



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

DISPOSICIÓN Nº **6375**

BUENOS AIRES, 05 SEP 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-010064-14-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

5,
Que por las presentes actuaciones la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto VALCOTE I.V. / VALPROATO DE SODIO, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE I.V., VALPROATO DE SODIO 100 mg, autorizado por el Certificado Nº 38.638.

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

Que a fojas 289 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 N° 6375

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 79 a 135, desglosando de fojas 79 a 97, para la Especialidad Medicinal denominada VALCOTE I.V. / VALPROATO DE SODIO, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE I.V., VALPROATO DE SODIO 100 mg, propiedad de la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 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 N° 1-0047-0000-010064-14-3

DISPOSICIÓN N° 6375

nc

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



Proyecto de Prospecto

VALCOTE I.V.

LISTA N° 1564

VALPROATO DE SODIO

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

COMPOSICION

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

ACCION TERAPEUTICA

Anticonvulsivante.

INDICACIONES

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

- Como monoterapia y como terapia coadyuvante en pacientes con crisis epilépticas parciales complejas manifestadas en forma aislada o en combinación con otros tipos de crisis.
- Como tratamiento único o combinado en pacientes con crisis epilépticas de ausencia simple y compleja y como tratamiento combinado en pacientes con crisis múltiples que incluyan crisis de ausencia.

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

Farmacocinética

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

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

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

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



Dra. Monica B. Yoshida

Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.



Dra. Maria Alejandra Blanc

Co-Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.



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 litros/h/1.73 m² y de 11 litros/1.73 m², respectivamente. La vida media terminal promedio del Valproato como monoterapia después de una infusión endovenosa de 1 g durante 60 minutos fue de 16 ± 3 horas. Los estimados citados se aplican principalmente a pacientes que no reciben drogas que afectan los sistemas enzimáticos del metabolismo hepático. Por ejemplo los pacientes que reciben drogas antiepilépticas enzimo-inductoras (Carbamazepina, Fenitoína y Fenobarbital) depurarán al Valproato más rápidamente. Debido a estos cambios en el clearance del Valproato, se deberá intensificar el monitoreo de las concentraciones antiepilépticas cuando se agreguen o retiren fármacos antiepilépticos concomitantes.

Poblaciones Especiales

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

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

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

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

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

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

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

Niveles plasmáticos y efecto clínico: La relación entre concentración plasmática y respuesta clínica no está bien documentada. Un factor contribuyente es la unión no lineal y concentración-dependiente del Valproato a las proteínas, lo que afecta al clearance de la droga. Por lo tanto, el monitoreo de la concentración sérica total de Valproato no constituye un índice confiable de los tipos bioactivos de Valproato.

Por ejemplo, debido a que la unión del Valproato a las proteínas plasmáticas depende de la concentración, la fracción

Dra. Monica E. Yoshida

Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Maria Alejandra Blanc

Co-Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.



Proyecto de Prospecto

libre aumenta desde aproximadamente 10% a 40 mcg/ml hasta 18.5% a 130 mcg/ml. En los ancianos, en los pacientes hiperlipidémicos y en aquellos con enfermedad hepática y renal, las fracciones libres son más elevadas de lo previsto.

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

Dosis equivalentes de Valproato de sodio y Divalproato de sodio producen niveles plasmáticos equivalentes de ión Valproato (Ver Farmacología Clínica-Farmacocinética).

POSOLOGIA - FORMA DE ADMINISTRACION

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

Valcote I.V. ha sido indicado como monoterapia y como terapia adyuvante en las convulsiones parciales complejas (CPC) en adultos y niños mayores de 10 años y en crisis de ausencia simples y complejas en adultos y adolescentes.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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


Dra. Monica E. Yoshida

Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.


Dra. Maria Alejandra Blanc

Co-Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.



6375



Proyecto de Prospecto

de hacerse ninguna recomendación referente a la seguridad de Valproato en dosis por encima de 60 mg/kg/día. Si la dosis total diaria excediera los 250 mg, deberá administrarse en dosis divididas.

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

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

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

Como la dosificación del Valproato de sodio se titula en forma ascendente, las concentraciones sanguíneas de Fenobarbital o Fenitoína pueden verse afectadas (Ver Precauciones).

