



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº **5480**

BUENOS AIRES, **13 SEP 2012**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-011689-12-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto VALCOTE ER / DIVALPROATO DE SODIO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN CONTROLADA, 500 mg; 250 mg, autorizado por el Certificado Nº 38.638.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 240 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto Nº 425/10.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº

5480

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 96 a 179, desglosando de fojas 96 a 123, para la Especialidad Medicinal denominada VALCOTE ER / DIVALPROATO DE SODIO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN CONTROLADA, 500 mg; 250 mg, propiedad de la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 38.638 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

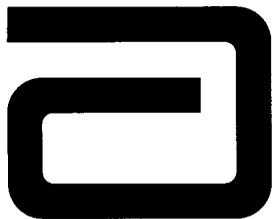
Expediente Nº 1-0047-0000-011689-12-6

DISPOSICIÓN Nº

nc

5480


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



PROYECTO DE PROSPECTO

VALCOTE ER

LISTA Nº: 7126 / 3826

DIVALPROATO DE SODIO

COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN CONTROLADA

Venta bajo receta –Industria Norteamericana

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

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

Cada comprimido de VALCOTE ER 250 mg contiene: Divalproato de sodio (equivalente a 250 mg de Ácido Valproico) 269,10 mg; Hipromelosa 2208; Celulosa microcristalina; Dióxido de silicio, Opadry YS – 1-19025-A Claro, Opadry II -30-18037 Blanco; Sorbato de potasio; Tinta azul (para impresión de comprimido).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiepiléptico y preventivo de la migraña. Antimaniaco.

INDICACIONES

Manía

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

Un episodio mixto está caracterizado por los criterios de un episodio maníaco junto con aquellos de un episodio de depresión mayor (humor deprimido, pérdida de interés o placer en casi todas las actividades).

La eficacia de VALCOTE ER está basada en parte en estudios llevados a cabo en esta indicación y fue confirmada en un estudio de tres semanas de duración en pacientes que reunían los criterios del DSM-IV TR para el trastorno bipolar I, de tipo maníaco o mixto, internados por manía aguda.

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

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica Yoshida
Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.



Epilepsia

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

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

Migraña

VALCOTE ER está indicado para la prevención de la migraña en adultos. No existe evidencia que avale la utilidad de VALCOTE ER en el tratamiento del episodio agudo de este tipo de cefalea. Debido a que el Ácido Valproico puede resultar perjudicial para el feto, VALCOTE ER deberá ser empleado en mujeres en edad fértil únicamente después de una profunda evaluación con la paciente de los beneficios potenciales del tratamiento frente a dicho riesgo (véase Advertencias – Empleo durante el embarazo, Precauciones). VÉASE ADVERTENCIAS PARA CONSIDERACIONES RELACIONADAS CON CASOS FATALES DE DISFUNCIÓN HEPÁTICA.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Farmacodinamia

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

Farmacocinética

Absorción/Biodisponibilidad

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

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

Conversión de Divalproato de sodio a VALCOTE ER

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

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica Yoshida
Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.



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

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

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

Drogas antiepilépticas concomitantes (fueron evaluadas Topiramato, Fenobarbital, Carbamazepina, Fenitoína y Lamotrigina), que inducen el sistema de la citocromo P450, no alteró significativamente la biodisponibilidad de Valproato cuando se realizó la conversión de Divalproato de sodio a VALCOTE ER.

Se ha demostrado que, después de la administración de dosis múltiples, VALCOTE ER administrado una vez al día provoca una fluctuación porcentual (definida como $100 \times [C_{max} - C_{min}] / [\text{concentración promedio}]$) 10-20% inferior a la de VALCOTE Comprimidos de cubierta entérica administrado dos veces por día. VALCOTE Comprimidos de liberación controlada y VALCOTE Comprimidos de cubierta entérica no son bioequivalentes.

Distribución

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

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

Metabolismo: El Valproato es metabolizado casi en su totalidad por el hígado. En pacientes adultos que reciben monoterapia, el 30-50% de una dosis administrada aparece en la orina como conjugado glucurónico. La otra vía metabólica principal es la beta-oxidación en las mitocondrias, lo que generalmente representa más del 40% de la dosis. Normalmente, menos del 15-20% de la dosis se elimina por otros mecanismos oxidativos. Menos del 3% de la dosis administrada se excreta intacta en la orina.

La relación entre la dosis y la concentración de Valproato total no es lineal; la concentración no aumenta en forma proporcional a la dosis, sino que aumenta en menor grado debido a la saturación de los sitios de unión a las proteínas plasmáticas. La cinética de la droga libre es lineal.

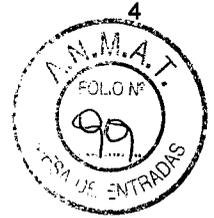
Eliminación: El clearance plasmático medio y el volumen de distribución del Valproato total son de 0,56 litro/h/1,73 m² y 11 litros/1,73 m², respectivamente. El clearance plasmático medio y el volumen de distribución del Valproato libre son de 4,6 litros/h/1,73 m² y 92 litros/1,73 m². La vida media termi-

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica

Dra. Mónica Yoshida
Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.



nal promedio del Valproato como monoterapia osciló entre 9 y 16 horas después de la administración oral de 250 mg - 1g.

Los valores citados se aplican principalmente a pacientes que no reciben drogas que afectan los sistemas enzimáticos del metabolismo hepático. Por ejemplo, los pacientes que reciben agentes anti-epilépticos enzimoinductores (Carbamazepina, Fenitoína y Fenobarbital) depurarán el Valproato en forma más rápida.

Debido a estos cambios en el clearance del Valproato, deberá intensificarse el monitoreo de las concentraciones antiepilépticas cada vez que se agreguen o se suspendan fármacos antiepilépticos concomitantes.

Poblaciones especiales

Neonatos: Nota: Hasta el momento no se ha establecido la seguridad y eficacia del Divalproato de sodio de Liberación prolongada en la profilaxis de la migraña en pacientes pediátricos. Por lo tanto, la información detallada a continuación, sólo es aplicable en dichos pacientes para la indicación: epilepsia. Dentro de los primeros dos meses de vida, los niños presentan una capacidad marcadamente disminuida para eliminar el Valproato en comparación con niños mayores y adultos. Esto se debe a un clearance más bajo (quizás por el desarrollo demorado del sistema de la glucuroniltransferasa y otros sistemas enzimáticos comprometidos en la eliminación del Valproato) y al mayor volumen de distribución (en parte por la unión disminuida a las proteínas plasmáticas). Por ejemplo, en un estudio, la vida media en los niños de menos de 10 días de vida osciló entre 10 y 67 horas en comparación con un rango de 7 a 13 horas en niños mayores de 2 meses.

