en la fase aleatoria se les llevó a su dosis objetivo asignada, se les redujo gradualmente su AED concomitante y se les dio seguimiento durante un intervalo de hasta 22 semanas. Sin embargo, menos del 50% de los pacientes aleatorizados completaron el estudio. En los pacientes convertidos a la monoterapia con Valcote, las concentraciones medias de valproato total durante la monoterapia fueron de 71 y 123 mcg/mL en los grupos de dosis baja y alta respectivamente.

La siguiente tabla presenta los resultados de todos los pacientes aleatorizados que tuvieron al menos una evaluación posterior a la aleatorización.

Tabla 3. Estudio de Monoterapia Incidencia Mediana de CPS por 8 semanas

Tratamiento	Número de pacientes	de	Linea base Incidencia	Incidencia de fase aleatoria
Alta dosis de Valcote	131		13.2	10.7*
Baja dosis de Valcote	134		14.2	13.8

* Reducción de la base Linea estadísticamente significativamente mayor para la dosis alta que para la dosis baja al nivel de $p \leq 0.05$.

La Figura 3 presenta la proporción de pacientes (eje X) cuyo porcentaje de reducción desde la Linea base en las tasas de crisis parciales complejas fue al menos tan grande como el indicado en el eje Y en el estudio de monoterapia. Un porcentaje de reducción positivo indica una mejora (es decir, una disminución en la frecuencia de las convulsiones), mientras que un porcentaje de reducción negativo indica un empeoramiento. Así, en una visualización de este tipo, la curva de un tratamiento más eficaz se desplaza a la izquierda de la curva de un tratamiento menos eficaz. Esta figura muestra que la proporción de pacientes que lograron cualquier nivel

Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

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

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366

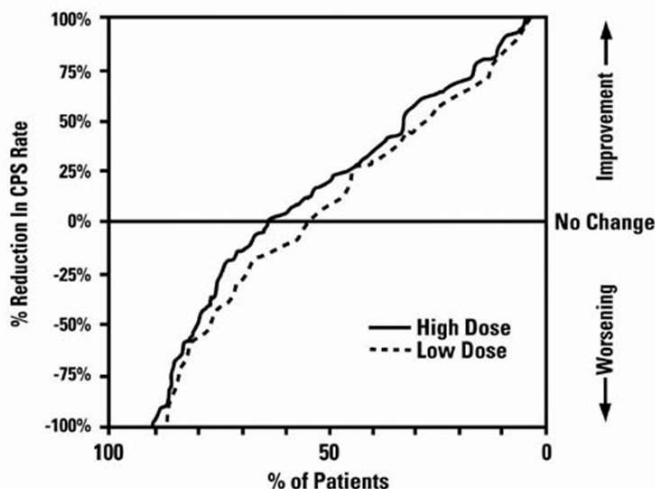




particular de reducción fue consistentemente más alta para las dosis altas de valproato que para las dosis bajas de valproato.

Por ejemplo, al cambiar de la monoterapia con carbamazepina, fenitoína, fenobarbital o primidona a la monoterapia con dosis altas de valproato, el 63 % de los pacientes no experimentaron cambios o una reducción en las tasas de convulsiones parciales complejas en comparación con el 54 % de los pacientes que recibieron dosis bajas de valproato.

Figura 3



Migraña

Los resultados de dos ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo establecieron la eficacia de Valcote en el tratamiento profiláctico de la migraña.

Ambos estudios emplearon diseños esencialmente idénticos y reclutaron pacientes con antecedentes de migraña con o sin aura (de al menos 6 meses de duración) que experimentaron al menos 2 migrañas al mes durante los 3 meses anteriores a la inscripción. Se excluyeron los pacientes con cefalea en brotes. Las mujeres en edad fértil se excluyeron por completo de un estudio, pero se permitieron en el otro si se consideraba que practicaban un método anticonceptivo eficaz.

En cada estudio simple ciego - placebo, después de un período línea de base de 4 semanas, los pacientes fueron aleatorizados, en condiciones de doble ciego, a Valcote o placebo durante una fase de tratamiento de 12 semanas, compuesta por un período de titulación de la dosis de 4 semanas seguido de un período de 8 -período de mantenimiento de la semana. El resultado del tratamiento se evaluó sobre la base de las tasas de migraña de 4 semanas durante la fase de tratamiento.

En el primer estudio, un total de 107 pacientes (24 M, 83 F), con edades comprendidas entre 26 y 73 años, se aleatorizaron 2:1, Valcote a placebo. Noventa pacientes completaron el período de mantenimiento de 8 semanas. La titulación de la dosis del fármaco, utilizando comprimidos de 250 mg, se individualizó a discreción del investigador. Los ajustes se guiaron por los niveles mínimos de valproato sérico reales/falsos para mantener el estudio ciego. En pacientes con Valcote, las dosis oscilaron entre 500 y 2,500 mg al día. Las dosis superiores a 500 mg se administraron en tres dosis divididas (TID). La dosis media durante la fase de tratamiento fue 1,087 mg/día resultando en un nivel mínimo total de valproato de 72.5 mcg/mL, con un rango de 31 a 133 mcg/mL.

La tasa media de migrañas a las 4 semanas durante la fase de tratamiento fue de 5,7 en el grupo de placebo en comparación con 3,5 en el grupo de Valcote (ver Figura 4). Estas tasas fueron significativamente diferentes.

En el segundo estudio, un total de 176 pacientes (19 hombres y 157 mujeres), con edades comprendidas entre los 17 y los 76 años, se asignaron al azar por igual a uno de los tres grupos de dosis de Valcote (500, 1000 o 1500 mg/día) o placebo. Los tratamientos se administraron en dos dosis divididas (BID). Ciento treinta y siete pacientes completaron el período de mantenimiento de 8 semanas. La eficacia se determinaría mediante una

Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

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

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

Página 16 de 43 Fax: 54 11 4229 4366

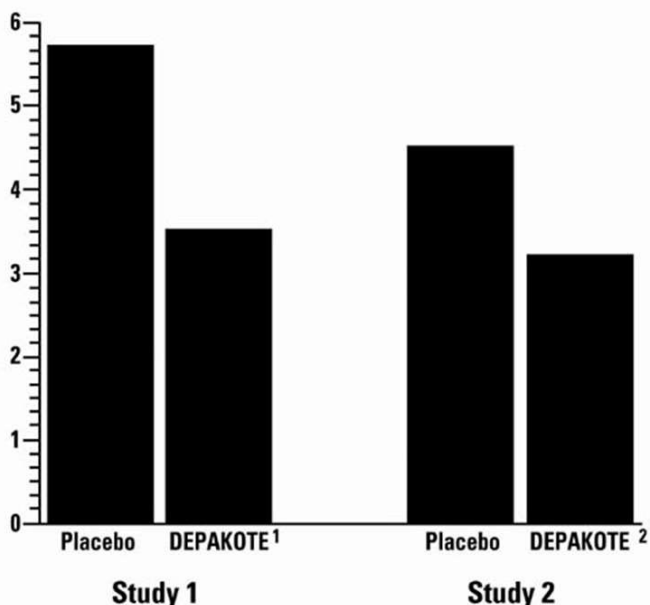




comparación de la tasa de migrañas de 4 semanas en el grupo combinado de 1,000/1,500 mg/día y el grupo de placebo.

La dosis inicial fue de 250 mg diarios. Se adelantó la pauta en 250 mg cada 4 días (8 días para 500 mg/día de Crupo), hasta alcanzar la dosis aleatorizada. Los niveles mínimos medios de valproato total durante la fase de tratamiento fueron 39.6, 62.5 y 72.5 mcg/ml en el grupo de Valcote 500, 1,000 y 1,500 mg/día, respectivamente. Las tasas medias de migraña a las 4 semanas durante la fase de tratamiento, ajustadas para las tasas base de Diferencias in Linea, fueron de 4.5 en el grupo de placebo, en comparación con 3.3, 3.0 y 3.3 en los grupos de Valcote 500, 1,000 y 1,500 mg/día., respectivamente, según los resultados de intención de tratar (ver Figura 4). Las tasas de migraña en el grupo combinado de Valcote 1000/1500 mg fueron significativamente más bajas que en el grupo placebo.

Figura 4. Tasas medias de migraña a las 4 semanas



1 La dosis media de Valcote fue de 1,087 mg/día.

2 La dosis de Valcote fue de 500 o 1,000 mg/día.

REFERENCIAS

1. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Exposición al fármaco antiepiléptico fetal y resultados cognitivos a los 6 años (estudio NEAD): un estudio observacional prospectivo. *Neurología Lancet* 2013; 12 (3):244-252.

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Los comprimidos de Valcote están destinados a la administración oral. Las tabletas de Valcote deben tragarse enteras y no deben triturarse ni masticarse.

Se debe informar a los pacientes que tomen Valcote todos los días según lo prescrito. Si se olvida una dosis, debe tomarse lo antes posible, a menos que sea casi la hora de la siguiente dosis. Si se omite una dosis, el paciente no debe duplicar la siguiente dosis

Manía

Los comprimidos de Valcote se administran por vía oral. La dosis inicial recomendada es de 750 mg al día en dosis divididas. La dosis debe aumentarse lo más rápido posible para lograr la dosis terapéutica más baja que produzca el efecto clínico deseado o el rango deseado de concentraciones plasmáticas. En ensayos clínicos de manía aguda controlados con placebo, los pacientes recibieron una respuesta clínica con una concentración plasmática mínima de entre 50 y 125 mcg/mL. Las concentraciones máximas se alcanzaron generalmente dentro de los 14 días. La dosis máxima recomendada es de 60 mg/kg/día.

Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

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

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366





No existe evidencia disponible de ensayos controlados para guiar a un médico en el manejo a largo plazo de un paciente que mejora durante el tratamiento con Valcote de un episodio maniaco agudo. Si bien en general se acepta que el tratamiento farmacológico más allá de una respuesta aguda en la manía es deseable, tanto para el mantenimiento de la respuesta inicial como para la prevención de nuevos episodios maniacos, no hay datos que respalden los beneficios de Valcote en dicho tratamiento a más largo plazo.

Aunque no hay datos de eficacia que aborden específicamente el tratamiento antimaniaco a largo plazo con Valcote, la seguridad de Valcote en el uso a largo plazo está respaldada por datos de revisiones de registros que involucran a aproximadamente 360 pacientes tratados con Valcote durante más de 3 meses.

