



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-9947-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 14 de Septiembre de 2017

Referencia: 1-0047-0000-006569-17-0

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-006569-17-0 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 I.V. / VALPROATO DE SODIO, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE I.V., VALPROATO DE SODIO 100 mg / ml, autorizado por el Certificado N° 38.638.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízanse los proyectos de prospectos obrantes en el documento IF-2017-18625923-APN-DERM#ANMAT, para la Especialidad Medicinal denominada VALCOTE I.V. / VALPROATO DE SODIO, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE I.V., VALPROATO DE SODIO 100 mg / ml, 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 presente disposición.

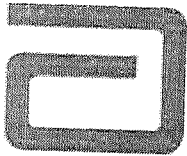
ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente con el prospecto, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-006569-17-0

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2017.09.14 13:42:02 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.09.14 13:42:08 -03'00'



PROYECTO PROSPECTO

74
LISTA N° 1564

VALCOTE I.V.

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.
- Como una fármaco de tercera elección en el estado de crisis convulsivas generalizadas (grand mal), si en el tratamiento inicial con benzodiacepinas más fenitoína (tratamiento de primera elección), así como después de un posterior tratamiento con fenobarbital (tratamiento de segunda elección), no pudo lograrse el cese definitivo de la actividad convulsiva.

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.

En los bebés, los medicamentos que contienen ácido valproico solamente en casos excepcionales son droga de primera elección; Valcote endovenoso debe aplicarse con mucha precaución de acuerdo con la evaluación beneficio-riesgo y dentro de lo posible como monoterapia.

Para las mujeres en edad reproductiva, Valcote endovenoso podrá ser la opción correcta en ciertos casos. Es condición para ello el amplio asesoramiento y una cuidadosa evaluación beneficio-riesgo por parte del médico tratante (ver "Advertencias" y el uso durante el embarazo).

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,

Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina

Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 Piso 12 C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As., Argentina

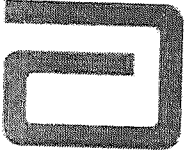
IF-2017-18625923-APN#DERM#ANMAT

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366

Abbott
A Promise for Life



PROYECTO PROSPECTO

75

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).

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.

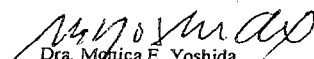
Eliminación: El clearance plasmático medio y el volumen de distribución del Valproato total son de 0.56 litros/h/1.73 m² y de 11 litros/1.73 m², respectivamente. La vida media terminal promedio del Valproato como monoterapia después de una infusión endovenosa de 1 g durante 60 minutos fue de 16 ± 3 horas. 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.

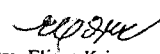
Poblaciones Especiales

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).


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

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

IF-2017-18625923-APN#DERM#ANMAT

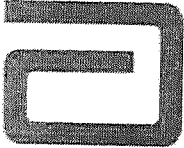
abbott.argentina.regulatorio@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366 página 2 de 23



A Promise for Life



PROYECTO PROSPECTO

76

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 $4,7 \pm 0,07$ litros/h por $1,73 \text{ m}^2$, 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 $<10 \text{ ml/min}$); 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. 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.

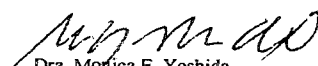
Instrucciones de administración: La infusión rápida de Valcote I.V. ha sido asociada con una mayor incidencia de reacciones adversas. No se han estudiado tiempos de infusión menores de 60 minutos o velocidades $>20 \text{ mg/min}$. en pacientes con epilepsia (Ver Reacciones Adversas).

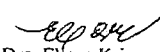
Valcote I.V. debe ser administrado por infusión IV de 60 minutos, previamente diluido con 50 ml o más de un diluyente compatible. Descartar todo remanente no utilizado.

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


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 Piso 12 C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As., Argentina

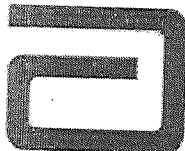
IF-2017-18625923-APN#DERS#ANMAT

abbott_argentina.regulatorio@abbott.com

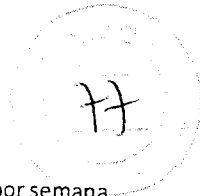
Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366

 **Abbott**
A Promise for Life



PROYECTO PROSPECTO



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 puede 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).