Niños: Nota: Hasta el momento no se ha establecido la seguridad y eficacia del Divalproato de sodio de Liberación prolongada en la profilaxis de la migraña en pacientes pediátricos. Por lo tanto, la información detallada a continuación, sólo es aplicable en dichos pacientes para la indicación: epilepsia. Los pacientes pediátricos (entre 3 meses y 10 años) poseen un 50% más de clearance, expresado en el peso (es decir, ml/min/kg), que los adultos. Los niños mayores de 10 años presentan parámetros farmacocinéticos similares a los de los adultos. El perfil farmacocinético de Valproato luego de la administración de Divalproato de sodio de liberación prolongada fue caracterizado en un estudio multicéntrico de múltiples dosis, abierto, sin ayuno, en niños y adolescentes. Las dosis de Divalproato de Sodio de liberación prolongada suministrada una vez por día oscilaron entre 250 y 1750 mg.

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

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

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

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

Efectos de las enfermedades:

Enfermedades hepáticas: (véase Advertencias, Contraindicaciones). Las enfermedades hepáticas alteran la capacidad de eliminar Valproato. En un estudio, el clearance del Valproato libre disminuyó un 50% en 7 pacientes con cirrosis y un 16% en 4 pacientes con hepatitis aguda, en comparación con

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica Yoshida
Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.



6 pacientes sanos. En dicho estudio, la vida media del Valproato aumentó de 12 a 18 horas. Las enfermedades hepáticas también están asociadas con menores concentraciones de albúmina y mayores fracciones libres (de 2 a 2,6 veces) de Valproato. Por consiguiente, el monitoreo de las concentraciones totales puede dar lugar a interpretaciones falsas, ya que en pacientes con hepatopatías las concentraciones libres pueden ser muy elevadas, mientras que las concentraciones totales pueden parecer normales.

Enfermedades renales: Se ha informado de una ligera reducción (27%) en el clearance del Valproato libre en pacientes con insuficiencia renal (clearance de creatinina <10 ml/min); sin embargo, la hemodiálisis generalmente reduce las concentraciones de Valproato en alrededor de un 20%. Por lo tanto, no sería necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. En estos pacientes, la unión a las proteínas se ve considerablemente reducida, por lo que el monitoreo de las concentraciones totales puede llevar a interpretaciones erróneas.

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

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

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

POSOLOGÍA - FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

Manía

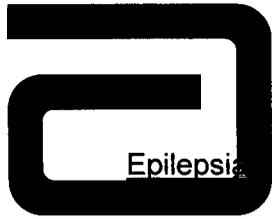
Los comprimidos de VALCOTE ER se administran por vía oral. La dosis inicial recomendada es de 25 mg/kg/día administrada una vez al día. Esta dosis deberá aumentarse tan rápidamente como sea posible hasta alcanzar la menor dosis terapéutica que produzca el efecto clínico deseado o el rango de concentraciones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

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica Yoshida
Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.



Epilepsia

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

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

Crisis parciales complejas (CPC)

Para adultos y niños de 10 o más años de edad.

Monoterapia (terapia inicial)

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

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

Cambio a monoterapia

Los pacientes deberán iniciar el tratamiento con dosis de 10-15 mg/kg/día. La dosis deberá ser aumentada de 5 a 10 mg/kg/semana para alcanzar una respuesta clínica óptima. Habitualmente ésta se alcanza con dosis diarias inferiores a 60 mg/kg/día. Si dicha respuesta no se alcanza, deberán medirse los niveles plasmáticos para determinar si están dentro del rango terapéutico usualmente aceptado (50-100 mcg/ml). No pueden hacerse recomendaciones con respecto a la seguridad del Valproato para su uso en dosis mayores a 60 mg/kg/día. La dosificación de las drogas antiepilépticas concomitantes (AED) puede reducirse habitualmente en aproximadamente un 25% cada dos semanas. Esta reducción puede iniciarse al comienzo del tratamiento con Divalproato sódico o demorarse por una a dos semanas si se sospecha la ocurrencia de crisis como consecuencia de la misma. La velocidad y duración de la suspensión de la droga antiepiléptica concomitante puede ser altamente variable, y los pacientes serán rigurosamente monitoreados durante este período debido al posible aumento de frecuencia de las crisis.

Tratamiento adyuvante

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

En un estudio de tratamiento adyuvante para CPC, en el cual los pacientes recibían Carbamazepina o Fenitoína agregados al Divalproato de sodio, no fue necesario realizar ajustes de la dosis de Carba-


Dra. María Alejandra Blanc

Co-Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.


Dra. Mónica Yoshida

Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.



mazepina o Fenitoína. Sin embargo, dado que el Divalproato de sodio puede interactuar con éstos u otras drogas antiepilépticas administradas concomitantemente, así como con otras drogas (ver Interacciones Medicamentosas), se recomienda determinar periódicamente las concentraciones plasmáticas de las drogas antiepilépticas concomitantes durante la primera fase del tratamiento (ver Interacciones Medicamentosas).

Crisis de ausencia simples y complejas para adultos y niños de 10 años o más

La dosis inicial recomendada es de 15 mg/kg/día, aumentando a intervalos de una semana entre 5 y 10 mg/kg/día hasta que puedan controlarse las crisis o los efectos adversos impidan posteriores aumentos. La dosis máxima recomendada es de 60 mg/kg/día.

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

Como la dosificación de Divalproato de sodio es titulada en forma ascendente, las concentraciones sanguíneas de Fenobarbital y/o Fenitoína pueden verse afectadas (ver Precauciones).

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

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

Conversión a Divalproato de sodio de liberación prolongada

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

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

Tabla de Conversión de dosis

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

Dra. María Alejandra Blanc

Co-Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica Yoshida

Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.



Divalproato de sodio Dosis diaria total (mg)	Divalproato de sodio de liberación prolongada (mg)
2875	3000
2875	3250
3000 - 3125	3500

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

Las concentraciones plasmáticas Cmin de Divalproato de sodio de liberación prolongada son equivalentes al Divalproato de sodio pero pueden variar con los pacientes luego de la conversión.

Si no se lograra una respuesta clínica satisfactoria se deberán medir niveles plasmáticos para determinar si estos se encuentran o no dentro del riesgo terapéutico usualmente aceptado (50 a 100 mcg/ml).

Profilaxis de la migraña

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

Recomendaciones posológicas generales

Posología en pacientes geriátricos

Debido a una disminución en el clearance de la fracción libre de Valproato y a una posible mayor susceptibilidad a la somnolencia, las dosis iniciales en pacientes geriátricos deberán reducirse. Las dosis iniciales inferiores a 250 mg en ancianos sólo podrán alcanzarse con el uso de otras presentaciones de Divalproato de sodio. La dosificación deberá ir aumentándose en forma más paulatina, con monitoreo periódico de la ingesta de alimentos y de agua, deshidratación, somnolencia y otros episodios adversos. Deberá considerarse la reducción de la dosis o la suspensión de Valproato en pacientes con ingesta deficiente de líquidos o alimentos y en pacientes con excesiva somnolencia. La dosis terapéutica definitiva deberá alcanzarse en base a la respuesta clínica y tolerancia del paciente (véase Advertencias).