Epilepsia

Las tabletas de Valcote se administran por vía oral. Valcote está indicado como monoterapia y terapia complementaria en crisis parciales complejas en adultos y pacientes pediátricos hasta los 10 años de edad, y en crisis de ausencia simples y complejas. A medida que la dosis de Valcote aumenta, las concentraciones de clonazepam, diazepam, etosuximida, lamotrigina, tolbutamida, fenobarbital, carbamazepina y/o fenitoína pueden verse afectadas.

Convulsiones Parciales Complejas

Para adultos y niños a partir 10 años. Monoterapia (Terapia inicial)

Valcote no se ha estudiado sistemáticamente como de terapia inicial. Los pacientes deben iniciar la terapia con 10 a 15 mg/kg/día. La dosis debe aumentarse de 5 a 10 mg/kg/semana para lograr una respuesta clínica óptima. Normalmente, la respuesta clínica óptima se logra con dosis diarias inferiores a 60 mg/kg/día. Si no se ha logrado una respuesta clínica satisfactoria, se deben medir los niveles plasmáticos para determinar si están o no en el rango terapéutico generalmente aceptado (50 a 100 mcg/mL). No se puede hacer ninguna recomendación con respecto a la seguridad del uso de valproato en dosis superiores a 60 mg/kg/día.

La probabilidad de trombocitopenia aumenta significativamente con concentraciones plasmáticas mínimas totales de valproato superiores a 110 mcg/ml en mujeres y 135 mcg/ml en hombres. El beneficio de un mejor control de las convulsiones con dosis más altas debe sopesarse frente a la posibilidad de una mayor incidencia de reacciones adversas.

Conversión a Monoterapia

Los pacientes deben iniciar la terapia con 10 a 15 mg/kg/día. La dosis debe aumentarse de 5 a 10 mg/kg/semana para lograr una respuesta clínica óptima. Normalmente, la respuesta clínica óptima se logra con dosis diarias inferiores a 60 mg/kg/día. Si no se ha logrado una respuesta clínica satisfactoria, se deben medir los niveles plasmáticos para determinar si están o no en el rango terapéutico generalmente aceptado (50-100 mcg/mL). No se puede hacer ninguna recomendación con respecto a la seguridad del uso de valproato en dosis superiores a 60 mg/kg/día. La dosis concomitante del fármaco antiepiléptico (AED) normalmente se puede reducir en aproximadamente un 25 % cada 2 semanas. Esta reducción puede iniciarse al inicio de la terapia con Valcote, o retrasarse de 1 a 2 semanas si existe la preocupación de que es probable que ocurran convulsiones con una reducción. La velocidad y la duración de la retirada del AED concomitante pueden ser muy variables, y los pacientes deben ser monitoreados de cerca durante este período para detectar una mayor frecuencia de convulsiones.

Terapia complementaria

Se puede agregar Valcote al régimen del paciente en una dosis de 10 a 15 mg/kg/día. La dosis puede aumentarse de 5 a 10 mg/kg/semana para lograr una respuesta clínica óptima. Normalmente, la respuesta clínica óptima se logra con dosis diarias inferiores a 60 mg/kg/día. Si no se ha logrado una respuesta clínica satisfactoria, se deben medir los niveles plasmáticos para determinar si están o no en el rango terapéutico generalmente aceptado (50 a 100 mcg/mL). Sin recomendación con respecto a la seguridad del uso de valproato en dosis superiores a 60 mg/kg/día. Si la dosis diaria total supera los 250 mg, debe administrarse en dosis divididas.

En un estudio de terapia complementaria para convulsiones parciales complejas en el que los pacientes recibían carbamazepina o fenitoína además de valproato, no fue necesario ajustar la dosis de carbamazepina o fenitoína. Sin embargo, dado que el valproato puede interactuar con estos u otros AED administrados simultáneamente, así como con otros fármacos, se recomiendan determinaciones periódicas de la concentración plasmática de los



AED concomitantes durante el curso inicial de la terapia.

Crisis de Ausencias Simples y Complejas

La dosis inicial recomendada es de 15 mg/kg/día, aumentando en intervalos de una semana de 5 a 10 mg/kg/día hasta que se controlen las convulsiones o los efectos secundarios impidan aumentos adicionales. La dosis máxima recomendada es de 60 mg/kg/día. Si la dosis diaria total supera los 250 mg, debe administrarse en dosis divididas.

No se ha establecido una buena correlación entre la dosis diaria, las concentraciones séricas y el efecto terapéutico. Sin embargo, se considera que las concentraciones séricas de valproato terapéutico para la mayoría de los pacientes con crisis

Migraña

Valcote está indicado para la profilaxis de las migrañas en adultos.

Las tabletas de Valcote se administran por vía oral. La dosis inicial recomendada es de 250 mg dos veces al día. Algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis de hasta 1,000 mg/día. En los ensayos clínicos, no hubo evidencia de que las dosis más altas condujeran a una mayor eficacia.

Consejos generales de dosificación

Dosificación en Pacientes de Edad Avanzada

Debido a una disminución en el aclaramiento libre de valproato y posiblemente a una mayor sensibilidad a la somnolencia en los ancianos, la dosis inicial debe reducirse en estos pacientes. La dosis debe aumentarse más lentamente y con un control regular de la ingesta de líquidos y nutrientes, deshidratación, somnolencia y otras reacciones adversas. Se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción del valproato en pacientes con disminución de la ingesta de alimentos o líquidos y en pacientes con somnolencia excesiva. La dosis terapéutica final debe alcanzarse sobre la base de tolerabilidad y respuesta clínica

Reacciones Adversas Relacionadas con la Dosis

La frecuencia de los efectos adversos (en particular, enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. La probabilidad de trombocitopenia parece aumentar significativamente con concentraciones de valproato total de ≥ 110 mcg/mL (mujeres) o ≥ 135 mcg/mL (hombres). El beneficio de un efecto terapéutico mejorado con dosis más altas debe sopesarse frente a la posibilidad de una mayor incidencia de reacciones adversas.

Irritación G.I.

Los pacientes que experimentan irritación G.I. puede mejorar con la administración del fármaco con alimentos o aumentando lentamente la dosis desde un nivel bajo inicial.

Dosificación en pacientes que toman rufinamida

Los pacientes estabilizados con rufinamida antes de que se les prescriba valproato deben comenzar la terapia con valproato en una dosis baja y ajustar a una dosis clínicamente efectiva.

CONTRAINDICACIONES

Valcote no debe administrarse a pacientes con enfermedad hepática o disfunción hepática significativa

Valcote está contraindicado en pacientes que se sabe que tienen trastornos mitocondriales causados por mutaciones en la ADN polimerasa mitocondrial y (POLG; p. ej., síndrome de Alpers-Huttenlocher) y niños menores de dos años que se sospecha que tienen un trastorno relacionado con POLG.

Valcote está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco.

Valcote está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea.

Para su uso en la profilaxis de las migrañas: Valcote está contraindicado en mujeres embarazadas y en mujeres en edad fértil que no estén usando métodos anticonceptivos efectivos.

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES

Hepatotoxicidad

Información General sobre Hepatotoxicidad

Se ha producido insuficiencia hepática con resultado de muerte en pacientes que reciben valproato. Estos

Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989

B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As., Argentina Página 19 de 43 Fax: 54 11 4229 4366

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245





incidentes generalmente han ocurrido durante los primeros seis meses de tratamiento. La hepatotoxicidad grave o fatal puede estar precedida por síntomas inespecíficos como malestar general, debilidad, letargo, edema facial, anorexia y vómitos. En pacientes con epilepsia, también puede ocurrir una pérdida del control de las convulsiones.

Los pacientes deben ser monitoreados de cerca por la aparición de estos síntomas. Se deben realizar análisis hepáticos en suero antes de la terapia y posteriormente a intervalos frecuentes, especialmente durante los primeros seis meses de la terapia con valproato. Sin embargo, los proveedores de atención médica no deben confiar totalmente en la bioquímica del suero, ya que estas pruebas pueden no ser anormales en todos los casos, pero también deben considerar los resultados de un examen físico y un historial médico provisionales cuidadosos.

Se debe tener precaución al administrar productos con valproato a pacientes con antecedentes de enfermedad hepática. Los pacientes que toman múltiples anticonvulsivos, los niños, los que tienen trastornos metabólicos congénitos, los que tienen trastornos convulsivos graves acompañados de retraso mental y los que tienen una enfermedad cerebral orgánica pueden correr un riesgo particular. Consulte a continuación, "Pacientes con enfermedad mitocondrial conocida o sospechada".

La experiencia ha indicado que los niños menores de dos años tienen un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones antes mencionadas. Cuando se utilice Valcote en este grupo de pacientes, se debe utilizar con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse frente a los riesgos. En grupos de pacientes progresivamente mayores, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente.

Pacientes con Enfermedad Mitocondrial Conocida o Sospechada

Valcote está contraindicado en pacientes que se sabe que tienen trastornos mitocondriales causados por mutaciones POLG y en niños menores de dos años con sospecha clínica de tener un trastorno mitocondrial [ver Contraindicaciones. Se ha informado insuficiencia hepática aguda inducida por valproato y muertes relacionadas con el hígado en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados por mutaciones en el gen de la ADN polimerasa mitocondrial γ (POLG) (p. síndromes. La mayoría de los casos notificados de insuficiencia hepática en pacientes con estos síndromes se han identificado en niños y adolescentes.

Los trastornos relacionados con POLG deben sospecharse en pacientes con antecedentes familiares o síntomas sugestivos de un trastorno relacionado con POLG, que incluyen, entre otros, encefalopatía inexplicable, epilepsia refractaria (focal, mioclónica), estado epiléptico en la presentación, retrasos en el desarrollo, regresión psicomotora, neuropatía sensitivo-motora axonal, miopatía, ataxia cerebelosa, oftalmoplejía o migraña complicada con aura occipital. Las pruebas de mutación de POLG deben realizarse de acuerdo con la práctica clínica actual para la evaluación diagnóstica de dichos trastornos. Las mutaciones A467T y W748S están presentes en aproximadamente 2/3 de los pacientes con trastornos a En pacientes mayores de dos años con sospecha clínica de enfermedad mitocondrial hereditaria, Valcote solo debe usarse después de que otros anticonvulsivos hayan fallado. Este grupo de pacientes mayores debe ser monitoreado de cerca durante el tratamiento con Valcote para el desarrollo de daño hepático agudo con evaluaciones clínicas regulares y monitoreo de pruebas hepáticas en suero.

El fármaco debe suspenderse inmediatamente en presencia de disfunción hepática significativa, sospechada o aparente. En algunos casos, la disfunción hepática ha progresado a pesar de la suspensión del fármaco.