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

Tratamiento de sustitución: Cuando se cambia de la forma oral de Valproato, la dosis total diaria del Valproato de sodio IV debe ser equivalente a la dosis total diaria del Valproato oral (Ver Farmacología Clínica) y debe administrarse como infusión de 60 minutos (sin superar los 20 mg/min.) con la misma frecuencia que los productos orales, si bien puede ser necesario realizar monitoreo de la concentración plasmática y ajustes en la dosificación. Los pacientes que reciben dosis cercanas a la dosis máxima diaria recomendada de 60 mg/kg/día, especialmente aquellos que no reciben agentes enzimoinductores, deberán mantenerse bajo estricta vigilancia médica. Si la dosis total diaria excediera los 250 mg, deberá administrarse en dosis divididas. Sin embargo, la equivalencia demostrada entre Valcote I.V. y las formas orales de Valproato (Divalproato de sodio) en estado de equilibrio se evaluó únicamente en un régimen de cada 6 horas. Por lo tanto, no se sabe si con la administración de Valcote I.V. con menor frecuencia (por ejemplo, dos o tres veces por día), los niveles mínimos caen por debajo de los obtenidos con la dosificación oral administrada vía el mismo régimen. Por esta razón, cuando se administre Valproato de sodio dos o tres veces al día, será necesario intensificar el monitoreo de los niveles plasmáticos mínimos.

Recomendaciones posológicas generales: Dosificación en gerontes: Debido a una disminución en el clearance de la fracción libre de Valproato y a una posible mayor susceptibilidad a la somnolencia en los ancianos, deberá reducirse la dosis inicial en estos pacientes. La dosificación deberá ir aumentándose más paulatinamente, con monitoreo periódico de la ingesta nutricional e hídrica, deshidratación, somnolencia y otros episodios adversos. Deberá considerarse la reducción de la dosis o la suspensión de Valproato en pacientes con ingesta deficiente de líquidos o alimentos y en pacientes con excesiva somnolencia. La dosis terapéutica definitiva será alcanzada en base a la respuesta clínica y tolerancia del paciente (Ver Advertencias).

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

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

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


Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.


Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.



6375



Proyecto de Prospecto

CONTRAINDICACIONES

Valcote I.V. no deberá administrarse a pacientes con enfermedad hepática o disfunción hepática significativa.

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

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

ADVERTENCIAS

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 están a un riesgo considerablemente mayor de hepatotoxicidad fatal, especialmente si reúnen las condiciones mencionadas precedentemente. En estos pacientes, el Valcote deberá administrarse con extrema cautela y como agente único. Los beneficios terapéuticos deberán ser evaluados frente a los riesgos. Hasta el momento no se han realizado estudios con Valproato de sodio en niños menores de 2 años. La experiencia con Valproato ha demostrado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal en pacientes mayores decrece considerablemente con la edad.

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

El Valproato de Sodio está contraindicado en pacientes que tienen enfermedades mitocondriales causadas por mutaciones en el ADN de la polimerasa gamma (POLG; por ejemplo, Síndrome de Alpers - Huttenlocher) y en niños menores de dos años de edad en los que se sospecha que tienen un trastorno relacionado con la POLG (ver Contraindicaciones). Han sido reportado casos de Insuficiencia hepática aguda y muertes relacionadas con trastornos hepáticos inducidos por Valproato en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados por mutaciones en el gen mitocondrial de la ADN polimerasa gamma (POLG) (por ejemplo, Síndrome de Alpers - Huttenlocher) en una tasa mayor que aquellos sin estos síndromes. Deben sospecharse trastornos relacionados a la POLG en pacientes con historia familiar o síntomas sugestivos de trastornos relacionados a la POLG, incluyendo pero no limitándose a encefalopatía inexplicable, epilepsia refractaria (focal, mioclónica), presentación de status epilepticus, retrasos en el desarrollo, retraso psicomotor, neuropatía axonal sensitivomotora, ataxia miopática cerebelosa, oftalmoplejía, o migraña complicada con aura occipital. Las pruebas de mutación de la POLG deben ser realizadas de acuerdo con la práctica clínica habitual para la evaluación diagnóstica de dichos trastornos. En pacientes de más de dos años de edad en los que se tiene sospechas de tener una enfermedad mitocondrial hereditaria, el Valproato de Sodio debe ser usado únicamente luego de que otros anticonvulsivantes fallaron. Este grupo de mayor edad debe ser monitoreado de forma cercana durante el tratamiento con Valproato de Sodio por al desarrollo de daño hepático agudo con evaluaciones clínicas regulares y pruebas de monitoreo de la función hepática.