Episodios adversos relacionados a la dosis

La incidencia de episodios adversos (particularmente elevación de las enzimas hepáticas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. La probabilidad de trombocitopenia aumenta significativamente con concentraciones totales de Valproato ≥ 110 mcg/ml en mujeres o ≥ 135 mcg/ml en hombres (véase Precauciones). Deberá evaluarse el beneficio de un mayor efecto terapéutico con dosis más altas frente a la posibilidad de una mayor incidencia de las reacciones adversas.

Irritación gastrointestinal

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

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica Yoshida
Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.



Cumplimiento

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

CONTRAINDICACIONES

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

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

El divalproato de sodio está contraindicado en pacientes con conocida enfermedad de Alpers o Alpers Huttenlocher (véase Advertencias - Hepatotoxicidad).

El Divalproato de sodio está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la droga.

ADVERTENCIAS

Hepatotoxicidad

Se han producido casos fatales de insuficiencia hepática en pacientes que recibían Ácido Valproico. Por lo general, se registraron durante los primeros seis meses de tratamiento. La hepatotoxicidad severa o fatal puede estar precedida de síntomas inespecíficos, tales como malestar general, debilidad, letargia, edema facial, anorexia y vómitos. Los pacientes deberán ser estrictamente controlados para detectar la presencia de dichos síntomas. Deberán realizarse análisis de la función hepática antes de iniciar la terapia, y a intervalos regulares durante la misma, especialmente durante los primeros 6 meses de tratamiento. Sin embargo, los médicos no deberán confiar solamente en la bioquímica sérica, ya que los resultados de dichas pruebas pueden no ser anormales en todos los casos. También deberán considerarse los resultados de los exámenes físicos periódicos y la historia clínica de los pacientes.

Deberá tenerse mucha precaución cuando se administre VALCOTE en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática. Los pacientes que reciben anticonvulsivantes múltiples, los niños, pacientes con trastornos metabólicos congénitos, con severos trastornos convulsivos acompañados de retraso mental y con enfermedad cerebral orgánica pueden constituir un grupo de particular riesgo. La experiencia indica que los niños menores de 2 años están expuestos a un riesgo considerablemente mayor de hepatotoxicidad fatal, especialmente si pertenecen a alguno de los grupos de particular riesgo antes mencionados. La experiencia en epilepsia ha demostrado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal en pacientes mayores de 2 años decrece considerablemente a medida que aumenta la edad. No se recomienda el empleo de VALCOTE ER en niños (véase Precauciones – Empleo en pediatría).

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

Se recomienda precaución cuando se prescriba divalproato de sodio a pacientes con sospecha de enfermedades mitocondriales asociadas con mutaciones en el gen que codifica para la polimerasa gamma (POLG) del ADN debido al riesgo de hepatotoxicidad grave, que puede ser mortal. El dival-

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica Yoshida
Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.



proato de sodio no debe administrarse a pacientes con conocida enfermedad de Alpers o Alpers-Huttenlocher (véase Contraindicaciones).

Pancreatitis

Se han informado casos de pancreatitis potencialmente mortales en niños y adultos tratados con Valproato. Algunos de los casos se describieron como pancreatitis hemorrágicas cuyos síntomas iniciales progresaron rápidamente hasta la muerte. Algunos casos se presentaron poco después de iniciado el tratamiento y otros después de varios años de terapia. En base a los casos registrados, el índice excede al esperado en la población general, y hubo casos de pancreatitis con recidiva después de reiniciado el tratamiento con Valproato. En estudios clínicos llevados a cabo en 2416 pacientes se observaron dos casos de pancreatitis sin etiología alternativa, lo que representa una experiencia de 1044 pacientes-año. Los pacientes y/o tutores deberán tener en cuenta que el dolor abdominal, las náuseas, los vómitos y/o la anorexia pueden ser síntomas de pancreatitis que requieren evaluación clínica inmediata. Si se diagnostica pancreatitis, deberá suspenderse la terapéutica con Valproato e iniciar un tratamiento alternativo para la afección clínica subyacente, según indicación clínica.

Somnolencia en ancianos

En los pacientes de edad avanzada, la dosificación deberá incrementarse más paulatinamente, con monitoreo periódico de la ingesta de líquidos y nutrientes, deshidratación, somnolencia y de otros episodios adversos. Deberá considerarse la reducción de la dosis o la suspensión de Valproato en pacientes con ingesta hídrica o alimentaria deficiente y en pacientes con somnolencia excesiva (véase Posología – Forma de Administración).

Trombocitopenia

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

Trastornos del ciclo de la urea

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

(1) Pacientes con una historia inexplicada de encefalopatía o coma, encefalopatía asociada con una carga proteica, encefalopatía relacionada con el embarazo o el post-parto, retraso mental inexplicado, o antecedentes de niveles plasmáticos elevados de amonio o glutamina; (2) Pacientes con vómitos y letargia cíclicos, irritabilidad episódica extrema, ataxia, nitrógeno ureico bajo o supresión proteica; (3) Pacientes con antecedentes familiares de trastornos del ciclo de la urea o antecedentes familiares de muertes infantiles inexplicadas (particularmente varones); (4) Pacientes con otros signos o síntomas de trastornos del ciclo de la urea. Los pacientes que desarrollen síntomas de encefalopatía hiperamoniémica inexplicada mientras reciben tratamiento con Valproato deberán recibir tratamiento inmediato (incluyendo discontinuación de la terapia con Valproato) y ser evaluados para descartar trastornos subyacentes del ciclo de la urea (ver Contraindicaciones y Precauciones).

Conducta e ideas suicidas

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica Yoshida
Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.



Se ha reportado un incremento del riesgo de conducta o pensamientos de suicidio en pacientes tratados con antiépilépticos para cualquiera de las indicaciones. Este mayor riesgo de conducta o pensamientos suicidas con los antiépilépticos se observó ya en la primera semana después de iniciado el tratamiento y continuó durante el período de tratamiento evaluado. El riesgo relativo de conducta o pensamientos suicidas fue más elevado en los estudios clínicos en epilepsia que en los estudios clínicos en trastornos psiquiátricos u otros trastornos, pero las diferencias en el riesgo absoluto fueron similares en las indicaciones para epilepsia y psiquiátricas. Los pacientes tratados con antiépilépticos para alguna de las indicaciones deben ser monitoreados por posible aparición o agravamiento de la depresión, conducta o pensamientos suicidas y/o cambios inusuales en el estado de ánimo o comportamiento.