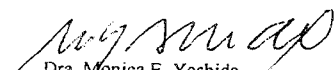
Crisis de ausencia simple y compleja: La dosis inicial recomendada es 15 mg/kg/día, aumentando 5 a 10 mg/kg/día a intervalos semanales hasta que las crisis sean controladas o los efectos adversos impidan posteriores aumentos. La dosis máxima recomendada es de 60 mg/kg/día. Si la dosis total diaria excediera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

En niñas, mujeres adolescentes, mujeres embarazadas y con potencial de procrear, Valcote deberá ser iniciado y supervisado por un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia. El tratamiento sólo debe iniciarse si


Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Kricger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 Piso 12 C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As., Argentina

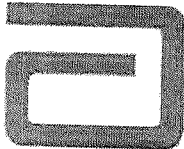
IF-2017-18625923-APN-~~DERM~~#ANMAT

abbott.argentina.regulacion@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366 página 4 de 23

 **Abbott**
A Promise for Life



PROYECTO PROSPECTO

78

otros tratamientos no son efectivos o no son tolerados y el beneficio y el riesgo debe ser reconsiderado cuidadosamente en las revisiones regulares de tratamiento. Valcote debe ser prescripto preferentemente como monoterapia y en la dosis efectiva más baja, si es posible como una formulación de liberación prolongada para evitar picos de concentraciones plasmáticas altas. La dosis diaria debe dividirse en al menos dos dosis únicas.

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 enzimo-inductores, 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.

Posología en distintas formas de un Status Epilepticus:

La dosis individual de mantenimiento depende del efecto terapéutico de la dosis inicial y de la condición clínica del paciente. Para la dosificación deberá tenerse en cuenta un tratamiento previo existente del paciente o medicación concomitante.

La dosis de mantenimiento debe determinarse de manera de alcanzar un rango superior de concentración sérica terapéutica de valproato (40-100 mg/l).

Adultos:


Bolo inicial de 10-20 mg/kg de peso corporal de valproato de sodio dentro de 5-10 minutos. En la literatura, también se describieron dosis iniciales más elevadas. A la dosis inicial luego le sigue una infusión continua, con un máximo de 6 mg/kg de peso corporal/h.


En el caso de que el paciente tome lamotrigina o felbamato, la dosis de mantenimiento no debería exceder los 100 mg de valproato de sodio/hora. La duración de la infusión debe ser de al menos 24 horas

En el caso de inyección endovenosa lenta, la dosis recomendada es de: 5-10 mg de valproato de sodio/kg de peso corporal. En los adultos esto corresponde a aprox. 400-800 mg de valproato de sodio (1-2 ampollas).

Para mantener una concentración sérica media de aproximadamente 75 mg/l se recomienda el siguiente procedimiento:

Inyección endovenosa de 15 mg de valproato de sodio/kg de peso corporal dentro de los 5 minutos. Después de 30 minutos, comienzo de una infusión de 1 mg/kg de peso corporal/h.


Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 Piso 12 C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As., Argentina

IF-2017-18625923-APN-#A/MT

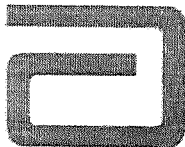
abbott.argentina.regulatorio@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366

 **Abbott**
A Promise for Life

página 5 de 23



PROYECTO PROSPECTO



Con la inyección repetida o bien infusión continua de Valcote endovenoso no se debe exceder una dosis máxima diaria de 2500 mg de valproato de sodio.

Niños: Inyección IV o infusión de 0.8-1.25 mg/kg/hora, con una dosis máxima diaria de 20-30 mg/kg.

Velocidad de infusión

Partiendo de 1 ampolla en 500ml de una solución de infusión, resulta una velocidad de infusión de 1,25 ml de solución de infusión/kg de peso corporal/h.

En base a experiencias en el tratamiento prolongado en los pacientes que recibieron ácido valproico vía oral, la dosis media diaria es de:

- en adultos y pacientes de edad avanzada: 20 mg de ácido valproico/kg de peso corporal
- en adolescentes 25mg de ácido valproico/kg de peso corporal
- en niños: 30 mg de valproico ácido/kg peso corporal

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

CONTRAINDICACIONES

Valcote I.V. no deberá administrarse a pacientes con Enfermedades hepáticas en la historia clínica personal o familiar, así como graves disfunciones pancreáticas y hepáticas manifiestas.

Disfunciones hepáticas con desenlace fatal durante un tratamiento con ácido valproico de hermanos.

