



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

DISPOSICIÓN Nº 6329

BUENOS AIRES, 04 SEP 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-010063-14-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto VALCOTE / DIVALPROATO DE SODIO, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS SPRINKLE, DIVALPROATO DE SODIO 134,50 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<sup>1</sup> y 2349/97.

Que a fojas 272 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y 1271/13.



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

DISPOSICIÓN Nº

6 3 2 9

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 69 a 119, desglosando de fojas 69 a 85, para la Especialidad Medicinal denominada VALCOTE / DIVALPROATO DE SODIO, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS SPRINKLE, DIVALPROATO DE SODIO 134,50 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 a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-010063-14-1

DISPOSICIÓN Nº

6 3 2 9

nc

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
Sub Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

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

Tel. 54 11 5776 7200  
Fax 54 11 5776 7217



0329

## PROYECTO DE PROSPECTO

Lista Nº 12044

**VALCOTE**

**DIVALPROATO DE SODIO**

Cápsulas Sprinkle - Venta bajo receta - Industria Estadounidense

### COMPOSICION

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

### ACCION TERAPEUTICA

Anticonvulsivante.

### INDICACIONES

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

Valcote Cápsulas Sprinkle también está indicado como tratamiento único y combinado en pacientes con crisis epilépticas de ausencia simple y compleja y como tratamiento combinado en pacientes con crisis múltiples que incluyen crisis de ausencia.

La ausencia simple se define como una muy breve obnubilación del sensorio o pérdida del conocimiento acompañadas por ciertas descargas epilépticas generalizadas sin otros signos clínicos detectables. Se emplea el término de ausencia compleja cuando también se encuentran presentes otros signos.

Ver Advertencias para consideraciones referentes a casos fatales de disfunción hepática.

### FARMACOLOGIA CLINICA

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

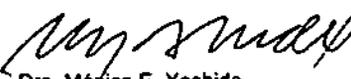
#### Farmacocinética

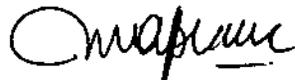
**Absorción/Biodisponibilidad:** Dosis orales equivalentes de productos conteniendo Divalproato de sodio (Valcote) y cápsulas conteniendo Ácido Valproico (Depakene) administran sistémicamente cantidades equivalentes de ión Valproato. Si bien el índice de absorción del ion Valproato puede variar según la formulación administrada (líquida, sólida o Sprinkle), las condiciones de uso (por ejemplo, en ayunas o posprandial) y el método de administración (por ejemplo, sea que el contenido de la cápsula se espolvoree sobre la comida o se ingiera intacta), estas diferencias serán de escasa importancia clínica bajo las condiciones de estado de equilibrio alcanzadas con el uso crónico para el tratamiento de la epilepsia. Sin embargo, al iniciar el tratamiento, es posible que existan diferencias importantes en la  $T_{max}$  y  $C_{max}$  entre los diferentes fármacos que contienen Valproato. Por ejemplo, en estudios de dosis única, el efecto de la alimentación influyó más sobre el índice de absorción del comprimido (aumento en la  $T_{max}$  de 4 a 8 horas) que sobre el de las cápsulas Sprinkle (aumento en la  $T_{max}$  de 3.3 a 4.8 horas).

Mientras que el índice de absorción desde el tracto gastrointestinal y la fluctuación en las concentraciones plasmáticas de Valproato varían según el régimen posológico y la formulación, es poco probable que se vea afectada la eficacia del Valproato como anticonvulsivante cuando se lo emplea en forma crónica. La experiencia con regímenes posológicos de 1 a 4 tomas diarias y los estudios en modelos de epilepsia en primates en los que se utilizó un ritmo de infusión constante, indican que la biodisponibilidad sistémica diaria total (grado de absorción) es el principal determinante del control de las convulsiones, y que las diferencias en las relaciones de las concentraciones plasmáticas máximas a mínimas entre las formulaciones de Valproato no son importantes desde el punto de vista clínico.

La coadministración de productos orales conteniendo Valproato con las comidas y el reemplazo entre las distintas formulaciones de Divalproato de sodio y Ácido Valproico no deberá provocar problemas clínicos en el manejo de los pacientes epilépticos (ver Posología - Forma de Administración). Sin embargo, cualquier variación en la posología o el agregado o interrupción de medicaciones concomitantes normalmente deberán ser acompañados por un estrecho monitoreo del estado clínico y de las concentraciones plasmáticas de Valproato.

**Distribución:** Unión a las proteínas: La unión del Valproato a las proteínas plasmáticas depende de la concentración, y la fracción libre aumenta desde alrededor del 10% a 40 mcg/ml hasta el 18.5% a 130 mcg/ml. La unión del Valproato a las proteínas se ve reducida en los ancianos, en pacientes con hepatopatías crónicas, pacientes con insuficiencia renal y en presencia de otras drogas (por ejemplo, aspirina). Por el contrario, el Valproato puede desplazar a ciertas drogas que se unen a las proteínas (por ejemplo, Fenitoina, Carbamazepina, Warfarina y Tolbutamida) (ver Interacciones Medicamentosas).