Dra. Monica E. Yoshida

Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.


Dra. Maria Alejandra Blanc

Co-Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.



Proyecto de Prospecto

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

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

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

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

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


Dra. Monica E. Yoshida

Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.


Dra. María Alejandra Blanc

Co-Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.



Proyecto de Prospecto

Valproico después del inicio del tratamiento con Carbapenem. Deberá considerarse un tratamiento antibacteriano o anti-convulsivante alternativo si las concentraciones séricas de Ácido Valproico descienden significativamente o se deteriora el control de las convulsiones (ver Interacciones Medicamentosas).

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

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 recibían 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 antiepilépticas a lo largo del embarazo, 2) la incidencia en mujeres con trastornos convulsivos que usaron otras drogas antiepilépticas, y 3) con la incidencia en la población general. Por lo tanto, se considerará la utilización del Ácido Valproico en mujeres en edad fértil, solo después de haber conversado extensamente con la paciente y evaluado los riesgos, con los beneficios potenciales del tratamiento.

Existen numerosos artículos en la literatura médica que indican que el empleo de agentes antiepilépticos durante el embarazo produce una mayor incidencia de defectos congénitos. Por lo tanto, las mismas 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 quienes recibieron Valproato para tratar la 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 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 mas 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 capaci-


Dra. Monica E. Yoshida

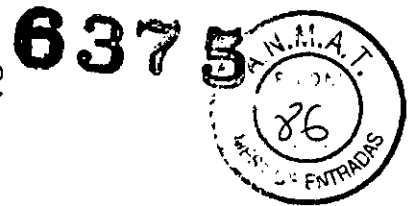
Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.


Dra. Maria Alejandra Blanc

Co-Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.



Proyecto de Prospecto

dades cognitivas a través de una gama de dominios a los 6 años de edad en comparación con otro fármaco antiepiléptico.

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.

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).

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

PRECAUCIONES

Disfunción hepática: Véase Contraindicaciones y Advertencias.

Pancreatitis: Véase Advertencias.

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

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

Si el amonio estuviera aumentado se deberá discontinuar el tratamiento con Valproato. Deberán iniciarse las medidas apropiadas para el tratamiento de la hiperamoniemia y tales pacientes deberán estudiarse para descartar 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 comunes, y cuando están presentes, requieren un estrecho monitoreo de los niveles plasmáticos de amonio. Si la elevación persistiera, se deberá considerar la discontinuación de la terapia con Valproato.

Hiperamoniemia y Encefalopatía asociadas con el uso concomitante de Topiramato: La administración concomitante de Topiramato y Ácido Valproico se ha asociado a hiperamoniemia con o sin encefalopatía en pacientes quienes habían tolerado ambas drogas por separado.

Los síntomas clínicos de encefalopatía hiperamoniémica a menudo incluyen alteraciones del nivel de conciencia y/o función cognitiva con letargia y vómitos.


Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.


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



Proyecto de Prospecto

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

En la mayoría de los casos, los signos y síntomas desaparecen con la discontinuación de cualquiera de ambas drogas.

Este evento adverso no es debido a una interacción farmacocinética. No se sabe si la monoterapia con Topiramato está asociada con hiperamoniemia.

Los pacientes con trastornos congénitos del metabolismo, o una actividad reducida de las mitocondrias hepáticas pueden presentar riesgo aumentado de hiperamoniemia, con o sin encefalopatía.

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

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

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

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

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

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

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

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


Dra. Monica E. Yoshida

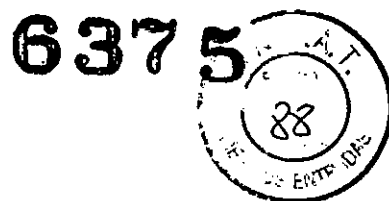
Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.


Dra. María Alejandra Blanc

Co-Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.