Trastornos de coagulación

Diabetes mellitus insulino dependiente

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

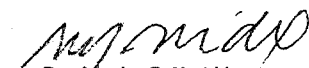
El Divalproato de sodio está contraindicado en pacientes que tienen enfermedades mitocondriales causadas por mutaciones en el ADN de la polimerasa gamma (POLG; por ejemplo, Síndrome de Alpers - Huttenlocher) y en niños menores de dos años de edad en los que se sospecha que tienen un trastorno relacionado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

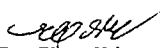
El Valproato de sodio inyectable está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad a la droga o a alguno de los componentes de la Especialidad Medicinal.

ADVERTENCIAS

Precauciones especiales de uso:

Ocasionalmente se han observado daños graves en el hígado, pocas veces en páncreas. Los más afectados son los bebés y los niños pequeños menores de 3 años que sufren de ataques epilépticos severos. El riesgo de una lesión pancreática o hepática se ve aumentado especialmente en el tratamiento combinado con varios antiepilépticos, o cuando además existe un retraso mental, una lesión cerebral y / o una enfermedad metabólica congénita o una enfermedad


Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina


Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 Piso 12 C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As., Argentina

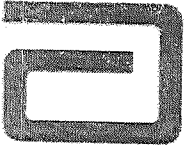
IF-2017-18625923-APN-DERN#ANM/T

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366 página 6 de 23

 **Abbott**
A Promise for Life



PROYECTO PROSPECTO

degenerativa. El uso de ácido valproico deberá realizarse con extrema precaución en estos pacientes y como monoterapia.

En la mayoría de los casos se observaron daños hepáticos dentro de los primeros 6 meses del tratamiento, en especial entre la 2ª y la 12ª semana. La incidencia de la enfermedad disminuye considerablemente en los niños mayores de 3 años, y sobre todo más allá del décimo año de vida.

El curso de estas enfermedades puede ser letal. En caso de presentarse hepatitis y pancreatitis al mismo tiempo, aumenta el riesgo de un desenlace fatal.

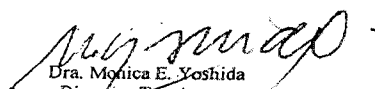
Hepatotoxicidad: Se han producido casos fatales de insuficiencia hepática en pacientes que recibían Ácido Valproico. Por lo regular, se registraron durante los primeros seis meses de tratamiento. La hepatotoxicidad severa o fatal puede ser precedida por síntomas inespecíficos, tales como malestar general, 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.

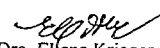
Deberá observarse precaución cuando se administre Valcote a pacientes con antecedentes de hepatopatía. Los pacientes que reciben politerapia anticonvulsivante, los niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, aquellos con severos trastornos convulsivos acompañados de retardo mental y aquellos 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 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 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 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


Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Ellana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 Piso 12 C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As., Argentina

IF-2017-18625923-APN-DERN#ANMAT

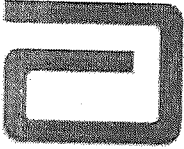
abbott.argentina.regulatorio@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366

 **Abbott**
A Promise for Life

página 7 de 23



PROYECTO PROSPECTO

81

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).

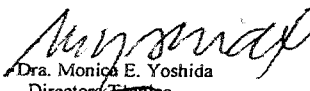
Trombocitopenia: La frecuencia de episodios adversos (particularmente enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia [Ver Precauciones]) puede ser dosis-dependiente. Por lo tanto, se deberá evaluar el beneficio de un mayor efecto terapéutico con dosis más elevadas frente a la posibilidad de una mayor incidencia 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 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.

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


Dra. Monicá E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliána Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 Piso 12 C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As., Argentina

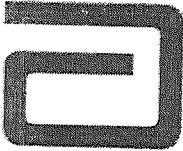
IF-2017-18625923-APN-#ANMAT

abbott.argentina.regulatorio.abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366 página 8 de 23

 **Abbott**
A Promise for Life



PROYECTO PROSPECTO

82

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).

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.

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

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

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

La terapia con valproato no debe suspenderse sin una nueva evaluación de los beneficios y riesgos del tratamiento con valproato para el paciente por un médico con experiencia en el manejo de la epilepsia.

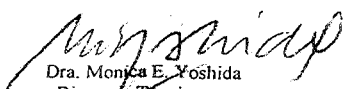
PRECAUCIONES


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. 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


Dra. Monjca E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

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

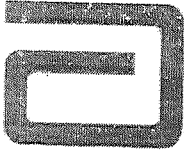
IF-2017-18625923-APN-~~DERM~~#ANMAT

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366 página 9 de 23

 **Abbott**
A Promise for Life



PROYECTO PROSPECTO

83

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.