El médico que esté considerando recetar Divalproato de Sodio u otro antiépiléptico deberá evaluar el riesgo de conducta o pensamientos suicidas frente al riesgo de la enfermedad sin tratar. La epilepsia y muchos otros trastornos para los cuales se recetan antiépilépticos se encuentran de por sí asociados con morbilidad y mayor riesgo de conducta y pensamientos suicidas.

En caso de aparición de conductas y pensamientos suicidas durante el tratamiento, el médico deberá considerar si la aparición de estos síntomas en un determinado paciente puede estar relacionada con la enfermedad que está siendo tratada. Se deberá informar a los pacientes, cuidadores y familiares que los antiépilépticos aumentan el riesgo de conducta y pensamientos suicidas y advertirles de la necesidad de estar alertas ante la aparición o agravamiento de los signos y síntomas de depresión, cambios inusuales en el estado de ánimo o comportamiento, o la aparición de conducta o pensamientos suicidas o daño hacia ellos mismos. Los comportamientos que generen preocupación deben ser informados inmediatamente al médico.

Interacciones con antibióticos carbapenémicos

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

Empleo durante el embarazo

De acuerdo con trabajos publicados y no publicados, el Ácido Valproico puede producir efectos teratogénicos, como defectos en el tubo neural (por ejemplo: espina bífida) en hijos de mujeres que reciben la droga durante el embarazo.

Los datos descriptos más adelante provienen casi exclusivamente de mujeres tratadas con Valproato como antiépiléptico. Existen numerosos artículos en la literatura médica que indican que el empleo de agentes antiépilépticos durante el embarazo produce una mayor incidencia de defectos congénitos. A pesar de que existe una mayor cantidad de datos sobre la Trimetadiona, la Parametadiona, la Fenitoína y el Fenobarbital, hay artículos que sugieren la posibilidad de una asociación similar con el empleo de otras drogas antiépilépticas. Por lo tanto, las mismas deberán administrarse en mujeres en edad fértil únicamente si se demuestra que las drogas son imprescindibles para el control de la crisis.

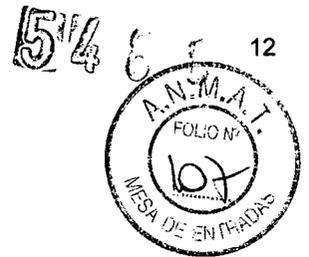
La incidencia de defectos del tubo neural en el feto puede aumentar en madres tratadas con Valproato durante el primer trimestre del embarazo. El Centro de Control de Enfermedades de EE.UU. (CDC) ha estimado que el riesgo de una mujer expuesta al Ácido Valproico de dar a luz a un hijo con espina bífida es de aproximadamente 1 o 2%.

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica Yoshida
Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.



Se han registrado también otras anomalías congénitas (por ejemplo, defectos craneofaciales, malformaciones cardiovasculares, **hipospadias** y anomalías que comprometen varios sistemas orgánicos) compatibles e incompatibles con la vida. No se dispone de datos suficientes como para determinar su incidencia.

La mayor incidencia de defectos congénitos en mujeres con trastornos convulsivos tratadas con agentes antiepilépticos no puede considerarse como una relación causa / efecto. Existen problemas metodológicos intrínsecos para obtener datos adecuados sobre la teratogénesis de dichos agentes en seres humanos; los factores genéticos o el estado epiléptico en sí pueden contribuir más a las anomalías congénitas que el tratamiento farmacológico.

Se han comunicado informes de retraso en el desarrollo, autismo y/o trastorno del espectro autista en los hijos de mujeres que recibieron Ácido Valproico durante el embarazo.

Las pacientes que reciben Valproato pueden desarrollar anomalías en la coagulación. Una paciente que presentaba niveles bajos de fibrinógeno mientras tomaba anticonvulsivantes múltiples, incluyendo Valproato, dio a luz a un bebé con afibrinogenemia que posteriormente falleció de hemorragia. Los parámetros de coagulación deberán ser estrictamente controlados cuando se emplee Valproato durante el embarazo. Se ha informado de insuficiencia hepática que provocó la muerte de un recién nacido y de un lactante después de la administración de Valproato durante el embarazo.

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

Las medicaciones antiepilépticas no deberán suspenderse en forma abrupta en pacientes que reciben la droga para prevenir crisis serias, debido a la posibilidad de precipitar un status epilepticus con hipoxia y riesgo de muerte. En los casos en los que la severidad y la frecuencia del trastorno convulsivo son tales que la suspensión de la medicación no representa ningún riesgo serio para la paciente, se podrá considerar la interrupción del fármaco antes y durante el embarazo. Sin embargo, un ataque convulsivo leve puede presentar cierto riesgo para el embrión o feto en desarrollo.

El médico deberá evaluar los beneficios del tratamiento frente a los riesgos al tratar o aconsejar a mujeres en edad fértil. Si esta droga se empleara durante el embarazo o si la paciente quedara embarazada durante el tratamiento, se le deberá advertir del riesgo potencial para el feto.

Como parte de los cuidados prenatales de rutina, deberán realizarse estudios para detectar defectos del tubo neural u otras anomalías en mujeres en edad fértil que reciban Valproato empleando procedimientos universalmente aceptados y de uso corriente.

PRECAUCIONES

Disfunción hepática

(Véase Contraindicaciones y Advertencias).

Pancreatitis

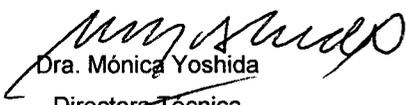
(Véase Advertencias).

Generales

Dado que se han comunicado casos de trombocitopenia (véase Advertencias), inhibición de la fase secundaria de la agregación plaquetaria y anomalías en los parámetros de coagulación (por ejemplo, fibrinógeno bajo), se recomienda realizar pruebas de coagulación y recuentos plaquetarios


Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.


Dra. Mónica Yoshida
Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.



antes de iniciar el tratamiento y a intervalos regulares durante el mismo. En los pacientes tratados con VALCOTE, se recomienda controlar el recuento plaquetario y los parámetros de coagulación antes de ser sometidos a procedimientos quirúrgicos. En un estudio clínico con VALCOTE empleado como monoterapia en pacientes epilépticos, 34/126 pacientes (27%) que recibían un promedio de aproximadamente 50 mg/kg/día presentaron por lo menos un valor plaquetario $\leq 75 \times 10^9$ /litro. Se les retiró la medicación a aproximadamente la mitad de dichos pacientes, con normalización posterior de los recuentos plaquetarios. En el resto de los pacientes, los recuentos plaquetarios se normalizaron con la continuación de la terapia. En este estudio, la probabilidad de trombocitopenia pareció aumentar significativamente con concentraciones totales de Valproato ≥ 110 mcg/ml (mujeres) o ≥ 135 mcg/ml (hombres). La presencia de hemorragias, hematomas o trastornos de la hemostasia / coagulación constituye una indicación para reducir la dosis o suspender el tratamiento.