Proyecto de Prospecto

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

Reacción de hipersensibilidad CMVgánica: Se han informado reacciones aisladas de hipersensibilidad multiorgánica con una estrecha relación temporal después de la iniciación de la terapéutica con Valproato en adultos y niños (mediana de tiempo hasta la detección 21 días; rango 1 a 40). Aunque escasos, muchos de estos casos necesitaron hospitalización y, al menos, un deceso ha sido reportado. Los signos y síntomas de este trastorno fueron diversos; sin embargo, generalmente, aunque no exclusivamente, los pacientes presentaron fiebre y erupción asociadas con compromiso de otros sistemas orgánicos. Otras manifestaciones asociadas pueden incluir linfadenopatía, hepatitis, pruebas anormales de la función hepática, anomalías hematológicas (por ejemplo, eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia), prurito, nefritis, oliguria, síndrome hepatorenal, artralgia y astenia.

Debido a que el trastorno es variable en su expresión, pueden presentarse otros signos y síntomas de otros sistemas no mencionados anteriormente. Si se sospechara esta reacción, se deberá discontinuar el Valproato e iniciar un tratamiento alternativo.

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

Carcinogénesis, mutagénesis, daño a la fertilidad

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

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

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

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

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

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

Pacientes Pediátricos: La experiencia con la administración oral de Valcote ha indicado que los niños de menos de dos años están expuestos a un riesgo considerablemente mayor de hepatotoxicidad fatal, especialmente si reúnen las condiciones mencionadas precedentemente (Ver Advertencias).


No se ha comprobado la seguridad de Valcote I.V. en niños menores de 2 años. Cuando se utilice en estos pacientes, Valcote deberá emplearse con precaución y como agente único. Los beneficios terapéuticos deberán ser evaluados frente a los riesgos. La experiencia en epilepsia ha demostrado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal en pacientes de más de dos años decrece considerablemente a medida que aumenta la edad.

Los niños pequeños, especialmente aquéllos 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.

No se identificaron parámetros significativos respecto de la seguridad en los 24 pacientes entre 2 y 17 años que recibieron Valproato de sodio I.V. en estudios clínicos.

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


Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.


Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.



Proyecto de Prospecto

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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

Drogas con las que se ha observado una interacción potencialmente significativa

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

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

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

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

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.


Dra. Monica E. Yoshida

Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.


Dra. María Alejandra Blanc

Co-Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.



Proyecto de Prospecto

Efectos del Valproato sobre otras drogas

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

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

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

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

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

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

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


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

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


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

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


Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.


Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.



6375



Proyecto de Prospecto

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 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 – Hiperamoniemia).

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

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

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

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

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 C_{max} ni la vida media de eliminación de la olanzapina. Sin embargo, el AUC de la olanzapina fue un 35% inferior en presencia de Valcote ER. Se desconoce la importancia clínica de estas observaciones.

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

REACCIONES ADVERSAS

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

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

Un 2% de pacientes interrumpió el tratamiento debido a reacciones adversas. Los episodios adversos más comunes que condujeron a la interrupción fueron dos casos náuseas/vómitos y amilasa elevada. Otros efectos colaterales que también condujeron a la suspensión del tratamiento fueron alucinaciones, neumonía, cefalea, reacción en el sitio de la inyección y marcha anormal. A velocidades de infusión de 100 mg/min, se observó mareos y dolor en el sitio de la inyección con ma-



Dra. Monica E. Yoshida

Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.



Dra. Maria Alejandra Blanc

Co-Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.

6375



Proyecto de Prospecto

yor frecuencia que a 33 mg/min. Los episodios adversos informados por un mínimo de 0.5% del total de sujetos/pacientes incluidos en los estudios clínicos con Valcote I.V. se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1 - Episodios adversos informados durante los estudios con Valcote IV (n = 463)

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

Epilepsia

Crisis parciales complejas (CPC): Basado en un estudio controlado con placebo de terapéutica coadyuvante para el tratamiento de crisis parciales complejas fue generalmente bien tolerado y la mayoría de los efectos adversos fueron de leves a moderados en severidad. La intolerancia fue la razón principal de interrupción en los pacientes tratados con Divalproato de sodio (6%) comparado con el 1% de los pacientes tratados con placebo. La Tabla 2 enumera los efectos adversos emergentes del tratamiento informados por >5% de los pacientes tratados con Divalproato de sodio, con una incidencia mayor que en el grupo de placebo, durante el estudio arriba mencionado. Dado que los pacientes también estaban siendo tratados con otras drogas antiepilépticas, no es posible determinar, en la mayoría de los casos, si los siguientes efectos adversos se debieron al Divalproato de sodio solamente o a la combinación con otras drogas antiepilépticas.