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

Reacción de hipersensibilidad CMVgánica: Se han informado reacciones aisladas de hipersensibilidad multiorgánica con


Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Elana Krueger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

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

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

IF-2017-18625923-APN-~~DERM~~#ANMAT

abbott_argentina_regulatorio@abbott.com

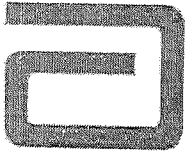
Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366



Abbott

A Promise for Life



PROYECTO PROSPECTO

84

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.

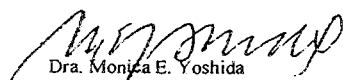
Lactancia: El Valproato se excreta en la leche materna. Se han informado concentraciones del 1 al 10% de las concentraciones séricas en la leche materna. Se desconoce su efecto sobre el lactante. Se deberá considerar la discontinuación de la lactancia cuando se administre Divalproato sódico a mujeres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

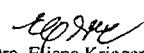
Fertilidad: Se desconoce el efecto del Valproato sobre el desarrollo testicular, la producción espermática y la fertilidad en seres humanos.

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 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. 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.

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.


Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 Piso 12 C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As., Argentina

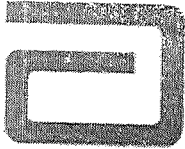
IF-2017-18625923-APN#DERM#ANMAT

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366

 **Abbott**
A Promise for Life



PROYECTO PROSPECTO

85

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.

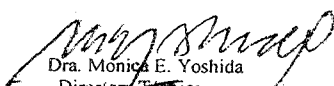
Antibióticos carbapenémicos - Se ha informado de una reducción clínicamente significativa de la concentración sérica del Ácido Valproico en pacientes tratados con antibióticos carbapenémicos (Ertapenem, Imipenem, Meropenem) que puede producir pérdida del control de las convulsiones. No se ha dilucidado 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.

Inhibidores de la Proteasa: Inhibidores de la proteasa como lopinavir, ritonavir disminuyen el nivel en plasma de valproato cuando son administrados conjuntamente.

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

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


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 Piso 12 C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Planta Industrial: Av. Valentin Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As., Argentina

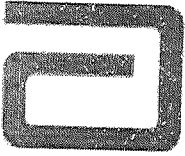
IF-2017-18625923-APN-DEPM#ANMAT

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366 página 12 de 23

 **Abbott**
A Promise for Life



PROYECTO PROSPECTO

86

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 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.

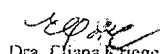
Diazepam – El Valproato desplaza al Diazepam de sus sitios de unión a la albúmina plasmática e inhibe su metabolismo. La coadministración de Valproato (1500 mg/día) aumentó la fracción libre de Diazepam (10 mg) en un 90% en sujetos sanos (n=6). El clearance plasmático y el volumen de distribución del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


Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 Piso 12 C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B: 891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As., Argentina

IF-2017-18625923-APN-DEPV#ANNT

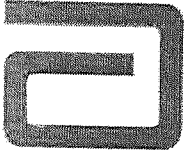
abbott_argentina.regulatorio@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366

página 13 de 23

 **Abbott**
A Promise for Life



PROYECTO PROSPECTO

87

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.

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%.

Los niveles de los metabolitos de ácido valproico pueden aumentar en caso del uso concomitante con fenitoína o fenobarbital. Por lo tanto, los pacientes tratados con esos dos medicamentos deben ser vigilados cuidadosamente por signos y los síntomas de hiperamonemia.

Primidona - La Primidona se metaboliza en un barbitúrico y por lo tanto también puede estar involucrado en una interacción similar con Valproato como el fenobarbital.

Propofol: Puede ocurrir una interacción clínicamente significativa entre Valproato y propofol que conduzca a un incremento en los niveles sanguíneos de propofol. Por lo tanto, la dosis de propofol debería ser reducida cuando se lo co-administra con Valproato.

Nimodipina: El tratamiento concomitante de Divalproato de Sodio con nimodipina puede incrementar la concentración plasmática de nimodipina hasta en un 50%. Por lo que se recomienda rever la concentración de nimodipina cuando se administre en conjunto con Divalproato de sodio.

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 y Acetazolamida - La administración concomitante de valproato y topiramato o acetazolamida se ha asociado con encefalopatía y/o hiperamonemia.