  
Dra. Mónica E. Yoshida  
Farmacéutica - Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

  
Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica - Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com  
Planta Industrial, Av. Valentín Vergara 7989  
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366

 **Abbott**

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

Tel. 54 11 5776 7200  
Fax 54 11 5776 7217



## PROYECTO DE PROSPECTO

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

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

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

**Eliminación:** El clearance plasmático medio y el volumen de distribución del Valproato total son de 0.56 l/h/1.73 m<sup>2</sup> y de 11 litros/1.73 m<sup>2</sup>, respectivamente. El clearance plasmático medio y el volumen de distribución del Valproato libre son de 4.6 l/h/1.73 m<sup>2</sup> y de 92 l/1.73 m<sup>2</sup>. La vida media terminal promedio del Valproato como monoterapia osciló entre 9 y 16 horas después de la administración oral de 250 a 1000 mg. Los estimados citados se aplican principalmente a pacientes que no reciben drogas que afectan los sistemas enzimáticos del metabolismo hepático. Por ejemplo, los pacientes que reciben drogas antiepilépticas enzimo-inductoras (Carbamazepina, Fenitofina y Fenobarbital) depurarán al Valproato más rápidamente. Debido a estos cambios en el clearance del Valproato, se deberá intensificar el monitoreo de las concentraciones antiepilépticas cuando se agregan o retiran fármacos antiepilépticos concomitantes.

### Poblaciones Especiales

**Neonatos:** Dentro de los primeros dos meses de vida, los niños presentan una capacidad marcadamente disminuida para eliminar el Valproato en comparación con los niños mayores y los adultos. Esto se debe al menor clearance (quizás por el desarrollo demorado del sistema de la glucuroniltransferasa y otros sistemas enzimáticos comprometidos en la eliminación del Valproato) y al mayor volumen de distribución (en parte por la unión disminuida a las proteínas plasmáticas). Por ejemplo, en un estudio, la vida media en los niños de menos de 10 días de vida osciló entre 10 y 67 horas en comparación con un rango de 7 a 13 horas en niños mayores de 2 meses.

**Niños:** Los pacientes pediátricos (por ejemplo, entre 3 meses y 10 años) poseen un 50% más de clearance, expresado por peso (es decir, ml/min/kg), que los adultos. Los niños mayores de 10 años presentan parámetros farmacocinéticos similares a los de los adultos.

**Ancianos:** La capacidad de los pacientes añosos (rango etáreo: 68 a 89 años) para eliminar al Valproato ha demostrado ser reducida en comparación con la de los adultos jóvenes (entre 22 y 26 años). El clearance intrínseco está reducido en un 39%; la fracción libre de Valproato está aumentada en un 44%. Por consiguiente, se deberá reducir la dosificación inicial en los ancianos (ver Posología - Forma de Administración).

**Sexo:** No existen diferencias en el clearance de la fracción libre, ajustado según el área de superficie corporal, entre hombres y mujeres ( $4,8 \pm 0,17$  y  $4,7 \pm 0,07$  l/h por 1,73 m<sup>2</sup>, respectivamente).

**Raza:** Los efectos de la raza sobre la cinética del Valproato no han sido estudiados.

**Hepatopatía:** (Ver Contraindicaciones y Advertencias): La enfermedad hepática altera la capacidad para eliminar al Valproato. También está asociada con menores concentraciones de albúmina y mayores fracciones libres (aumento de 2 a 2.6 veces) de Valproato. Por consiguiente, el monitoreo de las concentraciones totales puede ser engañoso ya que las concentraciones libres pueden ser muy elevadas en pacientes con hepatopatía, mientras que las concentraciones totales pueden parecer normales.

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

**Niveles Plasmáticos y Efecto Clínico:** La relación entre concentración plasmática y respuesta clínica no está bien documentada. Un factor contribuyente es la unión no lineal y concentración-dependiente del Valproato a las proteínas, lo que afecta al clearance de la droga. Por lo tanto, el monitoreo de la concentración sérica total de Valproato no constituye un índice confiable de los tipos bioactivos de Valproato. Por ejemplo, debido a que la unión del Valproato a las proteínas plasmáticas depende de la concentración, la fracción libre aumenta desde aproximadamente 10% a 40 mcg/ml hasta 18.5% a 130 mcg/ml. En los ancianos, en los pacientes hiperlipidémicos y en aquellos con enfermedad hepática y renal, las fracciones libres son más elevadas de lo previsto.

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

*Mónica E. Yoshida*  
Dra. Mónica E. Yoshida

Farmacéutica - Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7969  
B1691EUE, Ing. Allen. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366

*María Alejandra Blanc*  
Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica - Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott

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

Tel. 54 11 5776 7200  
Fax 54 11 5776 7217



0329

## PROYECTO DE PROSPECTO

### POSOLOGÍA - FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

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

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

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

**Monoterapia (terapia inicial):** El Divalproato de sodio no ha sido estudiado sistemáticamente como terapia inicial. Los pacientes iniciarán el tratamiento en dosis de 10 a 15 mg/kg/día. La dosificación será incrementada de 5 a 10 mg/kg por semana hasta alcanzar la respuesta clínica óptima. Comúnmente esta respuesta es alcanzada a dosis diarias por debajo de 60 mg/kg/día. Si una respuesta clínica satisfactoria no fuese alcanzada, deberán medirse los niveles plasmáticos para determinar si éstos están dentro del rango terapéutico usualmente aceptado (50 a 100 mcg/ml). No se pueden realizar recomendaciones referentes a la seguridad del uso de Valproato a dosis por encima de 60 mg/kg/día.

