



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-07706042-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-07706042-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ROEMMERS SAICF solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada IMPROVAL / DIVALPROATO DE SODIO (ACIDO VALPROICO), Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / DIVALPROATO DE SODIO 134,55 mg (EQUIVALENTE A ACIDO VALPROICO 125 mg), DIVALPROATO DE SODIO 269,060 mg (EQUIVALENTE A ACIDO VALPROICO 250 mg), y DIVALPROATO DE SODIO 538,100 mg (EQUIVALENTE A ACIDO VALPROICO 500 mg); aprobada por Certificado N° 58.089.

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

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma ROEMMERS SAICF propietaria de la Especialidad Medicinal denominada IMPROVAL / DIVALPROATO DE SODIO (ACIDO VALPROICO), Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / DIVALPROATO DE SODIO 134,55 mg (EQUIVALENTE A ACIDO VALPROICO 125 mg), DIVALPROATO DE SODIO 269,060 mg (EQUIVALENTE A ACIDO VALPROICO 250 mg), y DIVALPROATO DE SODIO 538,100 mg (EQUIVALENTE A ACIDO VALPROICO 500 mg); el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-17900900-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-17900995-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.089, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

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

Expediente EX-2020-07706042-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.04.07 10:37:30 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2020.04.07 10:37:32 -03:00



INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

Improval
Divalproato de Sodio
Comprimidos recubiertos
Vía oral

FORMULAS

Improval 125

Cada comprimido recubierto contiene: Divalproato de sodio 134,550 mg (equivalente a Acido Valproico 125,000 mg). Excipientes: Povidona 14,625 mg; Dióxido de silicio 42,500 mg; Almidón pregelatinizado 24,825 mg; Talco 6,750 mg; Dióxido de titanio 1,850 mg; Ftalato de hipromelosa 13,110 mg; Monoglicéridos diacetilados 1,260 mg; Rojo allura laca alumínica 0,030 mg.

Improval 250

Cada comprimido recubierto contiene: Divalproato de sodio 269,060 mg (equivalente a Acido Valproico 250,000 mg). Excipientes: Povidona 29,250 mg; Dióxido de silicio 85,000 mg; Almidón pregelatinizado 49,650 mg; Talco 13,500 mg; Dióxido de titanio 3,700 mg; Ftalato de hipromelosa 26,220 mg; Monoglicéridos diacetilados 2,520 mg; Rojo allura laca alumínica 0,060 mg.

Improval 500

Cada comprimido recubierto contiene: Divalproato de sodio 538,100 mg (equivalente a Acido Valproico 500,000 mg). Excipientes: Povidona 58,500 mg; Dióxido de silicio 170,000 mg; Almidón pregelatinizado 99,300 mg; Talco 27,000 mg; Dióxido de titanio 7,400 mg; Ftalato de hipromelosa 52,440 mg; Monoglicéridos diacetilados 5,040 mg; Rojo allura laca alumínica 0,120 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Anticonvulsivante.

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

ROEMMERS ARGENTINA S.A.
CALLE 14 N° 1000
CABA, BUENOS AIRES
CÓDIGO QR TÉCNICO
M.N. 10.580



INDICACIONES

Epilepsia: es utilizado en el tratamiento de las crisis de ausencia simples o complejas. También puede ser utilizada, junto a otras drogas anticonvulsivantes en el manejo de otro tipo de epilepsias incluyendo las crisis de ausencia y crisis mixtas. En las Epilepsias Generalizadas Tónico-clónicas se la considera como droga de elección.

Manía: está indicado como tratamiento de los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar.

Migraña: IMPROVAL está indicado para la profilaxis de la cefalea migrañosa. No hay evidencias que avale la utilidad del Divalproato de sodio como tratamiento agudo de este tipo de cefalea. Debido a que el Divalproato de sodio puede ser perjudicial para el feto, se deberá considerar su uso en mujeres con potencial de quedar embarazadas después de haber evaluado los riesgos/beneficios del tratamiento

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

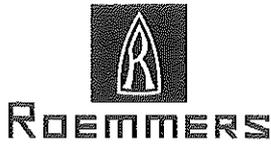
El mecanismo del efecto anticonvulsivante de ácido valproico es desconocido. Los efectos de la droga podrían estar relacionados, en parte, al incremento de las concentraciones cerebrales del neurotransmisor inhibitorio ácido gama aminobutírico (GABA). Está comprobado que, independientemente de la etiología de la epilepsia, los niveles de GABA cerebrales se encuentran disminuidos.