Los pacientes tratados con estos dos medicamentos deben ser vigilados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de encefalopatía hiperamonémica.

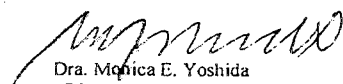
La administración concomitante de Topiramato con Ácido Valproico también ha sido asociada con hipotermia en pacientes que han tolerado estos dos agentes por separado. Se recomiendan determinaciones de los niveles de amoníaco en sangre en pacientes que informaron aparición de hipotermia (ver Precauciones – 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 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


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina

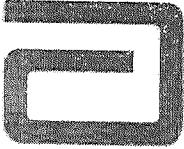

Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 Piso 12 C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As., Argentina

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com
Tel.: 54 11 42294245
Fax: 54 11 4229 4366 página 14 de 23

IF-2017-18625923-APN-DEPM#ANMAT

 **Abbott**
A Promise for Life



PROYECTO PROSPECTO

88

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: El ácido valproico puede disminuir las concentraciones plasmáticas de Olanzapina

Rufinamida: El ácido valproico puede llevar a un aumento de la concentración plasmática de rufinamida. Este aumento depende de la concentración de ácido valproico. Se debe tener precaución, especialmente en los niños dado que este efecto es mayor en esta población.

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

Embarazo y Lactancia

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

Riesgo de Exposición durante el embarazo relacionado con valproato

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

Malformaciones Congénitas

Los datos derivados de un meta-análisis (incluyendo registros y estudios de cohortes) ha demostrado que 10,73% de los niños de las mujeres epilépticas expuestos a la monoterapia con valproato durante el embarazo sufren de malformaciones congénitas (IC del 95%: 8,16 -13,29). Se trata de un mayor riesgo de malformaciones mayores que para la población en general, para quienes el riesgo es alrededor del 2-3%. El riesgo es dosis dependiente, pero el umbral de dosis por debajo de la cual no existe un riesgo no puede establecerse.

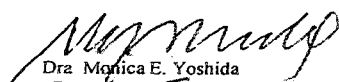
Los datos disponibles muestran una mayor incidencia de malformaciones menores y mayores. Los tipos más comunes de malformaciones incluyen defectos del tubo neural, dismorfia facial, labio leporino y paladar hendido, craneoostenosis, cardíacas, defectos renales y urogenitales, defectos de las extremidades (incluyendo aplasia bilateral del radio), y múltiples anomalías que involucran varios sistemas del cuerpo.

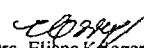
Trastornos del desarrollo

Los datos han demostrado que la exposición al valproato en el útero puede tener efectos adversos en el desarrollo mental y físico de los niños expuestos. El riesgo es dosis dependiente, pero el umbral de dosis por debajo de la cual no existe un riesgo no puede ser establecido sobre la base de los datos disponibles. El período gestacional exacto de riesgo para estos efectos es incierto y la posibilidad de un riesgo durante todo el embarazo no se puede excluir.

Los estudios realizados en niños en edad preescolar expuestos al valproato en el útero muestran que hasta un 30-40% experimentan retrasos en su desarrollo temprano como hablar y caminar después, habilidades intelectuales más bajas, pobres habilidades lingüísticas (hablar y entender) y problemas de memoria.

El Cociente Intelectual (IQ) medido en niños en edad escolar (de 6 años) con antecedentes exposición al valproato en el útero fue en promedio de 7-10 puntos menos que los niños expuestos a otros antiepilépticos.


Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 Piso 12 C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As., Argentina

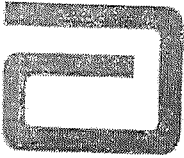
IF-2017-18625923-APN-DERN#ANM/T

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366 página 15 de 23

 **Abbott**
A Promise for Life



PROYECTO PROSPECTO

89

Aunque el papel de los factores de confusión no puede excluirse, hay evidencia en niños expuestos al valproato que el riesgo de deterioro intelectual puede ser independiente del IQ materno. Existen datos limitados sobre los resultados a largo plazo. Los datos disponibles muestran que los niños expuestos al valproato en el útero tienen un mayor riesgo de trastorno del espectro autista (aproximadamente tres veces) y el autismo infantil (aproximadamente cinco veces) en comparación con la población general de estudio. Datos limitados sugieren que los niños expuestos al valproato en el útero pueden ser más propensos a desarrollar síntomas de déficit de atención/hiperactividad (TDAH).