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

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

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

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

Reacción de hipersensibilidad multiorgánica

Se han informado reacciones aisladas de hipersensibilidad multiorgánica con una estrecha relación temporal después de la iniciación de la terapéutica con Valproato en adultos y niños (mediana de tiempo hasta la detección 21 días; rango 1 a 40). Aunque escasos, muchos de estos casos necesitaron hospitalización y, al menos, un deceso ha sido reportado.

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

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

Debido a que el trastorno es variable en su expresión, pueden presentarse otros signos y síntomas de otros sistemas no mencionados anteriormente.

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

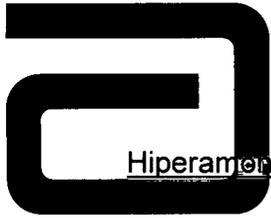
Aunque no es muy clara la existencia de una sensibilidad cruzada con otras drogas que pudiera producir este síndrome, la experiencia entre drogas asociadas con hipersensibilidad multiorgánica indicaría esta posibilidad.

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica Yoshida
Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.



Hiperamoniemia

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

Asimismo, deberá considerarse la hiperamoniemia en pacientes con hipotermia (ver Precauciones – Hipotermia).

Si el amonio estuviera aumentado se deberá discontinuar el tratamiento con Valproato. Deberán iniciarse intervenciones apropiadas para el tratamiento de la hiperamoniemia y tales pacientes deberán someterse a una investigación para trastornos subyacentes del ciclo de la urea (ver Contraindicaciones Y Advertencias-Trastornos del ciclo de la urea y Precauciones- Hiperamoniemia y encefalopatía asociadas con el uso concomitante de Topiramato).

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

Hiperamoniemia y encefalopatía asociadas con el uso concomitante de Topiramato

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

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

La hipotermia también puede ser una manifestación de la hiperamoniemia (ver Precauciones – Hipotermia).

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

Este evento adverso no se debe a una interacción farmacocinética.

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

Los pacientes con errores congénitos del metabolismo o actividad mitocondrial hepática reducida pueden presentar mayor riesgo de hiperamoniemia con o sin encefalopatía.

Aunque no se ha estudiado, una interacción entre Topiramato y Ácido Valproico puede exacerbar defectos existentes o desenmascarar deficiencias en personas susceptibles (ver Contraindicaciones y Advertencias- Trastornos del ciclo de la urea y Precauciones- Hiperamoniemia).

Hipotermia

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

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica Yoshida
Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.



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

Carcinogénesis, mutagénesis, daño a la fertilidad

Carcinogénesis

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

Mutagénesis

El Valproato no demostró ser mutagénico en un ensayo bacteriano *in vitro* (Test de Ames). Se informó de un aumento en la frecuencia de intercambio de cromátidas hermanas en niños epilépticos tratados con Valproato, pero no se observó dicha asociación en otro estudio realizado en adultos. Existe evidencia de que dicho aumento podría estar asociado a la epilepsia, pero se desconoce su significado biológico.

Fertilidad

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

Embarazo

Embarazo Categoría D: (Véase Advertencias)

Lactancia

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

Empleo en pediatría

La seguridad y eficacia de VALCOTE ER para la profilaxis de la migraña, no han sido establecidas en pacientes de menos de 18 años de edad. La seguridad y eficacia de los comprimidos de Divalproato de sodio de liberación prolongada para el tratamiento de crisis parciales complejas, crisis simples y complejas de ausencia y crisis de tipo múltiple que incluyen crisis de ausencia, no han sido establecidas en pacientes pediátricos de menos de 10 años de edad.

La experiencia indica que los niños menores de 2 años están expuestos a un riesgo considerablemente mayor de hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con patologías de particular riesgo. La experiencia en epilepsia ha demostrado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal en niños mayores de 2 años decrece considerablemente a medida que aumenta la edad.

Empleo en geriatría

No se ha establecido la seguridad y eficacia de VALCOTE ER para la prevención de la migraña en pacientes mayores de 65 años.

En los estudios clínicos prospectivos doble ciego con VALCOTE Comprimidos de cubierta entérica de manía asociada con trastorno bipolar no participaron pacientes mayores de 65 años. Un estudio en pacientes geriátricos con demencia reveló somnolencia relacionada a la droga y suspensión del tra-

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica Yoshida
Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.

2



tamiento debido a somnolencia (véase Advertencias - Somnolencia en ancianos). En estos pacientes deberá reducirse la dosis inicial y deberán considerarse reducciones en la dosificación o suspensión del tratamiento en pacientes con excesiva somnolencia (véase Posología – Forma de Administración).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Efectos de las drogas coadministradas sobre el clearance del Valproato

Las drogas que afectan el nivel de expresión de las enzimas hepáticas, particularmente aquéllas que elevan los niveles de las glucuronil-transferasas (*por ejemplo Ritonavir*), pueden aumentar el clearance del Valproato. Por ejemplo, la Fenitoína, la Carbamazepina y el Fenobarbital (o la Primidona) pueden duplicar el clearance del Valproato. Por lo tanto, los pacientes bajo monoterapia generalmente presentan vidas medias más prolongadas y concentraciones más elevadas que los pacientes bajo politerapia con drogas anticonvulsivantes.

En cambio, los inhibidores de las isozimas del citocromo P450 (por ejemplo, los antidepresivos) ejercen poco efecto sobre el clearance del Valproato debido a que la oxidación mediada por los microsomas del citocromo P450 es una vía metabólica secundaria de relativamente poca importancia en comparación con la glucuronización y la beta-oxidación.

Debido a estas variaciones en el clearance del Valproato, siempre que se agreguen o se suspendan agentes enzimoinductores, deberá intensificarse el monitoreo de las concentraciones de Valproato y drogas concomitantes.

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

Drogas con las que se ha observado una interacción potencialmente significativa

Aspirina: Un estudio que comprendió la coadministración de aspirina en dosis antipiréticas (11 a 16 mg/kg) y Valproato en niños (n=6) reveló una menor unión a las proteínas y una inhibición del metabolismo del Valproato. La fracción libre de Valproato se cuadruplicó en presencia de la aspirina en comparación con el Valproato solo. La vía de la beta-oxidación que comprende el 2-E-Ácido Valproico, 3-OH-Ácido Valproico y 3-ceto Ácido Valproico disminuyó del 25% de los metabolitos totales excretados con Valproato solo a 8,3% en presencia de la aspirina. VALCOTE ER no está indicado para su empleo en niños (véase Precauciones – Empleo en pediatría). No se ha determinado si la interacción observada en este estudio se aplica también a los adultos, pero se recomienda precaución al co-administrar Valproato y aspirina.