Farmacocinética:

Absorción: luego de la administración oral, divalproato sódico es rápida y casi completamente absorbido en el tracto gastrointestinal, siendo su biodisponibilidad de alrededor del 90 al 100%. Al administrarse con alimentos, la absorción del fármaco se retrasa pero no disminuye.

Distribución: el ácido valproico se distribuye rápidamente. Se ha detectado la presencia del fármaco en el líquido cefalorraquídeo (aproximadamente 10% de las concentraciones séricas), en saliva (alrededor del 1% de las concentraciones plasmáticas) y en leche (1-10% de las concentraciones en plasma). La droga atraviesa la placenta. La unión a proteínas plasmáticas del ácido valproico es dosis dependiente y saturable. La unión a proteínas plasmáticas disminuye en pacientes ancianos, en pacientes con daño renal o enfermedad hepática o en la presencia de otros fármacos que se unen a proteínas. Además el ácido valproico puede desplazar a otras drogas que se unen a proteínas (por ejemplo, Fenitoína, Warfarina, Tolbutamida, Carbamazepina). La relación entre dosis y las concentraciones de ácido valproico en sangre no son lineales; la concentración plasmática no aumenta con la dosis, debido a la saturación en la unión a proteínas. La farmacocinética de la droga libre en plasma es lineal. Aunque el ácido valproico puede ser dializado, solo se excreta la forma libre (10%).


IF-2020-07975259-APN-DGA#ANMAT
GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA
COMISIÓN DE ÉTICA
COORDINADOR TÉCNICO
M.P. 12.500



Metabolismo: el ácido valproico es metabolizado en casi su totalidad en el hígado. Las rutas metabólicas principales son la glucuronización, la beta oxidación mitocondrial, y la oxidación microsomal.

Eliminación: el ácido valproico se elimina por cinética de primer orden y se ha reportado una vida media de 8-20 horas. Los metabolitos del ácido valproico son excretados por la orina principalmente como conjugados glucurónicos. Menos del 3% de la dosis administrada se elimina sin cambios en la orina.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Los comprimidos de Ácido valproico son administrados por vía oral enteros y sin masticar. Varios regímenes de dosis han sido usados en diferentes estudios publicados. Una correlación entre las concentraciones plasmáticas de ácido valproico y los efectos terapéuticos no han sido establecidos, pero sin embargo el rango terapéutico más ampliamente sugerido es el de 50-100 mcg/ml.

Epilepsia: (niños mayores de 10 años y adultos) la dosis inicial de ácido valproico como monoterapia o como adyuvante es de 10-15 mg/Kg/día. Las dosis pueden ir incrementando 5-10 mg /Kg/día a intervalos de una semana hasta que las crisis sean controladas o la aparición de efectos adversos eviten continuar aumentando la dosis. Es recomendado no superar los 60 mg/Kg/día. Cuando se desea rotar de una terapia anticonvulsivante a una monoterapia con ácido valproico se deberá reducir un 25% cada 2 semanas el tratamiento anticonvulsivante original. Si la dosis diaria total de ácido valproico excede los 250 mg, deberá dividirse en 2 o más la toma diaria para prevenir efectos adversos gastrointestinales.

Manía: La dosis inicial en el tratamiento de episodios maníacos es de 750 mg/día dividida en varias tomas. Las dosis de ácido valproico deberán ser incrementadas progresivamente hasta alcanzar la respuesta adecuada sin exceder los 60 mg/Kg/día.

Migraña: Se recomienda una dosis inicial de 250 mg dos veces por día de ácido valproico. Algunos pacientes pueden mejorar su cuadro con una dosis inicial de hasta 1 g/día.

Pacientes geriátricos: debido a una disminución de la depuración (clearance) plasmático del ácido valproico, se recomienda un inicio de dosificación reducido con incrementos más graduales de ácido valproico, monitoreando regularmente la ingesta de alimentos y líquidos, deshidratación y somnolencia. La reducción o la discontinuación de la terapia debe ser evaluada cuando aparezca excesiva somnolencia.

Pacientes niñas y mujeres con capacidad de gestación: Ácido valproico se debe iniciar y supervisar por un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia, manía o migraña. Ácido valproico no se debe utilizar en niñas, ni mujeres con capacidad de gestación, a menos que otros tratamientos no sean efectivos o tolerados.