Niñas, adolescentes y mujeres en edad fértil

- Si una mujer quiere planificar un embarazo
- Durante el embarazo, las convulsiones tónico-clónicas maternas y estado epiléptico con hipoxia puede llevar a un particular riesgo de muerte para la madre y el feto.
- En las mujeres que planean quedar embarazadas o que están embarazadas, la terapia con valproato debe reevaluarse.
- Si una mujer planea un embarazo o queda embarazada, la terapia con valproato debe ser detenida.
- En las mujeres que planean quedar embarazadas deben hacerse todos los esfuerzos para cambiar, al tratamiento adecuado alternativo antes de la concepción, si es posible.

La terapia con valproato no debe suspenderse sin una nueva evaluación de los beneficios y riesgos del tratamiento con valproato para el paciente por un médico con experiencia en el manejo de la epilepsia o la manía.

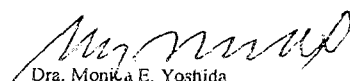
Si en base a una cuidadosa evaluación de los riesgos y beneficios del tratamiento con valproato se continúa valproato durante el embarazo, se recomienda:

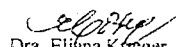
- Utilizar la dosis efectiva más baja y dividir el valproato en dosis diarias en varias dosis pequeñas para ser tomado a lo largo del día. El uso de una formulación de liberación prolongada puede ser preferible a otras formulaciones de tratamientos con el fin de evitar las concentraciones pico en plasma.
- La administración de suplementos de folato antes del embarazo puede disminuir el riesgo de defectos del tubo neural comunes a todos los embarazos. Sin embargo, la evidencia disponible no sugiere que evita los defectos de nacimiento o malformaciones debidas a la exposición al valproato.
- Instituir la vigilancia prenatal especializada con el fin de detectar la posible aparición de defectos del tubo neural u otras malformaciones.

Profilaxis de los ataques de migraña: El divalproato de sodio está contraindicado para la profilaxis de las crisis de migraña en el embarazo y las mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con valproato. El embarazo debe ser excluido antes del inicio del tratamiento con valproato.

Riesgo en el recién nacido

- Se han comunicado muy raramente casos de síndrome hemorrágico en los recién nacidos cuyas madres han tomado valproato durante el embarazo. Este síndrome hemorrágico se relaciona con trombocitopenia, hipofibrinogenemia y/o a una disminución de otros factores de la coagulación. La afibrinogenemia también se ha informado y puede ser fatal. Sin embargo, este síndrome se debe distinguir de la disminución de factores vitamina K-inducidas por fenobarbital e inductores enzimáticos. Por lo tanto, el recuento de plaquetas, los niveles plasmáticos de fibrinógeno, las pruebas de la coagulación y factores de la coagulación deben ser investigados en los recién nacidos.
- Se han informado casos de hipoglucemia en los recién nacidos cuyas madres han tomado valproato durante el tercer trimestre de su embarazo.
- Se han informado casos de hipotiroidismo en los recién nacidos cuyas madres han tomado valproato durante embarazo.


Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Kreger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 Piso 12 C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Planta Industrial: Av. Valentin Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As., Argentina

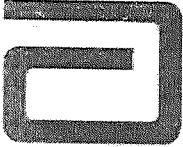
IF-2017-18625923-APN-~~DERM~~#ANMAT

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366 página 16 de 23

 **Abbott**
A Promise for Life



PROYECTO PROSPECTO

90

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

Lactancia Materna

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

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

Fertilidad

Se ha informado de amenorrea, ovario poliquístico y el aumento de los niveles de testosterona en las mujeres que usan el valproato. La administración de valproato también puede perjudicar la fertilidad en los hombres. Los informes de casos indican que las disfunciones de la fertilidad son reversibles tras la interrupción del tratamiento.

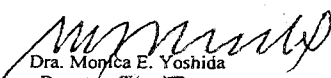
REACCIONES ADVERSAS


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 mayor 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	
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%


 Dra. Monica E. Yoshida
 Directora Técnica
 Abbott Laboratories Argentina


 Dra. Eliana Krieger
 Co-Directora Técnica - Apoderada
 Abbott Laboratories Argentina

Abbott Laboratories Argentina S.A.
 Ing. E. Butty 240 Piso 12 C1001AFB
 Ciudad Autónoma de Buenos Aires
 Planta Industrial: Av. Valentin Vergara 7989
 B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As., Argentina