Felbamato: Un estudio que comprendió la coadministración de 1200 mg/día de Felbamato y Valproato a pacientes con epilepsia (n=10) reveló un aumento del 35% (de 86 a 115 mcg/ml) en la concentración máxima media del Valproato en comparación con el Valproato solo. El incremento de la dosis de Felbamato a 2400 mg/día aumentó la concentración máxima media del Valproato a 133 mcg/ml (aumento adicional del 16%). Podrá ser necesario disminuir la dosis del Valproato cuando se inicie la administración de Felbamato.

Antibióticos carbapenémicos: Se ha informado de una reducción clínicamente significativa de la concentración sérica del Ácido Valproico en pacientes tratados con antibióticos carbapenémicos (Ertapenem, Imipenem, Meropenem) que puede producir pérdida del control de las convulsiones. No se ha dilucidado el mecanismo de esta interacción. Se recomienda controlar frecuentemente las concentraciones séricas de Ácido Valproico después del inicio del tratamiento con Carbapenem. Deberá considerarse un tratamiento antibacteriano o anticonvulsivante alternativo si las concentraciones séricas de

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica Yoshida
Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.



Ácido Valproico disminuyen significativamente o se deteriora el control de las convulsiones (ver Advertencias).

Rifampicina: Un estudio que comprendió la administración de una dosis única de Valproato (7 mg/kg) 36 horas después de 5 noches de administración de Rifampicina (600 mg/día) reveló un aumento del 40% en el clearance oral del Valproato. Podrá ser necesario un ajuste en la dosis del Valproato cuando se coadministre con Rifampicina.

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

Antiácidos: Un estudio que comprendió la coadministración de 500 mg de Valproato con antiácidos comúnmente administradas no reveló ningún efecto sobre el grado de absorción del Valproato.

Clorpromazina: Un estudio que comprendió la administración de 100 a 300 mg/día de Clorpromazina en pacientes esquizofrénicos que ya recibían Valproato (200 mg dos veces al día) reveló un aumento del 15% en los niveles plasmáticos mínimos del Valproato.

Haloperidol: En un estudio en el que se administraron de 6 a 10 mg/día de Haloperidol a pacientes esquizofrénicos que ya recibían Valproato (200 mg dos veces al día) no se registraron variaciones significativas en los niveles plasmáticos mínimos de Valproato.

Cimetidina y Ranitidina: La Cimetidina y la Ranitidina no afectan el clearance del Valproato.

Efectos del Valproato sobre otras drogas

El Valproato demostró ser un inhibidor débil de algunas isozimas del citocromo P450, epoxihidrasas y glucuroniltransferasas. La siguiente lista proporciona información respecto del potencial de influencia de la coadministración de Valproato sobre la farmacocinética o la farmacodinamia de varias medicaciones de prescripción corriente. Esta lista no estará nunca completa ya que continuamente se está informando de nuevas interacciones.

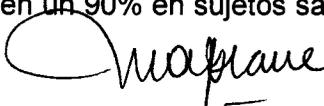
Drogas con las que se ha observado una interacción potencialmente significativa en presencia del Valproato

Amitriptilina/Nortriptilina: La administración de una dosis oral única de 50 mg de Amitriptilina a 15 voluntarios normales (10 hombres y 5 mujeres) que recibieron Valproato (500 mg dos veces al día) provocó una disminución del 21% en el clearance plasmático de Amitriptilina y del 34% en el clearance neto de Nortriptilina. En raras ocasiones los informes postmarketing revelaron una mayor concentración de Amitriptilina con la coadministración de Valproato. La administración concomitante de Valproato y Amitriptilina raramente ha sido asociada con toxicidad. Se recomienda controlar los niveles de Amitriptilina en pacientes tratados concomitantemente con Valproato. En presencia de Valproato deberá considerarse una reducción de la dosis de Amitriptilina/Nortriptilina.

Carbamazepina/Carbamazepina-10,11-Epóxido: Los niveles séricos de Carbamazepina (CBZ) disminuyeron un 17%, mientras que los de Carbamazepina-10,11-epóxido (CBZ-E) aumentaron en un 45% con la coadministración de Valproato y CBZ a pacientes epilépticos.

Clonazepam: El empleo concomitante de Ácido Valproico y Clonazepam puede inducir estados de ausencia en pacientes con antecedentes de este tipo de crisis.

Diazepam: El Valproato desplaza al Diazepam de sus sitios de unión a la albúmina plasmática e inhibe su metabolismo. La coadministración de Valproato (1500 mg/día) aumentó la fracción libre de Diazepam (10 mg) en un 90% en sujetos sanos (n=6). El clearance plasmático y el volumen de distri-


Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.


Dra. Mónica Yoshida
Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.



bución del Diazepam libre se redujeron en un 25% y 20% respectivamente en presencia de Valproato. La vida media de eliminación del Diazepam no varió con la administración de Valproato.

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

Lamotrigina: En un estudio de estado de equilibrio dinámico en el que participaron 10 voluntarios sanos, la vida media de eliminación de la Lamotrigina aumentó de 26 a 70 horas cuando se coadministró Valproato (165% de aumento). Deberá reducirse la dosis de Lamotrigina cuando se coadministre con Valproato. Se han reportado reacciones cutáneas serias (tales como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), cuando se administró Lamotrigina concomitantemente con Valproato. Ver el prospecto de Lamotrigina para detalles de dosificación con la administración concomitante con Valproato.

Fenobarbital: El Valproato demostró inhibir el metabolismo del Fenobarbital. La coadministración de Valproato (250 mg dos veces por día durante 14 días) y Fenobarbital a sujetos sanos (n=6) produjo un aumento del 50% en la vida media y una disminución del 30% en el clearance plasmático del Fenobarbital (dosis única de 60 mg). La fracción de la dosis de Fenobarbital excretada inalterada aumentó un 50% en presencia del Valproato.

Existe evidencia de seria depresión del SNC, con o sin elevaciones significativas en los niveles séricos del barbiturato o del Valproato. Se recomienda estricto monitoreo en pacientes que reciban tratamiento concomitante con barbitúricos por posibles signos de toxicidad neurológica. Deberán obtenerse las concentraciones barbitúricas séricas, si fuera posible, y luego reducir la dosis del barbitúrico, si fuera necesario.

Primidona: La Primidona se metaboliza a barbiturato y, por lo tanto, puede interactuar con el Valproato en forma similar al Fenobarbital.

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

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

Tolbutamida: Cuando en experimentos in vitro se agregó Tolbutamida a muestras de plasma tomadas de pacientes tratados con Valproato, la fracción libre de la Tolbutamida aumento del 20 a 50%. Se desconoce la relevancia clínica de este desplazamiento.