Tabla 2 - Episodios adversos comunicados por > 5% de los pacientes tratados con Divalproato de sodio durante un estudio controlado con placebo de terapia coadyuvante para crisis parciales complejas

Episodio/Sistema corporal	Divalproato sódico (%) - (n = 77)	Placebo (%) - (n = 70)
General		
Cefalea	31	21
Astenia	27	7
Fiebre	6	4
Sistema gastrointestinal		
Náuseas	48	14
Vómitos	27	7
Dolor abdominal	23	6

[Signature]
 Dra. Monica E. Yoshida
 Directora Técnica

[Signature]
 Dra. Maria Alejandra Blanc
 Co-Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.



6378



Proyecto de Prospecto

Tabla 2 - Episodios adversos comunicados por > 5% de los pacientes tratados con Divalproato de sodio durante un estudio controlado con placebo de terapia coadyuvante para crisis parciales complejas

Episodio/Sistema corporal	Divalproato sódico (%) - (n = 77)	Placebo (%) - (n = 70)
Diarrea	13	6
Anorexia	12	0
Dispepsia	8	4
Constipación	5	1
Sistema nervioso		
Somnolencia	27	11
Temblor	25	6
Mareos	25	13
Diplopía	16	19
Ambliopía/visión borrosa	12	9
Ataxia	8	1
Nistagmus	8	1
Labilidad emocional	6	4
Pensamientos anormales	6	0
Amnesia	5	1
Sistema Respiratorio		
Síndrome gripal	12	9
Infección	12	6
Bronquitis	5	1
Rinitis	5	4
Otros		
Alopecia	6	1
Pérdida de peso	6	0

La Tabla 3 muestra los efectos adversos emergentes del tratamiento informados por > 5% de los pacientes en el grupo de Divalproato de sodio a altas dosis y, con una incidencia mayor que en el grupo de dosis bajas, en un estudio controlado de monoterapia con Divalproato de sodio para el tratamiento de crisis parciales complejas. Dado que a los pacientes se les estaba discontinuando otra droga antiépiléptica durante la primera fase del estudio, no es posible determinar si los siguientes efectos adversos son atribuibles sólo al Divalproato de sodio o a la combinación con otras drogas antiépilépticas.

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

Episodio/Sistema corporal	Dosis Alta (%) - (n = 131)	Dosis Baja (%) - (n = 134)
Generales		
Astenia	21	10
Sistema digestivo		
Náuseas	34	26
Diarrea	23	19
Vómitos	23	15
Dolor abdominal	12	9
Anorexia	11	4
Dispepsia	11	10
Sistema hemolinfático		
Trombocitopenia	24	1
Equimosis	5	4
Metabólico/nutricional		
Aumento de peso	9	4
Edema periférico	8	3
Sistema nervioso		
Temblor	57	19
Somnolencia	30	18



Dra. Monica E. Yoshida

Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.



Dra. María Alejandra Blanc

Co-Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.



Proyecto de Prospecto

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

Episodio/Sistema corporal	Dosis Alta (%) - (n = 131)	Dosis Baja (%) - (n = 134)
Mareos	18	13
Insomnio	15	9
Nerviosismo	11	7
Amnesia	7	4
Nistagmus	7	1
Depresión	5	4
Sistema respiratorio		
Infección	20	13
Faringitis	8	2
Disnea	5	1
Piel y faneras		
Alopecia	24	13
Sentidos especiales		
Ambliopía/visión borrosa	8	4
Tinnitus	7	1

1 La cefalea fue el único efecto adverso manifestado en > 5% de los pacientes tratados con dosis altas y con una incidencia mayor o igual que en el grupo de dosis bajas.