Defectos de Nacimiento Estructurales

El valproato puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Los datos del registro de embarazo muestran que el uso de valproato materno puede causar defectos del tubo neural y otras anomalías estructurales (p. ej., defectos craneofaciales, malformaciones cardiovasculares, hipospadias, malformaciones de las extremidades). La tasa de malformaciones congénitas entre los bebés nacidos de madres que usan valproato es aproximadamente cuatro veces mayor que la tasa entre los bebés nacidos de madres epilépticas que usan otras monoterapias anticonvulsivas. La evidencia sugiere que la suplementación con ácido fólico antes de la concepción y durante el primer trimestre del embarazo disminuye el riesgo de defectos congénitos del tubo neural en la población general.

Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

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

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366





Disminución del IQ después de la exposición en el útero

El valproato puede causar una disminución de las puntuaciones de IQ después de la exposición en el útero. Los estudios epidemiológicos publicados han indicado que los niños expuestos al valproato en el útero tienen puntuaciones más bajas en las pruebas cognitivas que los niños expuestos en el útero a otro fármaco antiepiléptico o/a ningún fármaco antiepiléptico. El mayor de estos estudios¹ es un estudio de cohorte prospectivo realizado en los Estados Unidos y el Reino Unido que encontró que los niños con exposición prenatal al valproato (n=62) tenían puntajes de CI más bajos a los 6 años (97 [95% CI 94-101]) que los niños con exposición prenatal a los otros tratamientos de monoterapia con fármacos antiepilépticos evaluados: lamotrigina (108 [CI 95% 105-110]), carbamazepina (105 [CI 95% 102-108]) y fenitoína (108 [CI 95% 104-104]). No se sabe cuándo ocurren los efectos cognitivos en los niños expuestos al valproato durante el embarazo. Debido a que las mujeres en este estudio estuvieron expuestas a medicamentos antiepilépticos durante el embarazo, no se pudo evaluar si el riesgo de disminución del coeficiente intelectual estaba relacionado con un período de tiempo particular durante el embarazo.

Aunque todos los estudios disponibles tienen limitaciones metodológicas, el peso de la evidencia respalda la conclusión de que la exposición al valproato en el útero puede causar una disminución del coeficiente intelectual en los niños.

En estudios con animales, las crías con exposición prenatal al valproato tuvieron malformaciones similares a las que se presentan en humanos y demostraron déficits neuroconductuales.

Uso en Mujeres en Edad Fértil

Debido al riesgo para el feto de disminución del coeficiente intelectual, trastornos del neurodesarrollo y malformaciones congénitas importantes (incluidos los defectos del tubo neural), que pueden ocurrir muy temprano en el embarazo, no se debe administrar valproato a una mujer en edad fértil a menos que otros medicamentos hayan fallado, proporcionan un control adecuado de los síntomas o son inaceptables. Esto es especialmente importante cuando se considera el uso de valproato para una condición generalmente no asociada con lesiones permanentes o la muerte, como la profilaxis de las migrañas. Las mujeres deben usar métodos anticonceptivos efectivos mientras usan valproato.

Se debe asesorar regularmente a las mujeres en edad fértil sobre los riesgos y beneficios relativos del uso de valproato durante el embarazo. Esto es especialmente importante para las mujeres que planean un embarazo y para las niñas al comienzo de la pubertad; se deben considerar opciones terapéuticas alternativas para estos pacientes.

Para prevenir convulsiones mayores, el valproato no debe suspenderse abruptamente, ya que esto puede precipitar un estado epiléptico con hipoxia materna y fetal resultante y amenaza para la vida.

La evidencia sugiere que la suplementación con ácido fólico antes de la concepción y durante el primer trimestre del embarazo disminuye el riesgo de defectos congénitos del tubo neural en la población general. No se sabe si el suplemento de ácido fólico reduce el riesgo de defectos del tubo neural o disminución del IQ en los hijos de mujeres que reciben valproato. La suplementación con ácido fólico en la dieta, tanto antes de la concepción como durante el embarazo, debe recomendarse de forma rutinaria para pacientes que usan valproato.

Pancreatitis

Se han notificado casos de pancreatitis potencialmente mortal tanto en niños como en adultos que recibieron valproato. Algunos de los casos se han descrito como hemorrágicos con una rápida progresión desde los síntomas iniciales hasta la muerte. Algunos casos han ocurrido poco después del uso inicial, así como después de varios años de uso. La tasa basada en los casos notificados supera la esperada en la población general y ha habido casos en los que la pancreatitis reapareció después de la reexposición con valproato. En ensayos clínicos, hubo 2 casos de pancreatitis sin etiología alternativa en 2,416 pacientes, lo que representa 1,044 pacientes-año de experiencia. Se debe advertir a los pacientes y tutores que el dolor abdominal, las náuseas, los vómitos y/o la anorexia pueden ser síntomas de pancreatitis que requieren una evaluación médica inmediata. Si se diagnostica pancreatitis, normalmente se debe interrumpir el tratamiento con Valcote. Se debe iniciar un tratamiento alternativo para la afección médica subyacente según esté clínicamente indicado.

Trastornos del ciclo de la urea

Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

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

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366





Valcote está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea (TCU).

Se ha notificado encefalopatía hiperamonémica, a veces mortal, después del inicio de la terapia con valproato en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, un grupo de anomalías genéticas poco frecuentes, en particular la deficiencia de ornitina transcarbamilasa. Antes de iniciar la terapia con Valcote, se debe considerar la evaluación de TCU en los siguientes pacientes: 1) aquellos con antecedentes de encefalopatía o coma inexplicable, encefalopatía asociada con una carga proteica, encefalopatía relacionada con el embarazo o posparto, retraso mental inexplicable o antecedentes de niveles elevados de amoníaco o glutamina en plasma; 2) aquellos con vómitos cíclicos y letargo, irritabilidad extrema episódica, ataxia, BUN bajo o evitación de proteínas; 3) aquellos con antecedentes familiares de TCU o antecedentes familiares de muertes infantiles inexplicables (particularmente varones); 4) aquellos con otros signos o síntomas de TCU. Los pacientes que desarrollen síntomas de encefalopatía hiperamonémica inexplicable mientras reciben tratamiento con valproato deben recibir tratamiento inmediato (incluida la interrupción del tratamiento con valproato) y ser evaluados para detectar trastornos subyacentes del ciclo de la urea.

Comportamiento e Ideación Suicida

Los fármacos antiepilépticos (AED), incluido Valcote, aumentan el riesgo de pensamientos o conductas suicidas en pacientes que toman estos fármacos por cualquier indicación. Los pacientes tratados con cualquier AED por cualquier indicación deben ser monitoreados para detectar la aparición o el empeoramiento de depresión, pensamientos o comportamientos suicidas y/o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o el comportamiento.

Los análisis agrupados de 199 ensayos clínicos controlados con placebo (terapia mono y adyuvante) de 11 AED diferentes mostraron que los pacientes asignados al azar a uno de los AED tenían aproximadamente el doble de riesgo (riesgo relativo ajustado 1.8, 95 % IC: 1.2, 2.7) de suicidio, pensamiento o comportamiento en comparación con los pacientes asignados al azar a placebo. En estos ensayos, que tuvieron una mediana de duración del tratamiento de 12 semanas, la tasa de incidencia estimada de ideación o conducta suicida entre 27 863 pacientes tratados con AED fue del 0.43 %, en comparación con el 0.24 % entre 16,029 pacientes tratados con placebo, lo que representa un aumento de aproximadamente un caso de pensamiento o conducta suicida por cada 530 pacientes atendidos. Hubo cuatro suicidios en pacientes tratados con fármacos en los ensayos y ninguno en pacientes tratados con placebo, pero el número es demasiado pequeño para permitir una conclusión sobre el efecto del fármaco en el suicidio.

El aumento del riesgo de pensamientos o conductas suicidas con los AED se observó tan pronto como una semana después de comenzar el tratamiento farmacológico con AED y persistió durante la duración del 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 pensamientos o conductas suicidas más allá de las 24 semanas.

El riesgo de pensamientos o conductas suicidas fue generalmente consistente entre las drogas en los datos analizados. El hallazgo de un mayor riesgo con los AED de diversos mecanismos de acción y en una variedad de indicaciones sugiere que el riesgo se aplica a todos los AED utilizados para cualquier indicación. El riesgo no varió sustancialmente según la edad (5-100 años) en los ensayos clínicos analizados.

La tabla 1 muestra el riesgo absoluto y relativo por indicación para todos los AED evaluados.

Tabla 1. Riesgo por Indicación de Fármacos Antiepilépticos en el Análisis Combinado

Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

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

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366





Indicación	Pacientes con placebo con eventos por cada 1,000 pacientes	Pacientes con medicamentos con eventos por cada 1,000 pacientes	Riesgo relativo: incidencia de eventos en pacientes con fármacos/incidencia en pacientes con placebo	Diferencia de riesgo: Pacientes con medicamentos adicionales con eventos por cada 1,000 pacientes
Epilepsia	1.0	3.4	3.5	2.4
Psiquiátrico	5.7	8.5	1.5	2.9
Otro	1.0	1.8	1.9	0.9
Total	2.4	4.3	1.8	1.9

El riesgo relativo de pensamientos o conductas suicidas fue mayor en los ensayos clínicos de epilepsia que en los ensayos clínicos de enfermedades psiquiátricas u otras, pero las diferencias de riesgo absoluto fueron similares para las indicaciones de epilepsia y psiquiátricas.

Cualquiera que esté considerando recetar Valcote o cualquier otro AED debe sopesar el riesgo de pensamientos o conductas suicidas con el riesgo de una enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se recetan AED están asociadas con morbilidad y mortalidad y un mayor riesgo de pensamientos y conductas suicidas. Si surgen pensamientos y conductas suicidas durante el tratamiento el prescriptor debe considerar si la aparición de estos síntomas en un paciente determinado puede estar relacionada con la enfermedad que se está tratando.

Sangrado y Otros Trastornos Hematopoyéticos

El valproato se asocia con trombocitopenia relacionada con la dosis. En un ensayo clínico de valproato como monoterapia en pacientes con epilepsia, 34/126 pacientes (27%) que recibieron aproximadamente 50 mg/kg/día en promedio, tuvieron al menos un valor de plaquetas $\leq 75 \times 10^9/L$. Aproximadamente la mitad de estos pacientes interrumpieron el tratamiento y el recuento de plaquetas volvió a la normalidad. En los pacientes restantes, los recuentos de plaquetas se normalizaron con el tratamiento continuado. En este estudio, la probabilidad de trombocitopenia pareció aumentar significativamente con concentraciones de valproato total de ≥ 110 mcg/mL (mujeres) o ≥ 135 mcg/mL (hombres). Por lo tanto, el beneficio terapéutico que puede acompañar a las dosis más altas debe sopesarse frente a la posibilidad de una mayor incidencia de efectos adversos. El uso de valproato también se ha asociado con disminuciones en otras líneas celulares y mielodisplasia.