Topiramato - La administración concomitante de Ácido Valproico y Topiramato se ha asociado con hiperamoniemia con y sin encefalopatía (ver Contraindicaciones y Advertencias-Trastornos del ciclo de la urea y Precauciones- Hiperamoniemia e Hiperamoniemia y encefalopatía asociadas con el uso concomitante de Topiramato).

La administración concomitante de Topiramato con Ácido Valproico también ha sido asociada con hipotermia en pacientes que han tolerado estos dos agentes por separado. Se recomiendan determina-

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica Yoshida
Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.



ciones de los niveles de amoníaco en sangre en pacientes que informaron aparición de hipotermia (ver precauciones – Hipotermia y Precauciones – Hiperamonemiemia).

Warfarina: En un estudio in vitro, el Valproato aumentó la fracción libre de la Warfarina hasta un 32.6%. Si bien se desconoce la relevancia terapéutica de este hallazgo, se recomienda controlar los parámetros de coagulación cuando se administre VALCOTE a pacientes que reciben anticoagulante.

Zidovudina: En 6 pacientes HIV-seropositivos, el clearance de la Zidovudina (100 mg cada 8 horas) disminuyó en un 38% después de la administración de Valproato (250 ó 500 mg cada 8 horas); la vida media de la Zidovudina no se vio alterada.

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

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

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

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

Lorazepam: La administración concomitante de Valproato (500 mg 2 veces al día) y Lorazepam (1 mg dos veces al día) en hombres sanos (n=9) disminuyó el clearance plasmático de Lorazepam en un 17%.

Olanzapina – La administración de una dosis única de olanzapina a 10 voluntarios sanos con Valcote ER (1000 mg al día) no afectó la C_{max} ni la vida media de eliminación de la olanzapina. Sin embargo, el AUC de la olanzapina fue un 35% inferior en presencia de Valcote ER. Se desconoce la importancia clínica de estas observaciones.

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.

REACCIONES ADVERSAS

Manía

La incidencia de los eventos emergentes del tratamiento se determinaron en base a los datos combinados de dos estudios clínicos controlados contra placebo de tres semanas con VALCOTE ER en el tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar.

La Tabla 1 resume los eventos adversos informados en esos estudios, en los que la incidencia en el grupo tratado con VALCOTE ER fue superior al 5% y mayor a la del placebo.

TABLA 1

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

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica Yoshida
Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.



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

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

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

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

Sistema Cardiovascular: Hipertensión

Sistema Digestivo: Constipación, boca seca, flatulencia

Sistema Hemolinfático: Equimosis

Trastornos Metabólicos y Nutricionales: Edema periférico

Sistema Músculoesquelético: Mialgia

Sistema Nervioso: Marcha anormal, hipertonía, temblor

Sistema Respiratorio: Rinitis

Piel y Faneras: Prurito, erupción

Sentidos Especiales: Conjuntivitis

Sistema Urogenital: Infección urinaria, vaginitis

Epilepsia

Crisis parciales complejas (CPC)

Basado en un estudio controlado con placebo de terapéutica adyuvante de crisis parciales complejas, el Divalproato de sodio fue generalmente bien tolerado, siendo los efectos adversos de leves a moderados en gravedad. La intolerancia fue la razón primaria de discontinuación en pacientes tratados con Divalproato de sodio (6%) comparado con un 1% de los pacientes tratados con placebo.

La tabla 2 enumera los efectos adversos emergentes del tratamiento registrados en >5% de pacientes tratados con Divalproato de sodio y para los que la incidencia fue mayor que en el grupo placebo, en el estudio controlado con placebo de terapia adyuvante para el tratamiento de CPC. Dado que los pacientes también estaban recibiendo otras drogas antiepilépticas, no es posible determinar en la mayoría de los casos si los siguientes efectos adversos pueden ser atribuidos al Divalproato de sodio solamente o la combinación con otras drogas antiepilépticas.

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica Yoshida
Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.



TABLA 2

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

Sistema corporal/Episodios	Divalproato de sodio: (%) (n=77)	Placebo (%) (n=70)
Generales		
Cefalea	31	21
Astenia	27	7
Fiebre	6	4
Sistema gastrointestinal		
Náuseas	48	14
Vómitos	27	7
Dolor abdominal	23	6
Diarrea	13	6
Anorexia	12	0
Dispepsia	8	4
Constipación	5	1
Sistema nervioso		
Somnolencia	27	11
Temblor	25	6
Mareos	25	13
Diplopía	16	9
Ambliopía / visión borrosa	12	9
Ataxia	8	1
Nistagmus	8	1
Labilidad emocional	6	4
Anormalidades del pensamiento	6	0
Amnesia	5	1
Sistema Respiratorio		
Síndrome gripal	12	9
Infección	12	6
Bronquitis	5	1
Rinitis	5	4
Otros		
Alopecia	6	1
Pérdida de peso	6	0

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

TABLA 3

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

Sistema corporal/Episodio	Altas dosis (%) (n=131)	Bajas dosis (%) (n=134)
Generales		
Astenia	21	10

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica Yoshida
Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.



Sistema corporal / episodio	Altas dosis(%) (n=131)	Bajas dosis(%) (n=134)
Sistema digestivo		
Náuseas	34	26
Diarrea	23	19
Vómitos	23	15
Dolor abdominal	12	9
Anorexia	11	4
Dispepsia	11	10
Sistema hemolinfático		
Trombocitopenia	24	1
Equimosis	5	4
Metabólico / nutricional		
Aumento de peso	9	4
Edema periférico	8	3
Sistema nervioso		
Temblor	57	19
Somnolencia	30	18
Mareos	18	13
Insomnio	15	9
Nerviosismo	11	7
Amnesia	7	4
Nistagmus	7	1
Depresión	5	4
Sistema respiratorio		
Infección	20	13
Faringitis	8	2
Disnea	5	1
Piel y faneras		
Alopecia	24	13
Sentidos especiales		
Ambliopía / visión borrosa	8	4
Tinnitus	7	1

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

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

Generales: Dorsalgia, dolor de pecho, malestar

Sistema cardiovascular: Taquicardia, hipertensión, palpitaciones

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

Sistema hemolinfático: Petequias

Trastornos metabólicos / nutricionales: Aumento de TGO y TGP.

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

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica Yoshida
Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.



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

Sistema respiratorio: Sinusitis, tos incrementada, neumonía, epistaxis

Piel y faneras: Erupción, prurito, piel seca.

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

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

Migraña

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

La Tabla 4 presenta los episodios adversos registrados por los pacientes tratados con VALCOTE ER en el estudio controlado con placebo con una incidencia mayor del 5% y mayor que en el grupo de placebo.

TABLA 4

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

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

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

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

Generales: Lesión accidental, infección viral.

Sistema digestivo: Aumento del apetito, trastornos dentales.

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica Yoshida
Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.