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

**Cambio a monoterapia:** Los pacientes deberán iniciar el tratamiento con dosis de 10-15 mg/kg/día. La dosis deberá ser aumentada de 5 a 10 mg/kg/semana para alcanzar la respuesta clínica óptima. Habitualmente esta respuesta se alcanza con dosis diarias por debajo de 60 mg/kg/día. Si la respuesta no fuese alcanzada deberán medirse los niveles plasmáticos para determinar si están dentro del rango terapéutico usualmente aceptado (50-100 mcg/ml). No se pueden realizar recomendaciones respecto a la seguridad del uso de Valproato a dosis por encima de los 60 mg/kg/día. La dosificación de las drogas antiepilépticas concomitantes pueden ser reducidas habitualmente en aproximadamente el 25% cada 2 semanas. Esta reducción puede iniciarse junto con el comienzo del tratamiento con Divalproato, o postergarse por 1 ó 2 semanas si existiera algún temor a la aparición de convulsiones con esta reducción. La velocidad y duración de la suspensión de las drogas antiepilépticas concomitantes puede ser muy variable, y los pacientes deberán ser monitorizados durante este período debido a la frecuencia aumentada de convulsiones.

**Tratamiento adyuvante:** El Divalproato de sodio puede ser agregado al régimen del paciente a una dosis de 10 a 15 mg/kg/día. La dosificación puede ser aumentada de 5 a 10 mg/kg/semana hasta alcanzar una respuesta clínica óptima. Habitualmente esta respuesta es alcanzada a dosis diarias por debajo de 60 mg/kg/día; si la respuesta no fuese alcanzada deberán medirse los niveles plasmáticos para determinar si están dentro del rango terapéutico aceptado (50-100 mcg/ml). No se pueden realizar recomendaciones con respecto a la seguridad de Divalproato con dosis por encima de los 60 mg/kg/día. Si la dosis diaria total excede los 250 mg deberá administrarse en dosis divididas.

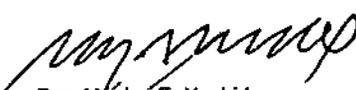
En un estudio de tratamiento adyuvante para CPC en que los pacientes recibían Carbamazepina o Fenitoína agregadas al Divalproato de sodio, no fue necesario realizar ajustes de las dosis de Carbamazepina o Fenitoína. Sin embargo, dado que el Valproato puede interactuar con éstas u otras drogas antiepilépticas en forma concomitante, así como con otras drogas (ver Interacciones Medicamentosas), se recomienda realizar determinaciones periódicas de las concentraciones plasmáticas de las drogas antiepilépticas concomitantes en el comienzo del tratamiento (ver Interacciones Medicamentosas).

**Crisis de ausencia simples y complejas:** La dosis inicial recomendada es de 15 mg/kg/día aumentando a intervalos de una semana de 5 a 10 mg/kg/día hasta que las crisis sean controladas o los efectos colaterales descarten posteriores aumentos. La dosificación máxima recomendada es 60 mg/kg/día. Si la dosis diaria total excediera los 250 mg se deberá administrar en dosis divididas.

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

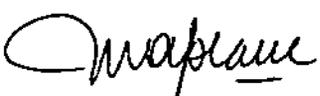
Debido a que la dosificación de Valcote se titula en forma creciente, las concentraciones sanguíneas de Fenobarbital y/o Fenitoína pueden verse afectadas (ver Precauciones).

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

  
Dra. Mónica E. Yoshida  
Farmacéutica - Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366

  
Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica - Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

 **Abbott**

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

Tel. 54 11 5776 7200  
Fax 54 11 5776 7217

0329



## PROYECTO DE PROSPECTO

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

### Recomendaciones Posológicas Generales

**Dosificación en gerontes:** Debido a una disminución en el clearance del Valproato libre, la dosis inicial deberá ser reducida. La dosificación deberá ir aumentándose más paulatinamente, con monitoreo periódico de la ingesta nutricional e hídrica, deshidratación, somnolencia y otros episodios adversos. Deberá considerarse la reducción de la dosis o la suspensión de Valproato en pacientes con ingesta deficiente de líquidos o alimentos y en pacientes con excesiva somnolencia. La dosis terapéutica definitiva será alcanzada en base a la respuesta clínica.

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

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

### CONTRAINDICACIONES

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

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

El Valproato de Sodio está contraindicado para su uso como profilaxis de la migraña en mujeres embarazadas (Ver Precauciones, y Advertencias - uso en el embarazo).

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

### ADVERTENCIAS

**Hepatotoxicidad:** Se han producido casos fatales de insuficiencia hepática en pacientes que recibían Ácido Valproico. Por lo regular, se registraron durante los primeros seis meses de tratamiento. La hepatotoxicidad severa o fatal puede ser precedida por síntomas inespecíficos, tales como malestar general, debilidad, letargo, edema facial, anorexia y vómitos. En pacientes epilépticos también se podrá perder el control de las crisis. Los pacientes deberán ser estrechamente vigilados para detectar la aparición de estos síntomas. Deberán realizarse pruebas de la función hepática antes de la terapéutica y a intervalos frecuentes durante la misma, especialmente en los primeros seis meses de tratamiento. Sin embargo, los médicos no deberán confiar solamente en la bioquímica sérica, ya que estas pruebas pueden no ser anormales en todos los casos, sino que también deberán considerar los resultados de cuidadosos exámenes físicos e historia clínica.

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

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

Dra. Mónica E. Yoshida

Farmacéutica - Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366

Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica - Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

**Abbott**

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

Tel. 54 11 5776 7200  
Fax 54 11 5776 7217



0329



## PROYECTO DE PROSPECTO

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

Han sido reportado casos de Insuficiencia hepática aguda y muertes relacionadas con trastornos hepáticos inducidas por Valproato en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados por mutaciones en el gen mitocondrial de la ADN polimerasa gamma (POLG) (por ejemplo, Síndrome de Alpers - Huttenlocher) en una tasa mayor que aquellos sin estos síndromes. Deben sospecharse trastornos relacionados a la POLG en pacientes con historia familiar o síntomas sugestivos de trastornos relacionados a la POLG, incluyendo pero no limitándose a encefalopatía inexplicable, epilepsia refractaria (focal, mioclónica), presentación de status epilepticus, retrasos en el desarrollo, retraso psicomotor, neuropatía axonal sensitivomotora, ataxia miopática cerebelosa, oftalmoplejía, o migraña complicada con aura occipital. Las pruebas de mutación de la POLG deben ser realizadas de acuerdo con la práctica clínica habitual para la evaluación diagnóstica de dichos trastornos.