Debido a los informes de citopenias, inhibición de la fase secundaria de la agregación plaquetaria y parámetros de coagulación anormales (p. ej., fibrinógeno bajo, deficiencias del factor de coagulación, enfermedad de con Willebrand adquirida), se recomienda realizar hemogramas completos y pruebas de coagulación antes de iniciar la terapia y a intervalos periódicos. Se recomienda controlar los hemogramas y los parámetros de coagulación de las pacientes que reciben Valcote antes de la cirugía planificada y durante el embarazo. La evidencia de hemorragia, hematomas o un trastorno de la hemostasia/coagulación es una indicación para la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento.

Hiperamonemia

Se ha informado hiperamonemia en asociación con la terapia con valproato y puede estar presente a pesar de las pruebas de función hepática normales. En pacientes que desarrollan letargia y vómitos inexplicables o cambios en el estado mental, se debe considerar la encefalopatía hiperamonémica y se debe medir el nivel de amoníaco. También se debe considerar la hiperamonemia en pacientes que presentan hipotermia. Si aumenta el amoníaco, se debe suspender la terapia con valproato. Se deben iniciar las intervenciones apropiadas para el tratamiento de la hiperamonemia, y dichos pacientes deben someterse a una investigación para detectar trastornos subyacentes del ciclo de la urea.

Las elevaciones asintomáticas de amoníaco son más comunes y, cuando están presentes, requieren una estrecha vigilancia de los niveles de amoníaco en plasma. Si la elevación persiste, se debe considerar la interrupción de la terapia con valproato.

Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

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

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366





Hiperamonemia y Encefalopatía Asociadas con el Uso Concomitante de Topiramato

La administración concomitante de topiramato y valproato se ha asociado con hiperamonemia con o sin encefalopatía en pacientes que han tolerado cualquiera de los dos fármacos solos. Los síntomas clínicos de la encefalopatía hiperamonémica a menudo incluyen alteraciones agudas en el nivel de conciencia y/o función cognitiva con letargo o vómitos. La hipotermia también puede ser una manifestación de hiperamonemia. En la mayoría de casos, síntomas y signos disminuyeron con la suspensión de cualquiera de los fármacos. Esta reacción adversa no se debe a una interacción farmacocinética. Los pacientes con errores congénitos del metabolismo o actividad mitocondrial hepática reducida pueden tener un mayor riesgo de hiperamonemia con o sin encefalopatía. Aunque no se ha estudiado, una interacción de topiramato y valproato puede exacerbar defectos existentes o desenmascarar deficiencias en personas susceptibles. En pacientes que desarrollan letargo inexplicable, vómitos o cambios en el estado mental, se debe considerar la encefalopatía hiperamonémica y se debe medir un nivel de amoníaco.

Hipotermia

Se ha informado hipotermia, definida como una caída involuntaria de la temperatura central del cuerpo a <35 °C (95 °F), en asociación con la terapia con valproato, tanto en combinación con hiperamonemia como en ausencia de esta. Esta reacción adversa también puede ocurrir en pacientes que usan topiramato concomitantemente con valproato después de iniciar el tratamiento con topiramato o después de aumentar la dosis diaria de topiramato. Se debe considerar suspender el valproato en pacientes que desarrollan hipotermia, que puede manifestarse por una variedad de anomalías clínicas que incluyen letargo, confusión, coma y alteraciones significativas en otros sistemas de órganos importantes, como los sistemas cardiovascular y respiratorio. El manejo clínico y la evaluación deben incluir el examen de los niveles de amoníaco en sangre.

Reacción a Medicamentos con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS)/Reacciones de Hipersensibilidad Multiorgánica

Se ha notificado una reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), también conocida como hipersensibilidad multiorgánica, en pacientes que toman valproato. DRESS puede ser mortal o potencialmente mortal. DRESS típicamente, aunque no exclusivamente, se presenta con fiebre, erupción cutánea, linfadenopatía y/o hinchazón facial, en asociación con compromiso de otros sistemas orgánicos, como hepatitis, nefritis, anomalías hematológicas, miocarditis o miositis que a veces se asemeja a una infección viral aguda. La eosinofilia a menudo está presente. Debido a que este trastorno es variable en su expresión, pueden estar involucrados otros sistemas de órganos que no se mencionan aquí. Es importante tener en cuenta que las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, como fiebre o linfadenopatía, pueden estar presentes aunque la erupción no sea evidente. Si tales signos o síntomas están presentes, el paciente debe ser evaluado inmediatamente. El valproato debe suspenderse y no reanudarse si no se puede establecer una etiología alternativa para los signos o síntomas.

Interacción con Antibióticos Carbapenémicos

Los antibióticos carbapenem (por ejemplo, ertapenem, imipenem, meropenem; esta no es una lista completa) pueden reducir las concentraciones séricas de valproato a niveles subterapéuticos, lo que provoca la pérdida del control de las convulsiones. Las concentraciones séricas de valproato deben controlarse con frecuencia después de iniciar la terapia con carbapenémicos. Se debe considerar una terapia antibacteriana o anticonvulsiva alternativa si las concentraciones séricas de valproato caen significativamente o si se deteriora el control de las convulsiones.

Somnolencia en los ancianos

En un ensayo multicéntrico, doble ciego, de valproato en pacientes de edad avanzada con demencia (edad media = 83 años), las dosis se aumentaron en 125 mg/día hasta una dosis objetivo de 20 mg/kg/día. Significativamente una mayor proporción de pacientes con valproato tenían somnolencia en comparación con el placebo y, aunque no fue estadísticamente significativo, hubo una mayor proporción de pacientes con deshidratación.

Las interrupciones por somnolencia también fueron significativamente más altas que con placebo. En algunos pacientes con somnolencia (aproximadamente la mitad), se asoció una ingesta nutricional reducida y pérdida de peso. Hubo una tendencia en los pacientes que experimentaron estos eventos a tener una concentración de

Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

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

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366





albúmina inicial más baja, un aclaramiento de valproato más bajo y un BUN más alto. En pacientes de edad avanzada, la dosis debe aumentarse más lentamente y con un control regular de la ingesta de líquidos y nutrientes, deshidratación, somnolencia y otras reacciones adversas. Se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción del valproato en pacientes con disminución de la ingesta de alimentos o líquidos y en pacientes con somnolencia excesiva.

Monitoreo: Concentración de Fármaco en Plasma

Dado que el valproato puede interactuar con medicamentos administrados simultáneamente que son capaces de inducir enzimas, se recomiendan determinaciones periódicas de la concentración plasmática de valproato y medicamentos concomitantes durante el curso inicial de la terapia.

Efecto sobre Cetonas y Pruebas de Función Tiroidea

El valproato se elimina parcialmente en la orina como un cetometabolito, lo que puede dar lugar a una interpretación falsa de la prueba de cetonas en orina.

Ha habido informes de pruebas de función tiroidea alteradas asociadas con valproato. Se desconoce el significado clínico de estos.

Efecto sobre la Replicación de los Virus VIH y CMV

Hay estudios *in vitro* que sugieren que el valproato estimula la replicación de los virus VIH y CMV bajo ciertas condiciones experimentales. La consecuencia clínica, si la hay, no se conoce. Además, la relevancia de estos hallazgos *in vitro* es incierta para los pacientes que reciben terapia antirretroviral de supresión máxima. No obstante, estos datos deben tenerse en cuenta a la hora de interpretar los resultados de la monitorización periódica de la carga viral en pacientes infectados por el VIH que reciben valproato o al realizar un seguimiento clínico de pacientes infectados por el CMV.

Residuos de Medicamentos en las Heces

Ha habido informes raros de residuos de medicamentos en las heces. Algunos pacientes han tenido trastornos gastrointestinales anatómicos (incluyendo ileostomía o colostomía) o funcionales con tiempos de tránsito GI acortados. En algunos informes, se han producido residuos de medicamentos en el contexto de la diarrea. Se recomienda controlar los niveles de valproato en plasma en pacientes que experimentan residuos de medicamentos en las heces, y se debe monitorear la condición clínica de los pacientes. Si está clínicamente indicado, se puede considerar un tratamiento alternativo.

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

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

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

Tratamiento de la epilepsia

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

Tratamiento de la manía y profilaxis de los ataques de migraña

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

El médico tratante debe asegurarse que:

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



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

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

Niñas femeninas

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

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

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

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

Anticoncepción

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

Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

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

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366





Revisiones anuales de tratamiento preferiblemente por un especialista

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

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

Planificación del embarazo

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

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

En caso de embarazo

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

El farmacéutico debe asegurarse que

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

Materiales educativos

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

Recordatorio Visual sobre el empaque externo

Con el fin de informar y recordar a los pacientes evitar la exposición a Divalproato sódico/Valproato sódico/Ácido valproico durante el embarazo, el Titular de la Autorización de Comercialización ha agregado un pictograma y una advertencia en el empaque exterior.





Este medicamento puede causar serios daños al feto. Siempre use anticonceptivos efectivos durante el tratamiento.

Si piensa quedar embarazada o está embarazada, contacte urgentemente a su médico.

No deje de tomar este medicamento a menos que su médico se lo ordene.

Lea el prospecto cuidadosamente antes de su uso”

ADVERTENCIA PARA MUJERES Y NIÑAS

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Efectos de los fármacos coadministrados sobre la depuración de valproato

Los medicamentos que afectan el nivel de expresión de las enzimas hepáticas, particularmente aquellos que elevan los niveles de glucuronosiltransferasas (como ritonavir), pueden aumentar la depuración de valproato. Por ejemplo, la fenitoína, la carbamazepina y el fenobarbital (o primidona) pueden duplicar la depuración del valproato. Por lo tanto, los pacientes que reciben monoterapia generalmente tendrán vidas medias más prolongadas y concentraciones más altas que los pacientes que reciben politerapia con medicamentos antiepilépticos.

Por el contrario, cabe esperar que los fármacos que son inhibidores de las isoenzimas del citocromo P450, por ejemplo, los antidepresivos, tengan poco efecto sobre la depuración del valproato porque el citocromo P450 microsomal la oxidación mediada es una vía metabólica secundaria relativamente menor en comparación con la glucuronidación y la beta-oxidación.

Debido a estos cambios en la depuración de valproato, se debe aumentar el control de las concentraciones de valproato y del fármaco concomitante siempre que se introduzcan o retiren fármacos inductores de enzimas.