Trastornos metabólicos / nutricionales: Edema, aumento de peso.

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

Sistema respiratorio: faringitis, rinitis.

Piel y faneras: Erupción.

Sentidos: Tinnitus.

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

TABLA 5

Episodios adversos registrados en >5% de los pacientes tratados con VALCOTE Cubierta entérica durante los estudios controlados con placebo en migraña con una incidencia mayor que en el grupo de placebo¹

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

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

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

Generales: Dolor pectoral.

Sistema cardiovascular: Vasodilatación.

Sistema digestivo: Constipación, xerostomía, flatulencia, estomatitis.

Sistema hemolinfático: Equimosis.

Trastornos metabólicos / nutricionales: Edema periférico.

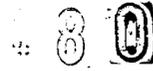
Sistema musculoesquelético: Calambres en las piernas.

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica Yoshida
Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.



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

Sistema respiratorio: Disnea, sinusitis.

Piel y faneras: Prurito.

Sistema urogenital: Metrorragia.

Otras poblaciones de pacientes

Los siguientes efectos adversos, no incluidos precedentemente, fueron registrados en más del 1% de los pacientes tratados con VALCOTE Cubierta entérica y con mayor incidencia que en el grupo de placebo en los estudios clínicos controlados con placebo para el tratamiento de la epilepsia o episodios maníacos asociados con trastorno bipolar:

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

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

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

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

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

Sistema musculoesquelético: Artralgia, artrosis, espasmo muscular.

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

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

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

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

Los efectos adversos informados con todas las formas posológicas de Valproato en estudios en epilepsia, informes espontáneos y otras fuentes, se describen a continuación por sistema corporal.

Gastrointestinales: Los efectos adversos más frecuentemente informados al iniciarse el tratamiento son: náuseas, vómitos e indigestión. Estos efectos son generalmente transitorios y raramente requieren la suspensión de la terapéutica. Se ha registrado diarrea, cólicos abdominales y constipación. También se ha registrado anorexia con pérdida de peso y aumento del apetito con aumento de peso. En algunos pacientes, muchos de los cuales tienen trastornos intestinales funcionales o anatómicos incluyendo (ileostomía o colostomía) trastornos gastrointestinales con tránsito gastrointestinal acortado, se reportó en informes post-marketing, la presencia de tabletas de Divalproato de sodio de liberación prolongada en materia fecal.

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica Yoshida
Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.



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 y parkinsonismo con el uso de Valproato. Se han registrado raros casos de coma en pacientes que recibían Valproato solo o en combinación con Fenobarbital. En raras ocasiones se manifestó encefalopatía con o sin fiebre o hiperamonemia inmediatamente después de instituir la monoterapia con Valproato, sin evidencia de disfunción hepática o de niveles plasmáticos inadecuadamente altos. Aunque se ha informado de recuperación luego de la discontinuación de la droga, se registraron casos fatales en pacientes con encefalopatía hiperamonéica, particularmente en pacientes con trastornos subyacentes del ciclo de la urea. (ver Advertencias - Trastornos del ciclo de la urea y Precauciones).

También se ha informado de atrofia cerebral reversible y demencia en asociación con la terapéutica con Valproato.

Dermatológicos: Caída transitoria del cabello, erupción cutánea, fotosensibilidad, prurito generalizado, eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson. Se han registrado casos aislados de necrólisis epidérmica tóxica, incluyendo un caso fatal de un lactante de 6 meses al que se le administraba Valproato y otras medicaciones concomitantes. Otro caso fatal de necrosis epidérmica tóxica fue el de un paciente de 35 años con SIDA que además recibía distintas medicaciones concomitantes y que tenía antecedentes de múltiples reacciones alérgicas a los fármacos. Se han informado reacciones cutáneas serias con la co-administración de Lamotrigina y Valproato (ver Precauciones e Interacciones Medicamentosas).

Psiquiátricos: Trastornos emocionales, depresión, psicosis, agresividad, hiperactividad, hostilidad y deterioro de la conducta.

Musculoesqueléticos: Debilidad.

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

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

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

Endócrinos: Menstruación irregular, amenorrea secundaria, hipertrofia mamaria, galactorrea y tumefacción paratiroidea. Anormalidades en las pruebas de la función tiroidea (véase Precauciones).

Ha habido informes espontáneos infrecuentes de poliquistosis ovárica, si bien no se ha establecido una relación causa / efecto.

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

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica Yoshida
Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.



Metabólicas: Hiperamonemia (véase Precauciones), hiponatremia y secreción inadecuada de hormona antidiurética.

Se han registrado casos aislados de síndrome de Fanconi, principalmente en niños. Se ha informado de concentraciones disminuidas de carnitina, aunque no se determinó su importancia clínica.

Se ha registrado hiperglicinemia, asociada con desenlace fatal en un paciente con hiperglicinemia no cetósica preexistente.

Genitourinarios: Enuresis e infección urinaria.

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

Otros: Reacción alérgica, anafilaxia, edema de las extremidades, lupus eritematoso, dolor óseo, aumento de la tos, neumonía, otitis media, bradicardia, vasculitis cutánea, fiebre e hipotermia.

INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES

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

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

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

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

SOBREDOSIFICACIÓN

La sobredosis de Valproato puede producir somnolencia, bloqueo cardíaco y coma profundo. Se han comunicado casos fatales; sin embargo, hubo pacientes que se recuperaron de niveles de Valproato de hasta 2120 mcg/ml. En caso de sobredosis, la fracción de droga no unida a las proteínas es alta y la hemodiálisis o la combinación de hemodiálisis con hemoperfusión puede eliminar gran parte de la droga. El beneficio del lavado gástrico o la emesis variarán según el tiempo transcurrido desde la ingestión del fármaco. Deberán aplicarse medidas generales de apoyo prestando particular atención al mantenimiento de una diuresis adecuada.

La Naloxona puede revertir los efectos sedativos de la sobredosis de Valproato sobre el SNC.

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica Yoshida
Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.



Debido a que la Naloxona teóricamente también podría revertir los efectos antiepilépticos del Valproato, deberá emplearse con precaución en pacientes con epilepsia.

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

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

En Uruguay:

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

CONSERVACIÓN

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

PRESENTACIÓN

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

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

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

Elaborado por Abbott Pharmaceuticals PR Ltd., Puerto Rico, USA.

Importado y distribuido por Abbott Laboratories Argentina S.A. - Ing. E. Butty 240, Piso 13 (C1001ABF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - *Planta Industrial*: Avda. Valentín Vergara 7989 (1891) Ingeniero Allan - Partido de Florencio Varela - Provincia de Buenos Aires

Directora Técnica: Mónica E. Yoshida- Farmacéutica

Fecha de última revisión: Junio 2012

Aprobado por Dsposición ANMAT N°

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica Yoshida
Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.