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA
IF-2020-07975259-APN-DGA#ANMAT
ROEMMERS SAJCF
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.A. 13.800

Ácido valproico se prescribe y dispensa de acuerdo al **Plan de Prevención de Embarazo** (ver "Advertencias y Precauciones").

Ácido valproico se debe prescribir preferiblemente como monoterapia y a la menor dosis efectiva, si fuera posible como formulación de liberación prolongada. La dosis diaria debe ser dividida en al menos dos dosis individuales.

CONTRAINDICACIONES

El ácido valproico no deberá administrarse a pacientes con enfermedad hepática o disfunción hepática significativa. Está contraindicado en pacientes con trastornos del ciclo de la urea y en aquellos con conocida hipersensibilidad a la droga o a alguno de los componentes de la especialidad medicinal.

Improval está contraindicado en las siguientes situaciones:

Tratamiento de la epilepsia:

- En el embarazo, a menos que no exista otro tratamiento alternativo adecuado.
- En mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan las condiciones del **Plan de Prevención de Embarazo**.

Tratamiento de la manía y del tratamiento profiláctico de las crisis de migraña:

- En el embarazo.
- En mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan las condiciones del **Plan de Prevención de Embarazo**.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

PLAN DE PREVENCIÓN DE EMBARAZO

Ácido valproico tiene un alto potencial teratogénico, y los niños expuestos al ácido valproico en el útero, tienen un alto riesgo de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo.

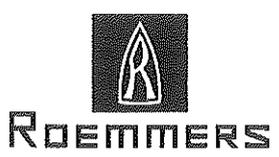
Improval está contraindicado en las siguientes situaciones:

Tratamiento de la epilepsia

- En el embarazo, a menos que no exista otro tratamiento alternativo adecuado.
- En mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan las condiciones del **Plan de Prevención de Embarazo**.


GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

ROEMMERS SAIGF
07975259-APN-DGA#ANMAT
FARMACIA SIDA
C.O. DIRECTOR TÉCNICO
M.P. 10.590



Tratamiento de la manía (asociada al trastorno bipolar) y al tratamiento profiláctico de las crisis de migraña

- En el embarazo.
- En mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan las condiciones del **Plan de Prevención de Embarazo**.

Condiciones del Plan de Prevención de Embarazo:

El médico prescriptor se debe asegurar que:

- Se deben evaluar las circunstancias individuales en cada caso, involucrar al paciente en la discusión, garantizar su compromiso, discutir las alternativas terapéuticas y asegurar el entendimiento de los riesgos y las medidas necesarias para minimizarlos.
- En todas las pacientes se debe valorar la posibilidad de embarazo.
- La paciente ha entendido y conoce los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluyendo la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos al ácido valproico en el útero.
- La paciente entiende que necesita realizarse un **test de embarazo antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo**, si fuera necesario.
- La paciente recibe asesoramiento sobre anticoncepción.
- La paciente es capaz de cumplir con la necesidad de utilizar un método anticonceptivo eficaz, sin interrupción durante todo el tratamiento con ácido valproico.
- La paciente entiende la necesidad de una revisión regular del tratamiento (al menos anualmente) por un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia o la migraña.
- La paciente entiende la necesidad de consultar con su médico tan pronto como esté planeando un embarazo, para asegurar una discusión a tiempo y evaluar el cambio a otras posibles alternativas terapéuticas, antes de la concepción y antes de que se interrumpa el tratamiento anticonceptivo.
- La paciente entiende la necesidad de consultar de forma urgente con su médico en caso de embarazo.
- La paciente ha reconocido que entiende los riesgos y precauciones necesarias asociadas al uso del ácido valproico.

Estas condiciones también afectan a mujeres no activas sexualmente en la actualidad, a menos que el prescriptor considere que existen razones convincentes que indican que no hay riesgo de embarazo.