La siguiente lista proporciona información sobre el potencial de influencia de varios medicamentos recetados comúnmente en la farmacocinética del valproato. La lista no es exhaustiva ni podría serlo, ya que continuamente se están reportando nuevas interacciones.

Fármacos para los que se ha observado una interacción potencialmente importante

Aspirina

Un estudio que involucró la administración conjunta de aspirina en dosis antipiréticas (11 a 16 mg/kg) con valproato a pacientes pediátricos (n=6) reveló una disminución en la unión a proteínas y una inhibición del metabolismo de valproato. La fracción libre de valproato aumentó 4 veces en presencia de aspirina en comparación con el valproato solo. La vía de oxidación β que consiste en ácido 2-E-valproico, ácido 3-OH valproico y ácido 3-ceto valproico disminuyó del 25 % de los metabolitos totales excretados con valproato solo al 8.3 % en presencia de aspirina. Se debe tener precaución si se van a administrar conjuntamente valproato y aspirina.

Antibióticos Carbapenémicos

Se informó una reducción clínicamente significativa en la concentración sérica de ácido valproico en pacientes que recibieron antibióticos carbapenem (por ejemplo, ertapenem, imipenem, meropenem; esta no es una lista completa) y puede resultar en la pérdida del control de las convulsiones. El mecanismo de esta interacción no se comprende bien. Las concentraciones séricas de ácido valproico deben controlarse con frecuencia después de iniciar la terapia con carbapenémicos. Se debe considerar una terapia antibacteriana o anticonvulsiva alternativa si las concentraciones séricas de ácido valproico caen significativamente o si se deteriora el control

Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

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

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366





de las convulsiones.

Anticonceptivos Hormonales que contienen Estrógeno

Los anticonceptivos hormonales que contienen estrógeno pueden aumentar la eliminación de valproato, lo que puede resultar en una disminución de la concentración de valproato y un aumento potencial de la frecuencia de las convulsiones. Los prescriptores deben monitorear las concentraciones séricas de valproato y la respuesta clínica al agregar o discontinuar productos que contienen estrógeno.

Felbamato

Un estudio que involucró la administración conjunta de 1,200 mg/día de felbamato con valproato a pacientes con epilepsia (n=10) reveló un aumento en la concentración máxima media de valproato en un 35 % (de 86 a 115 mcg/mL) en comparación con el valproato solo. El aumento de la dosis de felbamato a 2,400 mg/día aumentó la concentración máxima media de valproato a 133 mcg/mL (otro aumento del 16 %). Puede ser necesaria una disminución en la dosis de valproato cuando se inicia la terapia con felbamato.

Rifampicina

Un estudio que involucró la administración de una dosis única de valproato (7 mg/kg) 36 horas después de 5 noches de dosificación diaria con rifampicina (600 mg) reveló un aumento del 40 % en el aclaramiento oral de valproato. Puede ser necesario ajustar la dosis de valproato cuando se coadministra con rifampicina.

Fármacos para los que no se ha observado interacción o una interacción probablemente sin importancia clínica

Antiácidos

Un estudio que involucró la administración conjunta de 500 mg de valproato con antiácidos comúnmente administrados (Maalox, Trisogel y Titalac - dosis de 160 mEq) no reveló ningún efecto sobre el grado de absorción de valproato.

Clorpromazina

Un estudio que involucró la administración de 100 a 300 mg/día de clorpromazina a pacientes esquizofrénicos que ya estaban recibiendo valproato (200 mg dos veces al día) reveló un aumento del 15 % en los niveles mínimos de valproato en plasma.

Haloperidol

Un estudio que involucró la administración de 6 a 10 mg/día de haloperidol a pacientes esquizofrénicos que ya estaban recibiendo valproato (200 mg dos veces al día) no reveló cambios significativos en los niveles plasmáticos mínimos de valproato.

Cimetidina y Ranitidina

La Cimetidina y la ranitidina no afectan el aclaramiento de valproato.

Efectos del valproato sobre otras drogas

Se ha descubierto que el valproato es un inhibidor débil de algunas isoenzimas P450, epóxido hidrasa y glucuronosiltransferasas.

La siguiente lista proporciona información sobre la posible influencia de la administración conjunta de valproato en la farmacocinética o la farmacodinámica de varios medicamentos comúnmente recetados. La lista no es exhaustiva, ya que continuamente se informan nuevas interacciones.

Fármacos para los que se ha observado una interacción potencialmente importante con el valproato

Amitriptilina/Nortriptilina

La administración de una dosis oral única de 50 mg de amitriptilina a 15 voluntarios normales (10 hombres y 5 mujeres) que recibieron valproato (500 mg dos veces al día) resultó en una disminución del 21 % en el aclaramiento plasmático de amitriptilina y una disminución del 34 % en el aclaramiento neto de nortriptilina. Se han recibido informes raros posteriores a la comercialización del uso simultáneo de valproato y amitriptilina que resultaron en un aumento del nivel de amitriptilina. El uso concomitante de valproato y amitriptilina rara vez se ha asociado con toxicidad. Se debe considerar el control de los niveles de amitriptilina en pacientes que toman valproato concomitantemente con amitriptilina. Se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis de amitriptilina/nortriptilina en presencia de valproato.

Carbamazepina/carbamazepina-10,11-epóxido

Los niveles séricos de carbamazepina (CBZ) disminuyeron un 17 %, mientras que los de carbamazepina-10,11

Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

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

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366





epóxido (CBZ-E) aumentaron un 45 % tras la administración conjunta de valproato y CBZ a pacientes epilépticos.

Clonazepam

El uso concomitante de valproato y clonazepam puede inducir un estado de ausencia en pacientes con antecedentes de crisis de tipo ausencia.

Diazepam

El valproato desplaza al diazepam de sus sitios de unión a la albúmina plasmática e inhibe su metabolismo. La coadministración de valproato (1,500 mg diarios) aumentó la fracción libre de diazepam (10 mg) en un 90% en voluntarios sanos (n=6). El aclaramiento plasmático y el volumen de distribución del diazepam libre se redujeron en un 25 % y un 20 %, respectivamente, en presencia de valproato. La vida media de eliminación de diazepam se mantuvo sin cambios tras la adición de valproato.

Etosuximida

El valproato inhibe el metabolismo de la etosuximida. La administración de una dosis única de 500 mg de etosuximida con valproato (800 a 1600 mg/día) a voluntarios sanos (n=6) se acompañó de un aumento del 25 % en la vida media de eliminación de la etosuximida y una disminución del 15 % en su aclaramiento total en comparación con la etosuximida sola. Los pacientes que reciben valproato y etosuximida, especialmente junto con otros anticonvulsivos, deben ser monitoreados para detectar alteraciones en las concentraciones séricas de ambos medicamentos.

Lamotrigina

En un estudio de estado estacionario que involucró a 10 voluntarios sanos, la vida media de eliminación de lamotrigina aumentó de 26 a 70 horas con la administración conjunta de valproato (un aumento del 165 %). La dosis de lamotrigina debe reducirse cuando se coadministra con valproato. Se han informado reacciones cutáneas graves (como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica) con la administración concomitante de lamotrigina y valproato. Ver el prospecto de lamotrigina para obtener detalles sobre la dosificación de lamotrigina con la administración concomitante de valproato.

Fenobarbital

Se encontró que el valproato inhibía el metabolismo del fenobarbital. La coadministración de valproato (250 mg dos veces al día durante 14 días) con fenobarbital a sujetos normales (n=6) resultó en un aumento del 50 % en la vida media y una disminución del 30 % en el aclaramiento plasmático de fenobarbital (dosis única de 60 mg). La fracción de la dosis de fenobarbital excretada sin cambios aumentó en un 50 % en presencia de valproato. Hay evidencia de depresión severa del CNS, con o sin elevaciones significativas de las concentraciones séricas de barbitúricos o valproato. Todos los pacientes que reciben terapia concomitante con barbitúricos deben ser monitoreados de cerca por toxicidad neurológica. Si es posible, se deben obtener las concentraciones séricas de barbitúricos y, si corresponde, disminuir la dosis de barbitúricos.

La primidona, que se metaboliza a un barbitúrico, puede estar involucrada en una interacción similar con el valproato.

Fenitoína

El valproato desplaza a la fenitoína de sus sitios de unión a la albúmina plasmática e inhibe su metabolismo hepático. La coadministración de valproato (400 mg TID) con fenitoína (250 mg) en voluntarios normales (n=7) se asoció con un aumento del 60 % en la fracción libre de fenitoína. El aclaramiento plasmático total y el volumen aparente de distribución de fenitoína aumentaron un 30 % en presencia de valproato. Tanto el aclaramiento como el volumen aparente de distribución de la fenitoína libre se redujeron en un 25 %.

En pacientes con epilepsia, ha habido informes de convulsiones intercurrentes que ocurren con la combinación de valproato y fenitoína. La dosis de fenitoína debe ajustarse según lo requiera la situación clínica.

Propofol

El uso concomitante de valproato y propofol puede conducir a un aumento de los niveles sanguíneos de propofol. Reducir la dosis de propofol cuando se coadministre con valproato. Vigile de cerca a los pacientes en busca de signos de aumento de la sedación o depresión cardiorrespiratoria.

Rufinamida

Según un análisis farmacocinético poblacional, el aclaramiento de rufinamida disminuyó con el valproato. Las

Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

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

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

Página 30 de 43 Fax: 54 11 4229 4366





concentraciones de rufinamida aumentaron entre <16 % y 70 %, dependiendo de la concentración de valproato (los mayores aumentos se observaron en pacientes pediátricos con altas dosis o concentraciones de valproato). Los pacientes estabilizados con rufinamida antes de que se les prescriba valproato deben comenzar la terapia con valproato en una dosis baja y ajustar a una dosis clínicamente efectiva. De manera similar, los pacientes con valproato deben comenzar con una dosis de rufinamida inferior a 10 mg/kg por día (pacientes pediátricos) o 400 mg por día (adultos).

Tolbutamida

A partir de experimentos in vitro, la fracción libre de tolbutamida aumentó del 20 % al 50 % cuando se añadió a muestras de plasma tomadas de pacientes tratados con valproato. Se desconoce la relevancia clínica de este desplazamiento.

Warfarina

En un estudio in vitro, el valproato aumentó la fracción libre de warfarina hasta en un 32.6 %. Se desconoce la relevancia terapéutica de esto; sin embargo, las pruebas de coagulación deben controlarse si se instituye la terapia con valproato en pacientes que toman anticoagulantes.

Zidovudina

En seis pacientes que eran seropositivos para el VIH, la depuración de zidovudina (100 mg cada 8 h) disminuyó en un 38 % después de la administración de valproato (250 o 500 mg cada 8 h); la vida media de zidovudina no se vio afectada.