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

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

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

**Trombocitopenia:** La frecuencia de episodios adversos (particularmente enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia [Ver Precauciones]) puede ser dosis-dependiente. Por lo tanto, se deberá evaluar el beneficio de un

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

**Trastornos del ciclo de la urea:** Se han informado casos de encefalopatía hiperamoniémica, algunas veces fatales, luego de la iniciación del tratamiento con Divalproato en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, un grupo de anomalías genéticas infrecuentes, particularmente la deficiencia de la ornitina transcarbamilasa. Antes de la iniciación del tratamiento con Valproato deberá considerarse la evaluación de trastornos del ciclo de la urea en: (1) Pacientes con una historia inexplicada de encefalopatía o coma, encefalopatía asociada con una carga proteica, encefalopatía relacionada con el embarazo o el post-parto, retraso mental inexplicado, o antecedentes de niveles plasmáticos elevados de amonio o glutamina; (2) Pacientes con vómitos y letargia cíclicos, irritabilidad episódica extrema, ataxia, nitrógeno ureico bajo o supresión proteica.; (3) Pacientes con antecedentes familiares de trastornos del ciclo de la urea o antecedentes familiares de muertes infantiles inexplicadas (particularmente varones); (4) Pacientes con otros signos o síntomas de trastornos del ciclo de la urea. Los pacientes que desarrollen síntomas de encefalopatía hiperamoniémica inexplicada mientras reciben tratamiento con Valproato deberán recibir tratamiento inmediato (incluyendo discontinuación de la terapia con Valproato) y ser evaluados para descartar trastornos subyacentes del ciclo de la urea (ver Contraindicaciones y Precauciones).

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

  
Dra. Mónica E. Yoshida  
Farmacéutica - Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
B1891EUE, Ing. Allen, Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366

  
Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica - Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

 **Abbott**

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

Tel. 54 11 5776 7200  
Fax 54 11 5776 7217



329

## PROYECTO DE PROSPECTO

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).

### Mujeres en Edad Fértil

Debido al riesgo para el feto de malformaciones congénitas mayores (incluyendo defectos del tubo neural), se considerará la utilización de Valproato de Sodio en mujeres en edad fértil, únicamente después de haber conversado extensamente con la paciente y evaluado los riesgos versus los beneficios potenciales del tratamiento.

(Ver Precauciones, y Advertencias – uso en el embarazo).

Esto es especialmente importante cuando el uso del Valproato se considera para una condición que no suele asociarse a daño permanentemente o muerte (por ejemplo, migraña)

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el uso de Valproato.

### Empleo durante el embarazo:

Dado que el Valproato de Sodio se ha asociado con ciertos tipos de defectos de nacimiento, las mujeres en edad fértil que consideren utilizar el Valproato de Sodio deben ser advertidos de los riesgos asociados con el uso de Ácido Valproico durante el embarazo. El uso de Valproato está contraindicado durante el embarazo en mujeres que reciban tratamiento para profilaxis de migraña. Las mujeres que sufren epilepsia o trastorno bipolar que están embarazadas o que planean quedar embarazadas no deben ser tratadas con Valproato a menos que otros tratamientos hayan fallado en proporcionar un control adecuado de los síntomas o sean inaceptables. En estas mujeres, los beneficios del tratamiento con Valproato durante el embarazo pueden aún superar los riesgos (Ver Precauciones, y Advertencias – uso en 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 los hijos de mujeres que reciben la droga durante el embarazo.

El Valproato puede producir efectos teratogénicos. Existen datos que sugieren una incidencia aumentada de malformaciones congénitas asociada con el uso de Valproato en mujeres con trastornos convulsivos durante el embarazo, cuando se la comparó con: 1) la incidencia en mujeres con trastornos convulsivos que no utilizaron drogas antiépilépticas a lo largo del embarazo, 2) la incidencia en mujeres con trastornos convulsivos que usaron otras drogas antiépilépticas, y 3) con la incidencia en la población general.

Por lo tanto, solo se considerará el uso del Ácido Valproico en mujeres en edad fértil, después de haberlo tratado en profundidad con la paciente, y de haber considerado los riesgos contra los beneficios potenciales del tratamiento.

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. Por lo tanto, las drogas antiépilépticas deberán administrarse a mujeres en edad fértil únicamente si demuestran ser imprescindibles para el control de su enfermedad.

Los datos descriptos a continuación, fueron obtenidos casi exclusivamente de mujeres que recibían Valproato para tratar epilepsia.

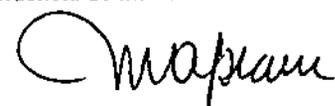
La incidencia de defectos del tubo neural en el feto puede aumentar en madres tratadas con Valproato durante el primer trimestre del embarazo. El centro de control de enfermedades de EE.UU. (CDC) ha estimado que el riesgo de una mujer expuesta al Ácido Valproico de dar a luz a un hijo con espina bífida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

Se ha informado también de otras anomalías congénitas (por ejemplo, defectos craneofaciales, malformaciones cardiovasculares, hipospadias y anomalías que comprometen varios sistemas orgánicos) compatibles e incompatibles con la vida. Información sobre un meta-análisis (incluyendo registros y estudios de cohorte) han demostrado un incremento en la incidencia de malformaciones

  
Dra. Mónica E. Yoshida  
Farmacéutica – Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366

  
Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica – Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

 **Abbott**

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

Tel. 54 11 5776 7200  
Fax 54 11 5776 7217



6329

## PROYECTO DE PROSPECTO

congénitas en niños nacidos de mujeres epilépticas expuestas al valproato monoterapia durante el embarazo. La información disponible indica que este efecto es dosis dependiente.