 ROEMMERS SAIGF
 MIF-2020-07975259-APN-DGA#ANMAT
 FARMACÉUTICO
 GRACIELA B. SHINYASHIKI
 CO DIRECTOR TÉCNICO
 APODERADA
 M.M. 18.000



Niñas

- Los prescriptores se deben asegurar que los padres/cuidadores de las niñas entienden la necesidad de contactar con un especialista cuando la niña, en tratamiento con ácido valproico, tenga la menarca.
- El prescriptor se debe asegurar que se les ha facilitado a los padres/cuidadores de las niñas que han tenido la menarca, información completa sobre los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluyendo la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos al ácido valproico en el útero.
- En las pacientes que tuvieron la menarca, el especialista prescriptor debe reevaluar la terapia con ácido valproico anualmente y considerar las posibles alternativas de tratamiento. Si el ácido valproico es el único tratamiento apropiado, se debe evaluar la necesidad de utilizar un método anticonceptivo eficaz y las demás condiciones del **Plan de Prevención de Embarazo**. El especialista debe hacer todos los esfuerzos posibles para cambiar a las niñas a un tratamiento alternativo antes de llegar a la edad adulta.

Test de embarazo

Se debe excluir la condición de embarazo antes de empezar el tratamiento con ácido valproico. No se debe iniciar el tratamiento con ácido valproico en mujeres con capacidad de gestación sin un resultado negativo en el test de embarazo (test de embarazo en plasma), confirmado por un médico, para descartar el uso involuntario del ácido valproico durante el embarazo.

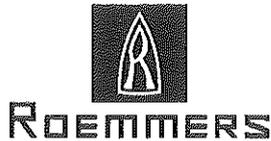
Anticoncepción

Las mujeres con capacidad de gestación a las que se les prescriba ácido valproico, deben usar métodos anticonceptivos efectivos, sin interrupción, durante toda la duración del tratamiento con ácido valproico.

A estas pacientes se les debe proporcionar información completa sobre la prevención del embarazo y se les debe aconsejar sobre anticoncepción, si no están usando métodos anticonceptivos efectivos.

Se debe utilizar al menos un método anticonceptivo eficaz (preferiblemente una forma independiente del usuario, como un dispositivo intrauterino o un implante) o dos formas complementarias de anticoncepción, que incluya un método de barrera.

Se deben evaluar las circunstancias individuales en cada caso. Al elegir el método anticonceptivo se debe involucrar a la paciente en la discusión, para garantizar su compromiso y el cumplimiento con las medidas elegidas. Incluso si tiene amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre anticoncepción eficaz.



Revisiones anuales del tratamiento por un especialista

El especialista debe revisar, al menos una vez al año, si el tratamiento con ácido valproico es el más apropiado para el paciente.

Planificación del embarazo

Para la indicación de epilepsia, si una mujer planea quedar embarazada, un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia debe volver a evaluar el tratamiento con ácido valproico y considerar las posibles alternativas de tratamiento. Se deben hacer todos los esfuerzos posibles para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción y antes de que se interrumpa la anticoncepción.

Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir asesoramiento adicional sobre los riesgos del ácido valproico sobre el feto, para apoyar a su toma de decisiones informada con respecto a la planificación familiar.

Para las indicaciones de manía y migraña, si una mujer planea quedarse embarazada, se debe consultar a un especialista con experiencia en el tratamiento de la manía y migraña, y se debe interrumpir el tratamiento con ácido valproico, y si fuera necesario, cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción, y antes de que se suspenda la anticoncepción.

En caso de embarazo

Si una mujer, durante el tratamiento con ácido valproico, quedara embarazada, debe ser referida inmediatamente a un especialista para volver a evaluar el tratamiento con ácido valproico y considerar las opciones alternativas.

Además, las pacientes con un embarazo expuesto al ácido valproico y sus parejas deben ser derivados a un especialista con experiencia en Teratología para la evaluación y el asesoramiento del embarazo expuesto.

El farmacéutico se debe asegurar que:

Se aconseje a las pacientes que no interrumpan el tratamiento con ácido valproico y que se contacten inmediatamente con un especialista en caso de embarazo planificado o sospecha de embarazo.

Hepatotoxicidad: el ácido valproico puede causar un serio daño hepático o potencialmente una hepatotoxicidad fatal. La función hepática deberá evaluarse al comienzo del tratamiento o durante el mismo, por lo que se sugiere evaluarla especialmente durante los 6 primeros meses del inicio del tratamiento. La terapia con ácido valproico deberá suspenderse ante la


 GRACIELA B. SHINYASHIKI
 APODERADA
 IE-2020-07975259-APN-DGA#ANMAT
 COORDINADOR TÉCNICO
 M.H. 13.500

evidencia o sospecha de algún tipo de alteración de la función hepática (principalmente las pruebas que reflejan la síntesis de proteínas) . Existe riesgo de hepatotoxicidad en niños y pacientes que reciben ácido valproico como coadyuvante de un tratamiento antiepiléptico, con enfermedades metabólicas congénitas, severos trastornos convulsivos acompañados de retardo mental o enfermedad orgánica cerebral. La frecuencia de la hepatotoxicidad fatal decrece con la edad.