IF-2017-18625923-APN#DGRM/#ANN#AT

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com

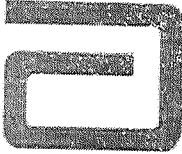
Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366

página 17 de 23



Abbott
A Promise for Life



PROYECTO PROSPECTO

91

Nervioso	
Mareos	5.2%
Euforia	0.9%
Hipoestesia	0.6%
Nerviosismo	0.9%
Parestesia	0.9%
Somnolencia	1.7%
Temblor	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 sodico (%) - (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
Constipación	5	1
Sistema nervioso		
Somnolencia	27	11
Temblor	25	6
Mareos	25	13
Diplopía	16	9
Ambliopía/visión borrosa	12	9
Ataxia	8	1
Nistagmus	8	1
Labilidad emocional	6	4
Pensamientos anormales	6	0

Dra. Monica E. Yoshida
 Directora Técnica
 Abbott Laboratories Argentina

Dra. Eliana Krieger
 Co-Directora Técnica - Apoderada
 Abbott Laboratories Argentina

Abbott Laboratories Argentina S.A.
 Ing. E. Butty 240 Piso 12 C1001AFB
 Ciudad Autónoma de Buenos Aires
 Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
 B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varcia, Bs. As., Argentina

IF-2017-18625923-APN-#ANMAT

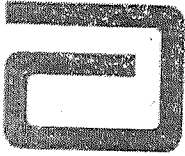
abbott.argentina.regulacion@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366 página 18 de 23



Abbott
A Promise for Life



PROYECTO PROSPECTO

92

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)
Amnesia	5	1
Sistema Respiratorio		
Síndrome gripal	12	9
Infección	12	6
Bronquitis	5	3
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	4	1
Equimosis	5	4
Metabólico/nutricional		
Aumento de peso	9	4
Edema periférico	8	3
Sistema nervioso		
Tembor	57	19
Somnolencia	30	18
Mareos	16	13
Insomnio	15	9
Nerviosismo	11	7
Amnesia	7	4
Nistagmus	7	1
Depresión	5	4
Sistema respiratorio		
Infección	20	13
Faringitis	8	2

Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina

Dra. Eliana Krüger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 Piso 12 C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varcia, Bs. As., Argentina

IF-2017-18625923-APN-DERM#ANMAT

abbott.argentina.regular@abbott.com

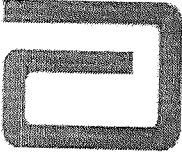
Tel. 54 11 42294245

Fax. 54 11 4229 4366 página 19 de 23



Abbott

A Promise for Life



PROYECTO PROSPECTO

93

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)
Disnea	5	1
Piel y faneras		
Alopecia	26	13
Sentidos especiales		
Ambliopía/visión borrosa	2	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.

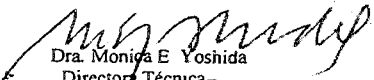
- ✓ Generales: Dorsalgia, dolor de pecho, malestar
- ✓ Sistema cardiovascular: Taquicardia, hipertensión, palpitaciones
- ✓ Sistema digestivo: Aumento del apetito, flatulencia, hematemesis, eructos, pancreatitis, absceso periodontal
- ✓ Sistema hemolinfático: Petequias
- ✓ Trastornos metabólicos/nutricionales: 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
- ✓ Sistema nervioso central: Se han reportado trastornos extrapiramidales.

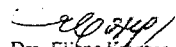
Otras poblaciones de pacientes: Los efectos adversos informados con Valproato en ensayos en epilepsia, informes espontáneos y otras fuentes, se describen a continuación por sistema corporal. **Encefalopatía en ausencia de niveles elevados de amonio ha sido reportado en datos de post-marketing.**

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

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

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


Dra. Monja E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 Piso 12 C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As., Argentina

IF-2017-18625923-APN-~~DERM~~#ANMAT

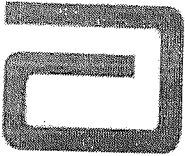
abbott.argentina.regulatorio@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366 página 20 de 23