El Valproato puede causar disminución de las puntuaciones del Coeficiente Intelectual luego de la exposición intrauterina. Los estudios epidemiológicos publicados han indicado que los niños expuestos al Valproato en el útero tienen, en las pruebas cognitivas, puntajes más bajos que los niños expuestos a cualquier otro medicamento antiepiléptico o sin fármacos antiepilépticos. El más grande de esos estudios es un estudio de cohorte, prospectivo realizado en la Estados Unidos y el Reino Unido, que encontró que la exposición fetal al Valproato tiene asociaciones dosis-dependiente con la reducción de las capacidades cognitivas a través de una gama de dominios a los 6 años de edad en comparación con otro fármaco antiepiléptico.

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 estos agentes en seres humanos; los factores genéticos o el estado epiléptico por sí mismo 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.

### Riesgo en el neonato:

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

Los parámetros de coagulación deberán ser estrechamente controlados cuando se emplee Valproato durante el embarazo. Se ha informado de insuficiencia hepática que provocó la muerte de un recién nacido y de un lactante después de la administración de Valproato durante el embarazo.

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

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

El síndrome de abstinencia (en particular, agitación, irritabilidad, hiperexcitabilidad, nerviosismo, hiperquinesia, trastornos en la tonicidad, temblores, convulsiones y trastornos en la alimentación) puede ocurrir en los recién nacidos cuyas madres han tomado valproato durante el último trimestre del embarazo.

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

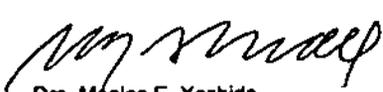
La exposición en el útero al Valproato ha sido asociado con atrofia cerebral con diferentes grados y/o manifestaciones de compromiso neurológico, incluyendo retrasos en el desarrollo y deterioro psicomotor (Ver Reacciones Adversas, Precauciones, y Advertencias).

### PRECAUCIONES

Disfunción hepática: Ver Contraindicaciones y Advertencias.

Pancreatitis: Ver Advertencias.

Generales: Dado que se han comunicado casos de trombocitopenia (Ver Advertencias), inhibición de la segunda fase de la agregación plaquetaria y anomalías en los parámetros de coagulación (por ejemplo, fibrinógeno bajo), se recomienda realizar pruebas de coagulación y recuentos plaquetarios antes de iniciar el tratamiento y a intervalos regulares durante el mismo. En los pacientes tratados con Valcote, se recomienda controlar el recuento de plaquetas y los parámetros de coagulación antes de ser sometidos a procedimientos quirúrgicos. En un estudio clínico con Valcote empleado como monoterapia en pacientes epilépticos, 34/126 pacientes (27%) que recibían un promedio de aproximadamente 50 mg/kg/día, presentaron por lo menos un valor plaquetario  $\leq 75 \times 10^9$ /litro. Se les retiró la medicación a aproximadamente la mitad de estos pacientes, con normalización posterior de los recuentos plaquetarios. En el resto de los pacientes, los recuentos plaquetarios se normalizaron con la continuación de la terapéutica. En este estudio, la probabilidad de trombocitopenia pareció aumentar significativamente con concentraciones totales de Valproato  $\geq 110$  mcg/ml (mujeres) o  $\geq 135$  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.

  
Dra. Mónica E. Yoshida  
Farmacéutica – Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366

  
Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica – Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

 **Abbott**

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

Tel. 54 11 5776 7200  
Fax 54 11 5776 7217



## PROYECTO DE PROSPECTO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

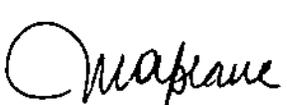
En la mayoría de los casos, los síntomas desaparecen luego de la interrupción de cualquiera de las drogas.

Este evento adverso no se debe a una interacción farmacocinética.

  
Dra. Mónica E. Yoshida  
Farmacéutica – Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366

  
Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica – Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

 **Abbott**

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

Tel. 54 11 5776 7200  
Fax 54 11 5776 7217



6 3 2 9



## PROYECTO DE PROSPECTO

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

Los pacientes con errores congénitos del metabolismo o actividad mitocondrial hepática reducida pueden presentar mayor riesgo de hiperamonemia 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- Hiperamonemia).

**Hipotermia:** Se ha comunicado hipotermia, definida como el descenso no intencional de la temperatura corporal por debajo de 35°C, asociada con el tratamiento con Valproato junto con y en ausencia de hiperamonemia. Esta reacción adversa también puede producirse en pacientes que reciben tratamiento concomitante de Topiramato con Valproato luego de iniciado el tratamiento con Topiramato o al aumentar la dosis diaria de Topiramato (ver Interacciones Medicamentosas – Topiramato). Deberá considerarse la suspensión del tratamiento con Valproato en pacientes que desarrollen hipotermia, que puede manifestarse en una variedad de anomalías clínicas tales como letargia, confusión, coma y alteraciones significativas en otros sistemas orgánicos importantes tales como el sistema cardiovascular y respiratorio. El tratamiento y la evaluación clínica deben incluir análisis de los niveles de amoníaco en sangre.