Pancreatitis: se han reportado casos de pancreatitis potencialmente mortales en niños y adultos en la fase inicial del tratamiento o después de varios años de tratamiento con ácido valproico. La pancreatitis es un riesgo que afecta especialmente a niños pequeños y disminuye a medida que aumenta la edad. La misma puede ser hemorrágica con una rápida evolución desde el comienzo de la sintomatología hasta la muerte. El desarrollo de manifestaciones sugestivas de pancreatitis (dolor abdominal, náuseas, vómitos, y/o anorexia) requiere una pronta evaluación médica. Si el diagnóstico de pancreatitis es confirmado, el tratamiento con ácido valproico deberá ser discontinuado y deberá iniciarse una terapia alternativa.

Hiperamoniemia (Trastornos del ciclo de la urea): el uso de ácido valproico ha sido asociada a la encefalopatía hiperamoniémica. Los Pacientes deben ser advertidos ante la presencia de síntomas tales como letargia, vómitos, cambios en el estado mental para que se contacte prontamente con el médico tratante deberá determinarse la concentración de amonio en sangre; si ésta está elevada, se deberá discontinuar el tratamiento con ácido valproico. Un apropiado tratamiento de la hiperamoniemia deberá iniciarse y evaluar un eventual trastorno del ciclo de la urea. Las elevaciones asintomáticas de los niveles de amonio en sangre son más comunes que el cuadro de encefalopatía hiperamoniémica. En pacientes con elevaciones asintomáticas del amonio plasmático deberán ser monitoreados; y si la elevación persistiera, deberá considerarse la discontinuación del tratamiento. Antes de la iniciación del tratamiento con ácido valproico deberá considerarse la evaluación de trastornos del ciclo de la urea en: - Pacientes con una historia de encefalopatía inexplicada o coma, - encefalopatía asociada con una carga proteica, - encefalopatía relacionada con el embarazo o postparto, - retraso mental inexplicado, - antecedentes de niveles plasmáticos elevados de amonio o glutamina, - pacientes con vómitos y letargia cíclicos, - irritabilidad episódica extrema, - ataxia, - nitrógeno ureico bajo o supresión proteica, - pacientes con antecedentes familiares de trastornos del ciclo de la urea o antecedentes de muertes infantiles inexplicables (varones principalmente), -pacientes con otros signos o síntomas de trastornos del ciclo de la urea.

Trombocitopenia: el ácido valproico puede producir trombocitopenia e inhibición de la agregación plaquetaria. Se recomienda la realización de pruebas hematológicas antes y durante el tratamiento con la droga y antes de cualquier procedimiento quirúrgico. Si hubiera evidencias clínicas de hemorragias, hematomas, o algún desorden de la coagulación durante la terapia con ácido valproico, se considerará disminuir las dosis de la droga o el retiro de la misma hasta una mayor evaluación de los parámetros hemostáticos.

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

2020-07975259-APN-DGA#ANMAT

SECRETARÍA DE SALUD
ESTADO DE MICHUACÁN
DIRECCIÓN TÉCNICA
MAY 13/2020

Ideas y comportamiento suicida: En base a un reporte internacional a cerca de comportamientos suicidas e ideas suicidas con drogas antiepilépticas (DAES), se ha observado un incremento en el riesgo de este tipo de conductas luego de aproximadamente una semana de comenzar el tratamiento con la droga antiepiléptica, prolongándose el efecto durante 24 meses. En la evaluación de estudios clínicos controlados por medio del metanálisis con DAES, utilizados para tratar epilepsia, trastornos bipolar, migraña y dolor neuropático, se detectó que los pacientes que los recibieron tuvieron el doble de riesgo de comportamiento o ideación suicida (0,43%) en comparación con los pacientes tratados con placebo (0,22%). Se aclara que estos estudios no han determinado grupos de riesgo u otros factores que pudieran ser necesarios para establecer una asociación y advertencia.. Se debe avisar, tanto a los pacientes como a los cuidadores de estos, acerca de la necesidad de asistencia médica en caso de aparición de signos de depresión, ideación o de comportamiento suicida.