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

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

Otras poblaciones de pacientes: Los efectos adversos informados con Valproato en ensayos en epilepsia, informes espontáneos y otras fuentes, se describen a continuación por sistema corporal.

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


Dra. Monica E. Yoshida

Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.


Dra. María Alejandra Blanc

Co-Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.



Proyecto de Prospecto

formado de recuperación luego de la discontinuación de la droga, se registraron casos fatales en pacientes con encefalopatía hiperamoniémica, particularmente en pacientes con trastornos subyacentes del ciclo de la urea. (Ver Advertencias - Trastornos del ciclo de la urea y Precauciones). 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 anormal del pelo, cambios en el color, crecimiento anormal)**, erupción cutánea, fotosensibilidad, prurito generalizado, eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson. Se han reportado casos aislados de necrólisis epidérmica tóxica, incluyendo un caso fatal en un lactante de 6 meses al que se le administraba Valproato y otras medicaciones concomitantes. También se ha informado de otro caso fatal de necrólisis epidérmica tóxica, en un paciente de 35 años de edad con SIDA que recibía muchas medicaciones concomitantes y quién tenía antecedentes de múltiples reacciones dermatológicas provocadas por fármacos. Se han informado reacciones cutáneas serias con la coadministración de Lamotrigina y Valproato (Ver Precauciones – Interacciones Medicamentosas).

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

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

Hematológicos: Trombocitopenia e inhibición de la fase secundaria de la agregación plaquetaria reflejado en una alteración del tiempo de sangría, petequias, equimosis, formación de hematomas, epistaxis y hemorragia (Ver Precauciones - Generales e Interacciones Medicamentosas). Se han observado casos de linfocitosis relativa, macrocitosis, hipofibrinogenemia, leucopenia, eosinofilia, anemia incluyendo la forma macrocítica con o sin deficiencia de folatos, supresión de la médula ósea, pancitopenia, anemia aplásica, agranulocitosis y porfiria intermitente aguda.

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

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

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

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

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

Sentidos Especiales: Pérdida de la audición, reversible e irreversible; sin embargo, no se pudo establecer una relación de causa/efecto. Otalgia.

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

Trastornos respiratorios, torácico y mediastínicos: Derrame Pleural


Dra. Monica E. Yoshida

Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.


Dra. María Alejandra Blanc

Co-Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.



Proyecto de Prospecto

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

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

- ✓ Generales: Escalofríos, dolor de cuello y rigidez de cuello.
- ✓ Sistema cardiovascular: Hipotensión, hipotensión postural, vasodilatación.
- ✓ Sistema digestivo: Incontinencia fecal, gastroenteritis, glositis.
- ✓ Sistema musculoesquelético: Artrosis.
- ✓ Sistema nervioso: Agitación, reacción catatónica, hipoquinesia, hiperreflexia, discinesia tardía, vértigo.
- ✓ Piel y faneras: Furunculosis, erupción maculopapulosa, seborrea.
- ✓ Sentidos especiales: Conjuntivitis, sequedad ocular, dolor ocular.
- ✓ Sistema genitourinario: Disuria.

Migraña: Aunque la seguridad y eficacia de Valcote IV en el tratamiento de la 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: Cistitis, metrorragia y hemorragia vaginal.

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

SOBREDOSIFICACION

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

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


En los casos de sobredosificación, la fracción de droga no unida a la proteína es alta y la hemodiálisis o la hemodiálisis en tándem junto con hemoperfusión puede eliminar gran parte de la droga. Se deberá aplicar medidas generales de apoyo prestando particular atención al mantenimiento de una adecuada diuresis.

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

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


Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.


Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.



Proyecto de Prospecto

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

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

CONSERVACION

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

PRESENTACION

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

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

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

Elaborado por Hospira Inc., North Chicago, Illinois 60064, U.S.A. - Importado y distribuido por Abbott Laboratories Argentina S.A. - Ing. Butty 240, Piso 13° (C1001AFB), Ciudad de Buenos Aires - Planta Industrial: Valentín Vergara 7989 (B1891EUE) Ingeniero Allan, Partido de Florencio Varela

Directora Técnica: Mónica E. Yoshida – Farmacéutica

Fecha de última revisión: Junio 2014

Dra. Monica E. Yoshida

Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. María Alejandra Blanc

Co-Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.