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

### Carcinogénesis, mutagénesis, daño a la fertilidad

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

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

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

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

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

**Pacientes Pediátricos:** La experiencia ha indicado que los niños de menos de dos años están expuestos a un riesgo considerablemente mayor de hepatotoxicidad fatal, especialmente si reúnen las condiciones mencionadas precedentemente (ver Advertencias). Cuando se utilice en estos pacientes, Valcote deberá emplearse con precaución y como agente único. Los beneficios terapéuticos deberán ser evaluados frente a los riesgos. La experiencia en epilepsia ha demostrado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal en pacientes de más de dos años decrece considerablemente a medida que aumenta la edad.

Los niños pequeños, especialmente aquellos que reciben drogas que actúen como inductores enzimáticos, necesitarán dosis de mantenimiento más elevadas para alcanzar las concentraciones deseadas de Ácido Valproico libre y total.

La variabilidad de la fracción libre limita la utilidad clínica del monitoreo de las concentraciones séricas de Ácido Valproico total. La interpretación de las concentraciones de Ácido Valproico en los niños deberá incluir la consideración de factores que afectan el metabolismo hepático y la unión proteica.

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

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

Un estudio en pacientes geriátricos con demencia reveló somnolencia relacionada con la droga y suspensión del tratamiento debido a somnolencia (Ver Advertencias - Somnolencia en ancianos). En estos pacientes se deberá reducir la dosis inicial y considerar

  
Dra. Mónica E. Yoshida  
Farmacéutica – Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
B1891EUE, Ing. Alan Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366

  
Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica – Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

 **Abbott**

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

Tel. 54 11 5776 7200  
Fax 54 11 5776 7217



## PROYECTO DE PROSPECTO

reducciones en la dosificación o suspensión del tratamiento en pacientes con excesiva somnolencia (Ver Posología - Forma de Administración).

### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

#### Efectos de las drogas coadministradas sobre el clearance del Valproato

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

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

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

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

#### Drogas con las que se ha observado una interacción potencialmente significativa

**Aspirina:** Un estudio que comprendió la coadministración de aspirina en dosis antipiréticas (11 a 16 mg/kg) y Valproato en niños (n=6) reveló una menor unión a las proteínas y una inhibición del metabolismo del Valproato. La fracción libre de Valproato se cuadruplicó en presencia de la aspirina en comparación con el Valproato solo. La vía de la Beta-oxidación que comprende el 2-E-Ácido Valproico, 3-OH-Ácido Valproico y 3-ceto Ácido Valproico disminuyó del 25% de los metabolitos totales excretados con Valproato solo a 8,3% en presencia de la aspirina. Se deberá observar precaución al coadministrar Valproato y aspirina.

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

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

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

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

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

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

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

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

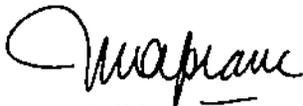
#### Efectos del Valproato sobre otras drogas

El Valproato demostró ser un inhibidor débil de algunas isozimas del citocromo P450, epoxihidrasas y glucuroniltransferasas. La siguiente lista proporciona información respecto del potencial de influencia de la coadministración de Valproato sobre la farmacocinética de algunas drogas.

  
Dra. Mónica E. Yoshida  
Farmacéutica - Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
B1891EUE, Ing. Alan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366

  
Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica - Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

 **Abbott**

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

Tel. 54 11 5776 7200  
Fax 54 11 5776 7217



## PROYECTO DE PROSPECTO

cinética o la farmacodinamia de varias medicaciones de prescripción corriente. Esta lista no estará nunca completa ya que continuamente se está informando de nuevas interacciones.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

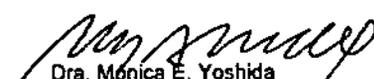
**Primidona:** La Primidona se metaboliza a barbiturato y, por lo tanto, puede interactuar con el Valproato en forma similar al Fenobarbital.

**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 se disminuyeron un 25%.

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

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

**Topiramato:** 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).

  
Dra. Mónica E. Yoshida  
Farmacéutica - Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
B1891EUE, Ing. Allen, Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366

  
Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica - Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

 **Abbott**

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

Tel. 54 11 5776 7200  
Fax 54 11 5776 7217



## PROYECTO DE PROSPECTO

mia 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 determinaciones de los niveles de amoníaco en sangre en pacientes que informaron aparición de hipotermia (ver Precauciones – Hipotermia y Precauciones – Hiperamonemia).

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

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

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

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

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

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

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

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

Olanzapina – La administración de una dosis única de olanzapina a 10 voluntarios sanos con Valcote ER (1000 mg al día) no afectó la Cmax 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

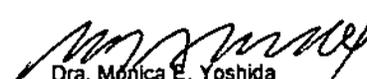
### Epilepsia

Convulsiones parciales complejas (CPC): Basado en un estudio controlado contra placebo de terapia adyuvante para el tratamiento de CPC, el Divalproato de sodio fue generalmente bien tolerado con la mayoría de los efectos adversos evaluados como de severidad leve a moderada. La intolerancia fue la razón principal para la discontinuación en los pacientes tratados con Divalproato de sodio (6%), comparado con 1% en los pacientes tratados con placebo.

La Tabla 1 enumera los efectos adversos emergentes del tratamiento los que fueron reportados en  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados con Divalproato de sodio y para quienes la influencia fue mayor que en grupo placebo. Dado que los pacientes también estaban tratados con otras drogas antiepilépticas, no es posible determinar si los siguientes efectos adversos pueden ser adjudicados al Divalproato de sodio sólo, o a la combinación con otras drogas antiepilépticas.