Pacientes pediátricos: cuando se administre ácido valproico a niños menores de 3 años se recomienda hacerlo como monoterapia. Deberá evaluarse el beneficio potencial del uso de ácido valproico frente al riesgo de insuficiencia hepática o pancreatitis en estos pacientes antes de iniciar el tratamiento. También debe evitarse el uso concomitante de salicilatos en niños menores de 3 años a causa del riesgo de toxicidad hepática.

Embarazo, Fertilidad y Lactancia:

Ácido valproico está contraindicado como tratamiento de la manía y la migraña durante el embarazo.

Ácido valproico está contraindicado como tratamiento para la epilepsia durante el embarazo a menos que no haya una alternativa adecuada para tratar la epilepsia.

Ácido valproico está contraindicado para su uso en mujeres con capacidad de gestación a menos que se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazo.

Riesgo de malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo:

Ácido valproico tiene efectos teratogénicos que pueden causar malformaciones congénitas y también puede ocasionar trastornos graves del desarrollo neurocognitivo en los hijos expuestos durante el embarazo.

Malformaciones congénitas

Los datos de dos metanálisis muestran que el 8% al 13% de los hijos de mujeres epilépticas expuestas a monoterapia con ácido valproico durante el embarazo, sufren malformaciones congénitas. Esto representa un riesgo más elevado de sufrir malformaciones graves respecto a la población general, para el cual el riesgo es de aproximadamente el 2-3%.

Los datos disponibles indican que el riesgo es dosis-dependiente. El riesgo es mayor con dosis elevadas (más de 1g por día) y los datos disponibles no permiten establecer una dosis umbral por debajo de la cual no exista riesgo.

Los tipos de malformaciones más frecuentes son los defectos del tubo neural, dismorfias faciales, fisuras de paladar y labio, craneosinostosis, defectos cardíacos, renales y urogenitales, defectos en las extremidades (incluida la aplasia bilateral del radio) y múltiples anomalías que afectan a varios sistemas.

La suplementación con ácido fólico antes del embarazo puede reducir el riesgo de defectos del tubo neural, el cual puede ocurrir en cualquier embarazo, pero no previene las malformaciones congénitas asociadas al uso de ácido valproico durante el embarazo.

Trastornos del desarrollo neurocognitivo

La exposición al ácido valproico en el útero puede conllevar efectos adversos en el desarrollo mental y físico de los niños expuestos. El riesgo es dosis-dependiente, pero los datos disponibles no permiten establecer una dosis umbral por debajo de la cual no existan riesgos. El período gestacional de mayor riesgo para estos efectos es incierto y no se puede excluir la posibilidad de riesgo en cualquier etapa del embarazo.

Estudios en niños de edad preescolar, con antecedentes de exposición al ácido valproico en el útero, muestran que hasta el 30-40% de los niños experimentan retrasos en las etapas iniciales del desarrollo, como por ejemplo hablar y caminar más tarde, capacidades intelectuales disminuidas, aptitudes lingüísticas deficientes (habla y comprensión) y problemas de memoria.

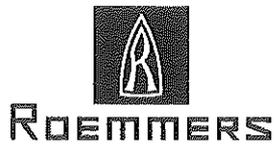
El coeficiente intelectual (CI) medido en niños en edad escolar (6 años de edad) con antecedentes de exposición al ácido valproico en el útero, fue un promedio de 7-10 puntos menor que el de niños expuestos a otros antiepilépticos. Aunque no se puede excluir la influencia de otros factores, existe evidencia en los niños expuestos al ácido valproico de que el riesgo de padecer deficiencias intelectuales es independiente del CI de la madre.

Los datos son limitados en cuanto a otras posibles consecuencias a largo plazo. Estos niños presentan también un mayor riesgo de padecer trastornos del espectro autista (aproximadamente tres veces más) y autismo infantil (aproximadamente cinco veces más) que la población general de estudio y podrían presentar una mayor tendencia a desarrollar síntomas del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), aunque los datos sobre esto último son más limitados.

Teratogenicidad y efectos sobre el desarrollo mental:

Si una mujer planea un embarazo.