Fármacos para los que no se ha observado interacción o una interacción probablemente sin importancia clínica

Paracetamol

El valproato no tuvo efecto sobre ninguno de los parámetros farmacocinéticos del paracetamol cuando se administró simultáneamente a tres pacientes epilépticos.

Clozapinas

En pacientes psicóticos (n=11), no se observó interacción cuando se coadministró valproato con clozapina.

Litio

La coadministración de valproato (500 mg dos veces al día) y carbonato de litio (300 mg tres veces al día) a voluntarios masculinos normales (n=16) no tuvo efecto sobre la cinética en estado estacionario del litio.

Lorazepam

La administración concomitante de valproato (500 mg dos veces al día) y lorazepam (1 mg dos veces al día) en voluntarios masculinos normales (n=9) se acompañó de una disminución del 17 % en el aclaramiento plasmático de lorazepam.

Olanzapina

No es necesario ajustar la dosis de olanzapina cuando se administra de forma concomitante con valproato. La administración conjunta de valproato (500 mg dos veces al día) y olanzapina (5 mg) a adultos sanos (n=10) provocó una reducción del 15 % en la C_{máx} y una reducción del 35 % en el AUC de la olanzapina.

Esteroides anticonceptivos orales

La administración de una dosis única de etinilestradiol (50 mcg)/levonorgestrel (250 mcg) a 6 mujeres en tratamiento con valproato (200 mg dos veces al día) durante 2 meses no reveló ninguna interacción farmacocinética.

Topiramato

La administración concomitante de valproato y topiramato se ha asociado con hiperamonemia con y sin encefalopatía. La administración concomitante de topiramato con valproato también se ha asociado con hipotermia en pacientes que han tolerado cualquiera de los dos fármacos solos. Puede ser prudente examinar los niveles de amoníaco en sangre en pacientes en los que se ha notificado la aparición de hipotermia.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Registro de Exposición durante el Embarazo

Existe un registro de exposición durante el embarazo que monitorea los resultados del embarazo en mujeres expuestas a medicamentos antiepilépticos (AED), incluido Valcote, durante el embarazo.

Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

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

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366





Resumen de Riesgos

Para su uso en la profilaxis de las migrañas, el valproato está contraindicado en mujeres embarazadas y en mujeres en edad fértil que no estén usando métodos anticonceptivos efectivos.

Para su uso en la epilepsia o el trastorno bipolar, el valproato no debe usarse para tratar a mujeres embarazadas o que planean quedar embarazadas, a menos que otros medicamentos no hayan logrado controlar adecuadamente los síntomas o sean inaceptables por otros motivos. Las mujeres con epilepsia que quedan embarazadas mientras toman valproato no deben discontinuar el valproato abruptamente, ya que esto puede precipitar el estado epiléptico con hipoxia materna y fetal resultante y peligro para la vida.

El uso de valproato materno durante el embarazo por cualquier indicación aumenta el riesgo de malformaciones congénitas, particularmente defectos del tubo neural, incluida la espina bífida, pero también malformaciones que afectan a otros sistemas del cuerpo (p. ej., defectos craneofaciales, incluidas hendiduras orales, malformaciones cardiovasculares, hipospadias, malformaciones de las extremidades). Este riesgo depende de la dosis; sin embargo, no se puede establecer una dosis umbral por debajo de la cual no exista ningún riesgo. La exposición intrauterina al valproato también puede provocar problemas de audición o pérdida de la audición. La politerapia con valproato con otros AED se ha asociado con una mayor frecuencia de malformaciones congénitas en comparación con la monoterapia con AED. El riesgo de anomalías estructurales importantes es mayor durante el primer trimestre; sin embargo, pueden ocurrir otros efectos graves en el desarrollo con el uso de valproato durante el embarazo. Se ha demostrado que la tasa de malformaciones congénitas entre los bebés nacidos de madres epilépticas que usaron valproato durante el embarazo es aproximadamente cuatro veces mayor que la tasa entre los bebés nacidos de madres epilépticas que usaron otras monoterapias anticonvulsivas. Los estudios epidemiológicos han indicado que los niños expuestos al valproato *en el útero* tienen puntajes de IQ más bajos y un mayor riesgo de trastornos del neurodesarrollo en comparación con los niños expuestos a otro AED en el útero o a ningún AED *en el útero*.

Un estudio observacional ha sugerido que la exposición a productos de valproato durante el embarazo aumenta el riesgo de trastornos del espectro autista.

En estudios con animales, la administración de valproato durante el embarazo provocó malformaciones estructurales fetales similares a las que se presentan en humanos y deficiencias neuroconductuales en la descendencia a dosis clínicamente relevantes.

Ha habido informes de hipoglucemia en recién nacidos y casos mortales de insuficiencia hepática en lactantes después del uso materno de valproato durante el embarazo.

Las mujeres embarazadas que toman valproato pueden desarrollar insuficiencia hepática o anomalías de la coagulación, como trombocitopenia, hipofibrinogenemia y/o disminución de otros factores de la coagulación, lo que puede provocar complicaciones hemorrágicas en el recién nacido, incluida la muerte.

Las pruebas de diagnóstico prenatal disponibles para detectar defectos del tubo neural y otros defectos deben ofrecerse a las mujeres embarazadas que usan valproato.

La evidencia sugiere que la suplementación con ácido fólico antes de la concepción y durante el primer trimestre del embarazo disminuye el riesgo de defectos congénitos del tubo neural en la población general. No se sabe si el suplemento de ácido fólico reduce el riesgo de defectos del tubo neural o disminución del coeficiente intelectual en los hijos de mujeres que reciben valproato. La suplementación con ácido fólico en la dieta, tanto antes de la concepción como durante el embarazo, debe recomendarse de forma rutinaria para pacientes que usan valproato.

Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defecto congénito, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos reconocidos clínicamente es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

Consideraciones Clínicas

Riesgo materno y/o embrionario/fetal asociado a la enfermedad

Para prevenir convulsiones mayores, las mujeres con epilepsia no deben suspender el valproato abruptamente, ya que esto puede precipitar el estado epiléptico con hipoxia materna y fetal resultante y riesgo para la vida. Incluso las convulsiones menores pueden representar algún peligro para el embrión o el feto en desarrollo. Sin

Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

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

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366





embargo, se puede considerar la interrupción del medicamento antes y durante el embarazo en casos individuales si la gravedad y la frecuencia del trastorno convulsivo no representan una amenaza grave para la paciente.

Reacciones Adversas Maternas

Las mujeres embarazadas que toman valproato pueden desarrollar anomalías en la coagulación, como trombocitopenia, hipofibrinogenemia y/o disminución de otros factores de la coagulación, lo que puede provocar complicaciones hemorrágicas en el recién nacido, incluida la muerte. Si se usa valproato durante el embarazo, los parámetros de coagulación deben monitorearse cuidadosamente en la madre. Si es anormal en la madre, estos parámetros también deben controlarse en el recién nacido.

Los pacientes que toman valproato pueden desarrollar insuficiencia hepática. También se han informado casos fatales de insuficiencia hepática en bebés expuestos a valproato en el útero después del uso materno de valproato durante el embarazo.

Se ha informado hipoglucemia en recién nacidos cuyas madres tomaron valproato durante el embarazo.

Data

Humano

Defectos del tubo neural y otras anomalías estructurales

Existe una gran cantidad de evidencia que demuestra que la exposición al valproato *en el útero* aumenta el riesgo de defectos del tubo neural y otras anomalías estructurales. Según los datos publicados por la Red Nacional de Prevención de Defectos Congénitos de los CDC, el riesgo de espina bífida en la población general es de aproximadamente 0.06 a 0.07 % (6 a 7 en 10,000 nacimientos) en comparación con el riesgo después de la exposición al valproato en el útero, que se estima en aproximadamente 1 al 2% (100 a 200 en 10,000 nacimientos).

El Registro de Embarazo NAAED ha informado una tasa de malformación importante del 9 al 11 % en los hijos de mujeres expuestas a un promedio de 1,000 mg/día de monoterapia con valproato durante el embarazo. Estos datos muestran un riesgo hasta cinco veces mayor de cualquier malformación importante tras la exposición a valproato en el útero en comparación con el riesgo tras la exposición en el útero a otros AED tomados como monoterapia. Las principales malformaciones congénitas incluyeron casos de defectos del tubo neural, malformaciones cardiovasculares, defectos craneofaciales (p. ej., hendiduras orales, craneosinostosis), hipospadias, malformaciones de las extremidades (p. ej., pie zambo, polidactilia) y otras malformaciones de diversa gravedad que afectan a otros sistemas corporales.

Efecto sobre el IQ y los efectos del desarrollo neurológico.

Los estudios epidemiológicos publicados han indicado que los niños expuestos al valproato en el útero tienen puntajes de coeficiente intelectual más bajos que los niños expuestos a otro AED en el útero o a ningún AED en el útero. El mayor de estos estudios¹ es un estudio de cohorte prospectivo realizado en los Estados Unidos y el Reino Unido que encontró que los niños con exposición prenatal al valproato (n=62) tenían puntajes de CI más bajos a los 6 años (97 [95% CI 94-101]) que los niños con exposición prenatal a los otros tratamientos de monoterapia con fármacos antiepilépticos evaluados: lamotrigina (108 [CI 95% 105-110]), carbamazepina (105 [CI 95% 102-108]) y fenitoína (108 [CI 95% 104] –112)). No se sabe cuándo ocurren los efectos cognitivos en los niños expuestos al valproato durante el embarazo. Debido a que las mujeres en este estudio estuvieron expuestas a los AED durante el embarazo, no se pudo evaluar si el riesgo de disminución del coeficiente intelectual estaba relacionado con un período de tiempo particular durante el embarazo.

Aunque los estudios disponibles tienen limitaciones metodológicas, el peso de la evidencia respalda una asociación causal entre la exposición al valproato en el útero y los efectos adversos posteriores en el desarrollo neurológico, incluidos aumentos en los trastornos del espectro autista y el trastorno por déficit de atención/hiperactividad (ADHD). Un estudio observacional ha sugerido que la exposición a productos de valproato durante el embarazo aumenta el riesgo de trastornos del espectro autista. En este estudio, los niños nacidos de madres que habían usado productos con valproato durante el embarazo tenían un riesgo 2,9 veces mayor (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 1.7-4.9) de desarrollar trastornos del espectro autista en comparación con los niños nacidos de madres que no habían estado expuestas a productos con valproato

Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

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

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366





durante el embarazo. el embarazo. Los riesgos absolutos de trastornos del espectro autista fueron del 4,4 % (IC del 95 %: 2.6 %-7.5 %) en niños expuestos al valproato y del 1.5 % (IC del 95 %: 1.5 %-1.6 %) en niños no expuestos a productos con valproato. Otro estudio observacional encontró que los niños que estuvieron expuestos al valproato en el útero tenían un mayor riesgo de ADHD (HR ajustado 1.48; IC del 95 %, 1.09-2.00) en comparación con los niños no expuestos. Debido a que estos estudios fueron de naturaleza observacional, las conclusiones con respecto a una asociación causal entre la exposición al valproato en el útero y un mayor riesgo de trastorno del espectro autista y ADHD no pueden considerarse definitivas.