Abbott
A Promise for Life



PROYECTO PROSPECTO

94

ocasiones se manifestó encefalopatía con o sin fiebre o hiperamonemia inmediatamente después de instituir la monoterapia con Valproato, sin evidencia de disfunción hepática o de niveles plasmáticos inadecuadamente altos. Aunque se ha informado de recuperación luego de la discontinuación de la droga, se registraron casos fatales en pacientes con encefalopatía hiperamoniémica, particularmente en pacientes con trastornos subyacentes del ciclo de la urea. (Ver Advertencias - Trastornos del ciclo de la urea y Precauciones). **Además, ha habido reportes de encefalopatía en ausencia de niveles elevados de amonio.** Ha habido reportes de postmarketing de atrofia cerebral y cerebelosa reversible e irreversible, asociada temporalmente con el uso de valproato. En algunos casos los pacientes se recuperaron con secuelas permanentes (Ver Advertencias, y Precauciones). Atrofia cerebral observadas en niños expuestos al valproato en el útero han conducido a varias formas de eventos neurológicos, incluyendo retrasos en el desarrollo y deterioro psicomotor. Han sido reportadas malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo. (Ver Precauciones, y Advertencias – uso en el embarazo).

Dermatológicos: Se ha observado un aumento transitorio en la pérdida del cabello, desórdenes del cabello (tales como textura anormal del pelo, cambios en el color, crecimiento anormal), erupción cutánea, fotosensibilidad, prurito generalizado, eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson. Se han reportado casos aislados de necrólisis epidérmica tóxica, incluyendo un caso fatal en un lactante de 6 meses al que se le administraba Valproato y otras medicaciones concomitantes. También se ha informado 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). Han sido reportados alteraciones de las uñas y del lecho ungueal en el marco de la experiencia post-comercialización.

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

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.

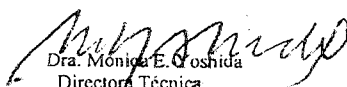
Hematológicos: Trombocitopenia e inhibición de la fase secundaria de la agregación plaquetaria reflejado en una alteración del tiempo de sangría, petequias, equimosis, formación de hematomas, epistaxis y hemorragia (Ver Precauciones - Generales e Interacciones Medicamentosas). Se han observado casos 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.

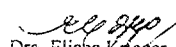
Hepáticos: Es frecuente observar mínimas elevaciones de las transaminasas (por ejemplo TGO y TGP) y de la LDH, las que parecen ser dosis-dependientes. A veces los resultados de las pruebas de laboratorio incluyen elevaciones de la bilirrubina sérica y alteraciones en otras pruebas de la función hepática.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

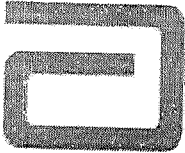

Dra. Mónica E. Oshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 Piso 12 C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As., Argentina

IF-2017-18625923-APN/DERM/ANMAT
abbott.argentina.regulinterior@abbott.com
Tel.: 54 11 42294245
Fax: 54 11 4229 4366

 **Abbott**
A Promise for Life



PROYECTO PROSPECTO

95

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. Otaglia.

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 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.

informes/Reportes de reacciones adversas sospechadas

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

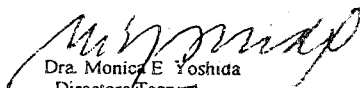
Información para los Pacientes

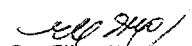
Los pacientes y/o sus tutores deberán ser advertidos de que el dolor abdominal, las náuseas, los vómitos y/o la anorexia pueden ser síntomas de pancreatitis que requieren evaluación clínica inmediata.

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

Dado que 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


Dra. Monica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 Piso 12 C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As., Argentina

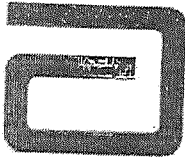
IF-2017-18625923-APN-#DERM#ANMAT

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366 página 22 de 23

 **Abbott**
A Promise for Life



PROYECTO PROSPECTO

96

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 hemodilúsis 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:

- ✓ 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 Ácido Valproico por ml, en envases conteniendo 5 y 10 frascos-ampolla.

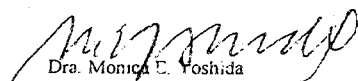
MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS


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

Elaborado por Hospira Inc., McPherson Kansas 57.460, U.S.A. – Importado, acondicionado secundario y distribución 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: Mayo 2017 – Aprobado por Disposición:


Dra. Mónica E. Yoshida
Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina


Dra. Eliana Krieger
Co-Directora Técnica - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 Piso 12 C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As., Argentina

IF-2017-18625923-APN-DEPV#AN-AT

abbott.argentina.regulacion@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366 página 23 de 23

 **Abbott**
A Promise for Life



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-18625923-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 30 de Agosto de 2017

Referencia: 6569-17-0 PROSPECTO VALCOTE IV 38638

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 23 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT30715117564
Date: 2017.08.30 16:46:00 -03'00'

Gateno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.08.30 16:46:00 -03'00'