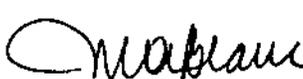
TABLA 1

Eventos adversos reportados por $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con Divalproato de sodio durante el estudio controlado con placebo en la terapéutica adyuvante para las convulsiones parciales complejas		
Evento/Sistema corporal	Divalproato de sodio (%) (n = 77)	Placebo (%) (n = 70)
General		
Cefalea	31	21
Astenia	27	7
Fiebre	6	4
Sistema Gastrointestinal		
Náuseas	48	14
Vómitos	27	7
Dolor abdominal	23	6
Diarrea	13	6
Anorexia	12	0
Dispepsia	8	4

  
Dra. Mónica E. Yoshida  
Farmacéutica – Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366

  
Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica – Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

 **Abbott**

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

Tel. 54 11 5776 7200  
Fax 54 11 5776 7217



### PROYECTO DE PROSPECTO

Eventos adversos reportados por $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con Divalproato de sodio durante el estudio controlado con placebo en la terapéutica adyuvante para las convulsiones parciales complejas		
Evento/Sistema corporal	Divalproato de sodio (%) (n = 77)	Placebo (%) (n = 70)
Constipación	5	1
Sistema Nervioso		
Somnolencia	27	11
Temblores	25	6
Mareos	25	13
Diplopía	16	9
Ambliopía/Visión borrosa	12	9
Ataxia	8	1
Nistagmus	8	1
Labilidad emocional	6	4
Pensamientos anormales	6	0
Amnesia	5	1
Sistema respiratorio		
Síndrome gripal	12	9
Infección	12	6
Bronquitis	5	1
Rinitis	5	4
Otro		
Alopecia	6	1
Pérdida de peso	6	0

La tabla 2 muestra los efectos adversos emergentes del tratamiento que fueron informados en  $\geq 5\%$  de los pacientes en el grupo de Divalproato de sodio con altas dosis, y para los que la incidencia fue mayor que en el grupo de dosis baja, en un estudio controlado para el tratamiento de CPC con Divalproato de sodio como monoterapia. Dado que los pacientes estaban dejando otras drogas antiepilépticas durante la primera parte del estudio, en muchos casos no es posible determinar si los siguientes efectos adversos pueden ser atribuidos sólo al Divalproato de sodio o la combinación con otras drogas epilépticas.

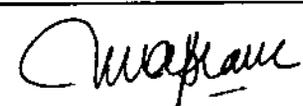
TABLA 2

Eventos adversos informados por $\geq 5\%$ del grupo de pacientes tratados con altas dosis en un estudio controlado de Divalproato de sodio como monoterapia para CPC		
Evento/Sistema corporal	Altas dosis (%) (n = 131)	Bajas dosis (%) (n = 134)
General		
Astenia	21	10
Sistema Digestivo		
Náuseas	34	26
Diarrea	23	19
Vómitos	23	15
Dolor abdominal	12	9
Anorexia	11	4
Dispepsia	11	10
Sistema hemolinfático		
Trombocitopenia	24	1
Equimosis	5	4
Nutricional/Metabólico		
Aumento de peso	9	4
Edema periférico	8	3
Sistema Nervioso		
Temblores	57	19
Somnolencia	30	18
Mareos	18	13
Insomnio	15	9
Nerviosismo	11	7
Amnesia	7	4
Nistagmus	7	1

  
Dra. Mónica E. Yoshida  
Farmacéutica - Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366

  
Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica - Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

 **Abbott**

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

Tel. 54 11 5776 7200  
Fax 54 11 5776 7217

6329



## PROYECTO DE PROSPECTO

Eventos adversus informados por $\geq 5\%$ del grupo de pacientes tratados con altas dosis en un estudio controlado de Divalproato de sodio como monoterapia para CPC		
Evento/Sistema corporal	Altas dosis (%) (n = 131)	Bajas dosis (%) (n = 134)
Depresión	5	4
Sistema respiratorio		
Infección	20	13
Faringitis	8	2
Disnea	5	1
Piel y faneras		
Alopecia	24	13
Sentidos especiales		
Ambliopía/Visión borrosa	8	4
Tinnitus	7	1

La cefalea fue el único efecto adverso que ocurrió en  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados con dosis alta y con una incidencia mayor o igual en el grupo de dosis baja

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

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

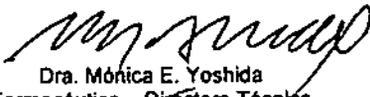
### Otras poblaciones de pacientes

Los efectos adversos que se informaron con todas las presentaciones de Valproato en ensayos en epilepsia, informes espontáneos y otras fuentes, se describen a continuación por sistema corporal.

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

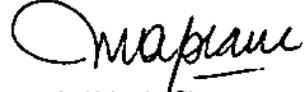
**Sistema nervioso central:** Se han observado efectos sedantes en pacientes que recibían Valproato solo pero ocurren más frecuentemente en pacientes que reciben terapéutica combinada. La sedación habitualmente desaparece con la reducción de otra medicación antiépiléptica. Se ha informado temblor (puede estar relacionado con la dosis), ataxia, alucinaciones, cefalea, nistagmus, diplopía, asterixis, "manchas delante de los ojos", disartria, mareos, confusión, hipoestesia, vértigo, incoordinación, deterioro de la memoria, trastornos cognitivos y parkinsonismo. Se han registrado raros casos de coma en pacientes que recibían Valproato solo o en combinación con Fenobarbital. En raras ocasiones se manifestó encefalopatía con o sin fiebre o hiperamonemia inmediatamente después de instituir la monoterapia con Valproato, sin evidencia de disfunción hepática o niveles plasmáticos inadecuados de Valproato. Si bien se ha informado de recuperación después de la interrupción del fármaco, hubo casos fatales en pacientes con encefalopatía hiperamonémica, particularmente en pacientes con trastornos subyacentes del ciclo de la urea (Ver Advertencias - Trastornos del Ciclo de la Urea - y Precauciones). Han habido reportes de postmarketing de atrofia cerebral y cerebelosa reversible e irreversible, asociada temporalmente con el uso de valproato. En algunos casos los pacientes se recuperaron con secuelas permanentes (Ver Advertencias, y Precauciones). Atrofia cerebral observadas en niños expuestos al valproato en el útero han conducido a varias formas de eventos neurológicos, incluyendo retrasos en el desarrollo y deterioro psicomotor (Ver Precauciones, y Advertencias - uso en el embarazo).