Otro

Hay informes de casos publicados de insuficiencia hepática fatal en hijos de mujeres que usaron valproato durante el embarazo.

Animal

En estudios de toxicidad en el desarrollo realizados en ratones, ratas, conejos y monos, se produjeron aumentos en las tasas de anomalías estructurales fetales, retraso del crecimiento intrauterino y muerte embriofetal después de la administración de valproato a animales preñados durante la organogénesis en dosis clínicamente relevantes (calculadas sobre una base corporal). base de superficie [mg/m^2]). Valproato indujo malformaciones de múltiples sistemas de órganos, incluidos defectos esqueléticos, cardíacos y urogenitales. En ratones, además de otras malformaciones, se han informado defectos del tubo neural fetal después de la administración de valproato durante períodos críticos de organogénesis, y la respuesta teratogénica se correlacionó con los niveles máximos del fármaco materno. También se informaron anomalías conductuales (incluidos déficits cognitivos, locomotores y de interacción social) y cambios histopatológicos cerebrales en crías de ratones y ratas expuestas prenatalmente a dosis clínicamente relevantes de valproato.

Lactancia

Resumen de riesgos

El valproato se excreta en la leche humana. Los datos en la literatura publicada describen la presencia de valproato en la leche humana (rango: 0.4 mcg/mL a 3.9 mcg/mL), correspondiente al 1% al 10% de los niveles séricos maternos. Las concentraciones séricas de valproato recolectadas de lactantes amamantados de 3 días después del nacimiento a 12 semanas después del parto oscilaron entre 0.7 mcg/mL y 4 mcg/mL, que fueron del 1 % al 6 % de los niveles de valproato sérico materno. Un estudio publicado en niños de hasta seis años de edad no informó efectos adversos en el desarrollo o cognitivos luego de la exposición al valproato a través de la leche materna.

No hay datos para evaluar los efectos de Valcote en la producción o excreción de leche.

Consideraciones clínicas

Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna se deben considerar junto con la necesidad clínica de Valcote de la madre y cualquier posible efecto adverso en el bebé amamantado debido a Valcote o a la afección materna subyacente.

Controle al bebé amamantado para detectar signos de daño hepático, como ictericia y hematomas o sangrado inusuales. Ha habido informes de insuficiencia hepática y anomalías de la coagulación en los hijos de mujeres que usaron valproato durante el embarazo.

Data

Humano

En un estudio publicado, se obtuvieron muestras de leche materna y sangre materna de 11 pacientes con epilepsia que tomaban valproato en dosis que oscilaban entre 300 mg/día y 2,400 mg/día en los días 3 a 6 posnatales. En 4 pacientes que tomaban valproato solo, la leche materna contenía una concentración promedio de valproato de 1.8 mcg/mL (rango: 1.1 mcg/mL a 2.2 mcg/mL), que correspondía al 4.8 % de la concentración plasmática materna (rango: 2.7 % a 7.4 %). En todos los pacientes (7 de los cuales estaban tomando otros FAE concomitantemente), se obtuvieron resultados similares para la concentración en leche materna (1.8 mcg/mL, rango: 0.4 mcg/mL a 3.9 mcg/mL) y la proporción de plasma materno (5.1 %, rango: 1.3% al 9.6%).

Un estudio publicado de 6 pares de madres e hijos lactantes midió los niveles de valproato sérico durante el tratamiento materno para el trastorno bipolar (750 mg/día o 1,000 mg/día). Ninguna de las madres recibió

Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

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

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366





valproato durante el embarazo y los bebés tenían entre 4 y 19 semanas de edad en el momento de la evaluación. Los niveles séricos infantiles oscilaron entre 0.7 mcg/ml y 1.5 mcg/ml. Con niveles de valproato en suero materno cerca o dentro del rango terapéutico, la exposición infantil fue del 0.9% al 2.3% de los niveles maternos. De manera similar, en 2 informes de casos publicados con dosis maternas de 500 mg/día o 750 mg/día durante la lactancia de lactantes de 3 meses y 1 mes, la exposición del lactante fue del 1.5 % y el 6 % de la de la madre, respectivamente.

Un estudio observacional multicéntrico prospectivo evaluó los efectos del desarrollo neurológico a largo plazo del uso de AED en niños. Se inscribieron mujeres embarazadas que recibían monoterapia para la epilepsia con evaluaciones de sus hijos a las edades de 3 y 6 años. Las madres continuaron la terapia con AED durante el período de lactancia. Los IQ ajustados medidos a los 3 años para niños amamantados y no amamantados fueron 93 (n=11) y 90 (n=24), respectivamente. A los 6 años, las puntuaciones de los niños amamantados y no amamantados fueron 106 (n=11) y 94 (n=25), respectivamente ($p=0,04$). Para otros dominios cognitivos evaluados a los 6 años, no se observaron efectos cognitivos adversos de la exposición continua a un AED (incluido el valproato) a través de la leche materna.

Hembras y Machos con Potencial Reproductivo

Contracepción

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces mientras toman valproato. Esto es especialmente importante cuando se considera el uso de valproato para una afección que generalmente no se asocia con una lesión permanente o la muerte, como la profilaxis de las migrañas.

Infertilidad

Ha habido informes de infertilidad masculina coincidentes con la terapia con valproato.

En estudios con animales, la administración oral de valproato en dosis clínicamente relevantes resultó en efectos reproductivos adversos en los machos.

Uso Pediátrico

La experiencia ha indicado que los pacientes pediátricos menores de dos años tienen un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones antes mencionadas. Cuando se utilice Valcote en este grupo de pacientes, se debe utilizar con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse frente a los riesgos. Por encima de los 2 años de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

Los niños más pequeños, especialmente aquellos que reciben medicamentos inductores de enzimas, requerirán dosis de mantenimiento más altas para alcanzar las concentraciones de valproato total y libre objetivo. Los pacientes pediátricos (es decir, entre 3 meses y 10 años) tienen un 50 % más de depuración expresada en peso (es decir, ml/min/kg) que los adultos. A partir de los 10 años, los niños tienen parámetros farmacocinéticos que se aproximan a los de los adultos.

La variabilidad en la fracción libre limita la utilidad clínica de monitorear las concentraciones séricas totales de ácido valproico. La interpretación de las concentraciones de ácido valproico en niños debe incluir la consideración de factores que afectan el metabolismo hepático y la unión a proteínas.

Ensayos Clínicos Pediátricos

Valcote se estudió en siete ensayos clínicos pediátricos.

Dos de los estudios pediátricos fueron ensayos doble ciego controlados con placebo para evaluar la eficacia de Valcote ER para las indicaciones de manía (150 pacientes de 10 a 17 años, 76 de los cuales estaban en Valcote y migraña (304 pacientes de 12 a 17 años, 231 de los cuales estaban en Valcote ER. No se estableció la eficacia ni para el tratamiento de la migraña ni para el tratamiento de la manía. Los adversarios de Reacciones relacionados con medicamentos más comunes (informados >5% y el doble de la tasa de placebo) informados en el estudio de manía pediátrica controlada fueron náuseas, dolor abdominal superior, somnolencia, aumento de amoníaco, gastritis y erupción cutánea.

Los cinco ensayos restantes fueron estudios de seguridad a largo plazo. Se realizaron dos estudios pediátricos de seis meses para evaluar la seguridad a largo plazo de Valcote ER para la indicación de manía (292 pacientes

Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

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

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366





de 10 a 17 años). Se realizaron dos estudios pediátricos de doce meses para evaluar la seguridad a largo plazo de Valcote ER para la indicación de migraña (353 pacientes de 12 a 17 años). Se realizó un estudio de doce meses para evaluar la seguridad de Valcote Sprinkle Cápsulas en la indicación de convulsiones parciales (169 pacientes de 3 a 10 años).

En estos siete ensayos clínicos, la seguridad y la tolerabilidad de Valcote en pacientes pediátricos demostraron ser comparables a las de los adultos.

Toxicología Animal Juvenil

En estudios de valproato en animales inmaduros, los efectos tóxicos no observados en animales adultos incluyeron displasia retiniana en ratas tratadas durante el período neonatal (desde el día 4 posnatal) y nefrotoxicidad en ratas tratadas durante los períodos neonatal y juvenil (desde el día 14 posnatal). La dosis sin efecto para estos hallazgos fue menor que la dosis humana máxima recomendada en mg/m².

Uso Geriátrico

Ningún paciente mayor de 65 años se inscribió en ensayos clínicos prospectivos doble ciego de manía asociada con la enfermedad bipolar. En un estudio de revisión de casos de 583 pacientes, 72 pacientes (12%) tenían más de 65 años de edad. Un mayor porcentaje de pacientes mayores de 65 años reportaron lesión accidental, infección, dolor, somnolencia y temblor. La interrupción del valproato se asoció ocasionalmente con los dos últimos eventos. No está claro si estos eventos indican un riesgo adicional o si son el resultado de una enfermedad médica preexistente y el uso concomitante de medicamentos entre estos pacientes.

Un estudio de pacientes ancianos con demencia reveló somnolencia relacionada con el fármaco y discontinuación por somnolencia. La dosis inicial se debe reducir en estos pacientes y se debe considerar la reducción de la dosis o la suspensión en pacientes con somnolencia excesiva.

No hay suficiente información disponible para discernir la seguridad y eficacia del valproato para la profilaxis de las migrañas en pacientes mayores de 65 años.

REACCIONES ADVERSAS

Manía: La incidencia de episodios emergentes del tratamiento fue determinada sobre la base de los datos combinados de dos estudios clínicos controlados con placebo llevados a cabo con Divalproato de sodio en el tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar. Las reacciones adversas fueron habitualmente de severidad leve o moderada, pero a veces fueron lo suficientemente serias como para interrumpir el tratamiento. La Tabla 1 detalla aquellos episodios adversos informados por los pacientes cuya incidencia en el grupo tratado con Divalproato de sodio fue mayor del 5% y mayor de la del grupo de placebo, o donde la incidencia en el grupo tratado con Divalproato de sodio fue significativamente mayor que en el grupo de placebo. Los vómitos fueron el único episodio informado por un número significativamente ($p < 0.05$) mayor de pacientes tratados con Divalproato de sodio que con placebo.

Tabla 1

Episodios adversos informados por > 5% de los pacientes tratados con Divalproato de sodio durante los estudios controlados con placebo en manía aguda ¹		
Episodio Adverso	Divalproato de sodio (n=89)	Placebo (n=97)
Náuseas	22%	15%
Somnolencia	19%	12%
Mareos	12%	4%
Vómitos	12%	3%
Lesión Accidental	11%	5%
Astenia	10%	7%
Dolor Abdominal	9%	8%
Dispepsia	9%	8%
Erupción	6%	3%

Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

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

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366





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

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

- Generales: dolor torácico, escalofríos, escalofríos y fiebre, quistes, infecciones y rigidez de cuello.
- Sistema cardiovascular: hipertensión, hipotensión, palpitaciones, hipotensión postural, taquicardia y vasodilatación.
- Sistema digestivo: anorexia, incontinencia fecal, flatulencia, gastroenteritis, glositis, absceso periodontal.
- Sistema hemolinfático: equimosis.
- Trastornos metabólicos/nutricionales: edema, edema periférico.
- Sistema musculoesquelético: artralgia, artrosis, calambres en las piernas, contracciones espasmódicas.
- Sistema nervioso: sueños anormales, marcha anormal, agitación, ataxia, reacción catatónica, confusión, depresión, diplopía, disartria, alucinaciones, hipertonía, hipoquinesia, insomnio, parestesia, hiperreflexia, discinesia tardía, trastornos del pensamiento, vértigo.
- Sistema respiratorio: disnea, rinitis.
- Piel y faneras: alopecia, lupus eritematoso discoide, piel seca, furunculosis, erupción maculopapulosa, seborrea.
- Sentidos especiales: ambliopía, conjuntivitis, sordera, sequedad ocular, otalgia, dolor ocular y tinitus.
- Sistema genitourinario: dismenorrea, disuria, incontinencia urinaria.

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

Tabla 2

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

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

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

Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

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

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366





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

Epilepsia: Crisis parciales complejas (CPC): basado en un estudio controlado contra placebo de terapéutica adyuvante de crisis parciales complejas, el Divalproato de sodio fue generalmente bien tolerado siendo los efectos adversos de leves a moderados en severidad. La intolerancia fue la razón primaria de discontinuación en los pacientes tratados con Divalproato de sodio (6%) comparado con un 1% de los pacientes tratados con placebo. La tabla 3 enumera los efectos adversos emergentes del tratamiento informados en > 5% en pacientes tratados con Divalproato de sodio y para los que la incidencia fue mayor que en el grupo placebo, en el estudio controlado contra placebo de terapia adyuvante para el tratamiento de CPC. Dado que los pacientes también estaban tratados con otras drogas antiepilépticas, no es posible determinar en la mayoría de los casos si los siguientes efectos adversos pueden ser atribuidos al Divalproato de sodio solamente o la combinación con otras drogas antiepilépticas.

Tabla 3

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

Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

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

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366





Eventos adversos informados en > 5% de pacientes tratados con Divalproato de sodio durante un estudio controlado contra placebo de terapia adyuvante para CPC		
Sistema corporal/Evento	Divalproato de sodio*(%) (n = 77)	Placebo (%) (n = 70)
Anormalidades del pensamiento	6	0
Amnesia	5	1
<i>Sistema Respiratorio</i>		
Síndrome gripal	12	9
Infección	12	6
Bronquitis	5	1
Rinitis	5	4
<i>Otros</i>		
Alopecia	6	1
Pérdida de peso	6	0

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

Tabla 4

Eventos adversos informados en > 5% de los pacientes con altas dosis en un estudio controlado de Divalproato de sodio como monoterapia para CPC		
Sistema corporal / evento	Altas dosis (%) (n = 131)	Bajas dosis (%) (n = 134)
<i>Generales</i>		
Astenia	21	10
<i>Sistema digestivo</i>		
Náuseas	34	26
Diarrea	23	19
Vómitos	23	15
Dolor abdominal	12	9
Anorexia	11	4
Dispepsia	11	10
<i>Sistema hemolinfático</i>		
Trombocitopenia	24	1
Equimosis	5	4
<i>Metabólico/nutricional</i>		
Aumento de peso	9	4
Edema periférico	8	3
<i>Sistema nervioso</i>		
Temblor	57	19
Somnolencia	30	18
Mareos	18	13
Insomnio	15	9
Nerviosismo	11	7
Amnesia	7	4
Nistagmus	7	1
Depresión	5	4
<i>Sistema respiratorio</i>		

Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

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

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366





Eventos adversos informados en > 5% de los pacientes con altas dosis en un estudio controlado de Divalproato de sodio como monoterapia para CPC		
Sistema corporal / evento	Altas dosis (%) (n = 131)	Bajas dosis (%) (n = 134)
Infección	20	13
Faringitis	8	2
Disnea	5	1
<i>Piel y faneras</i>		
Alopecia	24	13
<i>Sentidos especiales</i>		
Ambliopía / visión borrosa	8	4
Tinnitus	7	1
¹ La cefalea ocurrió sólo en > 5% de los pacientes del grupo de altas dosis con igual o mayor incidencia que en el grupo de bajas dosis		

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

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

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

Sistema gastrointestinal: Los efectos adversos informados más frecuentemente en la iniciación del tratamiento son náuseas, vómitos e indigestión. Dichos efectos son transitorios y raramente requieren discontinuación de la terapéutica. Se ha informado diarrea, calambres abdominales, constipación y trastornos gingivales (principalmente hiperplasia gingival). También han sido informados anorexia con pérdida de peso y aumento del apetito con aumento de peso. La administración de Divalproato de sodio con capa entérica puede provocar una reducción de los efectos colaterales gastrointestinales en algunos pacientes.

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

Sistema nervioso central: Se observaron efectos sedantes en pacientes que recibían Valproato solo, aunque con mayor frecuencia en pacientes que recibían terapéutica combinada. La sedación habitualmente desaparece con la reducción de la otra medicación antiepiléptica. Se ha observado temblor (posiblemente relacionado con la dosis), alucinaciones, ataxia, cefalea, nistagmo, diplopía, asterixis, "manchas delante de los ojos", disartria, mareos, confusión, hipoestesia, vértigo, incoordinación, deterioro de la memoria, trastornos cognitivos, trastornos extrapiramidales incluyendo parkinsonismo y encefalopatía en ausencia de niveles elevados de amonio con el uso de Valproato. Se han registrado raros casos de coma en pacientes que recibían Valproato solo o en combinación con Fenobarbital. En raras ocasiones se manifestó encefalopatía con o sin fiebre o hiperamonemia inmediatamente después de instituir la monoterapia con Valproato, sin evidencia de disfunción hepática o de niveles plasmáticos inadecuadamente altos. Aunque se ha informado de recuperación luego de la

Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

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

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366





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

Dermatológicos: Se ha observado un aumento transitorio en la pérdida del cabello, desórdenes del cabello (tales como textura anormal del pelo, cambios en el color, crecimiento anormal), erupción cutánea, fotosensibilidad, prurito generalizado, eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson. Se han reportado casos aislados de necrólisis epidérmica tóxica, incluyendo un caso fatal en un lactante de 6 meses al que se le administraba Valproato y otras medicaciones concomitantes. También se ha informado otro caso fatal de necrólisis epidérmica tóxica, en un paciente de 35 años de edad con SIDA que recibía muchas medicaciones concomitantes y quién tenía antecedentes de múltiples reacciones dermatológicas provocadas por fármacos. Se han informado reacciones cutáneas serias con la coadministración de Lamotrigina y Valproato (ver Precauciones – Interacciones Medicamentosas).

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

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

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

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

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

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

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

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

Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

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

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366





con hiperglicemia no-cetósica preexistente.

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

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

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

Trastornos respiratorios, torácico y mediastínicos: Derrame Pleural

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

Informes/Reportes de reacciones adversas sospechadas

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

INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES

Los pacientes y/o sus tutores deberán ser advertidos de que el dolor abdominal, las náuseas, los vómitos y/o la anorexia pueden ser síntomas de pancreatitis que requieren evaluación clínica inmediata.

Los pacientes y/o sus tutores deberán ser informados de los signos y síntomas asociados con la encefalopatía hiperamoniémica (ver Precauciones-Hiperamonemia) y deberán, a su vez, informar al médico tratante en caso de que apareciera alguno de estos síntomas.

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

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

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

SOBREDOSIFICACIÓN

La sobredosis de valproato puede provocar somnolencia, bloqueo cardíaco, coma profundo e hipernatremia. Se han reportado muertes; sin embargo, los pacientes se han recuperado de niveles de valproato de hasta 2,120 mcg/mL.

En situaciones de sobredosis, la fracción del fármaco que no se une a la proteína es alta y la hemodiálisis o la hemoperfusión en tándem más la hemoperfusión pueden provocar una eliminación significativa del fármaco. El beneficio del lavado gástrico o emesis variará con el tiempo transcurrido desde la ingestión. Deben aplicarse medidas generales de apoyo con especial atención al mantenimiento de una diuresis adecuada.

Se ha informado que la naloxona revierte los efectos depresores del SNC de la sobredosis de valproato. Debido a que, en teoría, la naloxona también podría revertir los efectos antiepilépticos del valproato, debe usarse con precaución en pacientes con epilepsia.

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

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Ciudad de Buenos Aires – Teléfono: (011) 4962-6666 / 2247
- Hospital A. Posadas – Provincia de Buenos Aires – Teléfono: (011) 4654-6648 / 4658- 7777

Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

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

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366





- Hospital de Niños Pedro Elizalde – Ciudad de Buenos Aires – Teléfono: (011) 4300-2115
- Hospital de Niños Sor María Ludovica – La Plata – Teléfono: (0221) 451-5555
- Sanatorio de Niños – Rosario – Teléfono: (0341)-448-0202
- Oportunamente otros Centros de Intoxicaciones.

CONSERVACIÓN

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

PRESENTACIÓN

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

“ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA. NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA”

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

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. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

Para información adicional y reporte de evento adverso con el producto comunicarse al Departamento Médico: 011-6090-3100.

Fecha de última revisión:

Aprobado por disposición:



KRIEGER, Elina Vanesa

CUIL 27260692572

Ing. 250092572 C1001AFB

Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989

B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As., Argentina

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-97108162 PROSP

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.10.27 21:49:52 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.10.27 21:49:53 -03:00