**Dermatológicos:** Se ha observado un aumento transitorio en la pérdida del cabello, desórdenes del cabello (tales como textura

  
Dra. Mónica E. Yoshida  
Farmacéutica - Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366

  
Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica - Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

 **Abbott**

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

Tel. 54 11 5776 7200  
Fax 54 11 5776 7217



329

## PROYECTO DE PROSPECTO

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

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

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

**Hematológicos:** Se han presentado casos de trombocitopenia e inhibición de la fase secundaria de la agregación plaquetaria, las que pueden estar reflejadas en alteración en el tiempo de sangría, petequias, hematomas, epistaxis y hemorragia (ver Precauciones - Interacciones Medicamentosas).

Se han observado casos de linfocitosis relativa, macrocitosis, anemia incluyendo la forma macrocítica con o sin deficiencia de folatos, pancitopenia, anemia aplásica, hipofibrinogenemia y porfiria intermitente aguda. También se informó leucopenia, eosinofilia, anemia, agranulocitosis y supresión de la médula ósea.

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

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

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

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

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

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

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

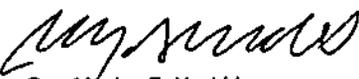
**Trastornos respiratorios, torácico y mediastínicos:** Derrame Pleural

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

### Manía

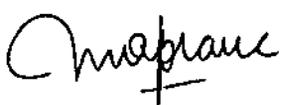
Aunque la seguridad y eficacia de Valcote Sprinkle en el tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar no han sido evaluadas, los siguientes efectos adversos, no mencionados más arriba, han sido informados por el 1% o más de los pacientes tratados con Divalproato de sodio en dos estudios clínicos controlados con placebo:

- Generales: Escalofríos, dolor de cuello y rigidez de cuello.
- Sistema cardiovascular: hipotensión, hipotensión postural, vasodilatación.

  
Dra. Mónica E. Yoshida  
Farmacéutica – Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366

  
Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica – Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

 **Abbott**

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

Tel. 54 11 5776 7200  
Fax 54 11 5776 7217



6329



## PROYECTO DE PROSPECTO

- Sistema digestivo: Incontinencia fecal, gastroenteritis, glositis.
- Sistema musculoesquelético: Artrosis.
- Sistema nervioso: Agitación, reacción catatónica, hipoquinesia, hiperreflexia, discinesia tardía, vértigo.
- Piel y faneras: furunculosis, erupción maculopapulosa, seborrea.
- Sentidos especiales: Conjuntivitis, sequedad ocular, dolor ocular.
- Sistema genitourinario: Disuria.

### Migraña

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

- Generales: Edema facial.
- Sistema digestivo: Boca seca, estomatitis.
- Sistema genitourinario: Disuria.

### INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES

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

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

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

Las partículas recubiertas de Valcote Sprinkle se han observado en la materia fecal, pero este hecho no ha sido asociado con algún efecto clínico significativo.

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

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

### SOBREDOSIFICACION

La sobredosis de Valproato puede producir somnolencia, bloqueo cardíaco, hipotensión y colapso/shock circulatorio y coma profundo. Se han comunicado casos fatales; sin embargo, hubo pacientes que se recuperaron de niveles de Valproato de hasta 2120 mcg/ml.

La presencia de contenido de sodio en las formulaciones de valproato puede dar lugar a hipernatremia cuando se toman en sobredosis.

En los casos de sobredosificación, la fracción de droga no unida a la proteína es alta, y la hemodiálisis o la hemodiálisis junto con hemoperfusión puede eliminar gran parte de la droga. El beneficio del lavado gástrico o la emesis variarán según el tiempo transcurrido desde la ingestión del fármaco. Se deberá aplicar medidas generales de apoyo prestando particular atención al mantenimiento de un adecuado flujo urinario.

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

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

  
Dra. Mónica E. Yoshida  
Farmacéutica – Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366

  
Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica – Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

 **Abbott**

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

Tel. 54 11 5776 7200  
Fax 54 11 5776 7217



### PROYECTO DE PROSPECTO

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

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

#### CONSERVACION

Se recomienda conservar Valcote Cápsulas Sprinkle entre 15 y 25°C.

#### PRESENTACION

Valcote (Cápsulas Sprinkle de 125 mg) se presenta en envases conteniendo 25, 50, 100, 500 y 1000 cápsulas, las dos últimas presentaciones para USO HOSPITALARIO.

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

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

Elaborado por Abbott Laboratories North Chicago - Importado y distribuido por Abbott Laboratories Argentina S.A. - Ing. Butty 240, Piso 12, C1001AFB, Ciudad de Buenos Aires - Planta Industrial: Valentín Vergara 7989 (1891) Ingeniero Allan - Partido de Florencio Varela - Directora Técnica: Mónica E. Yoshida – Farmacéutica

Fecha de última revisión: Junio 2014

Aprobado por Disposición.....

Dra. Mónica E. Yoshida  
Farmacéutica – Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366

Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica – Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

**Abbott**