Para la indicación de epilepsia, si una mujer planea quedar embarazada, un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia debe reevaluar el tratamiento con ácido valproico y considerar otras posibilidades terapéuticas. Se debe hacer todo lo posible para



cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción y antes de interrumpir la anticoncepción. Si el cambio no fuese posible, la mujer debe recibir asesoramiento adicional sobre los riesgos del ácido valproico sobre el feto, para ayudar a su toma de decisiones informándola en lo que respecta a la planificación familiar.

Para las indicaciones de manía y migraña, si una mujer planea quedar embarazada, se debe consultar a un especialista con experiencia en el tratamiento de la manía y migraña y se debe interrumpir el tratamiento con ácido valproico, y si fuera necesario, cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción y antes de interrumpir la anticoncepción.

Mujeres embarazadas.

El ácido valproico, como tratamiento de la manía y como profilaxis de la cefalea migrañosa, está contraindicado para su uso durante el embarazo.

El ácido valproico, como tratamiento para la epilepsia, está contraindicado en el embarazo, a menos que no exista otro tratamiento alternativo adecuado.

Si una mujer, en tratamiento con ácido valproico, quedara embarazada, debe ser referida inmediatamente a un especialista para considerar otras posibles alternativas terapéuticas. Durante el embarazo, las convulsiones tónico-clónicas maternas y el estado epiléptico con hipoxia, pueden conllevar a un riesgo particular de muerte para la madre y el feto.

Si a pesar de los riesgos conocidos del ácido valproico en el embarazo y después de una cuidadosa consideración del tratamiento alternativo, en circunstancias excepcionales, una mujer embarazada debe recibir ácido valproico para el tratamiento de la epilepsia, se recomienda:

- Utilizar la mínima dosis efectiva y dividir las dosis diarias de ácido valproico en varias dosis menores para tomar a lo largo del día. El uso de formulaciones de liberación prolongada es preferible a otras formulaciones para evitar picos altos de concentraciones plasmáticas.

Todas las pacientes con un embarazo expuesto a ácido valproico y sus parejas deben ser referidos a un especialista con experiencia en Teratología para la evaluación y el asesoramiento con respecto al embarazo expuesto. Debe realizarse un control prenatal especializado para detectar la posible aparición de defectos del tubo neural u otras malformaciones.

La administración de suplementos de folato antes del embarazo puede disminuir el riesgo de defectos del tubo neural que pueden ocurrir en todos los embarazos. Sin embargo, la evidencia disponible no sugiere que prevenga los defectos congénitos o malformaciones debido a la exposición del ácido valproico.

Fertilidad: Se han notificado amenorrea, ovarios poliquísticos e incremento de los niveles de testosterona en mujeres bajo tratamiento con ácido valproico. Se observó en hombres en tratamiento con ácido valproico, que puede haber disminución de la fertilidad. Los casos de


 IF-2020-07975259-APN-DGA#ANMAT
 GRACIELA B. SHINYASHIKI
 APODERADA
 MINISTERIO DE SALUD
 COORDINATORIA TÉCNICA
 M.L.N. 13.590
 Página 58 de 111



trastorno en la fertilidad son de carácter reversible al suspender el tratamiento con ácido valproico.

Lactancia: Debido a que el ácido valproico se distribuye en la leche, se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con IMPROVAL, teniendo en cuenta los riesgos/beneficios para el lactante y para la madre. Se han observado trastornos hematológicos en neonatos y lactantes cuyas madres han estado en tratamiento con ácido valproico.

Neonatos: Se han notificado casos muy raros de síndrome hemorrágico en esta población de madres bajo tratamiento con ácido valproico durante el embarazo. Este síndrome se relaciona con trombocitopenia, hipofibrinogenemia y/o disminución de otros factores de coagulación. También se ha notificado afibrinogenemia, que puede ser mortal. Sin embargo, este síndrome se debe distinguir del descenso de los factores dependientes de vitamina K inducidos por fenobarbital e inductores enzimáticos. Por lo tanto, en neonatos, se deben analizar el recuento de plaquetas, el nivel de fibrinógeno en plasma, las pruebas de coagulación y los factores de coagulación. Se han notificado casos de:

- Hipotiroidismo, en neonatos de madres que han tomado ácido valproico durante el embarazo.
- Puede aparecer síndrome de retirada (como agitación, irritabilidad, hiperexcitabilidad, nerviosismo, hipercinesia, trastornos de la tonicidad, temblor, convulsiones y trastornos de la alimentación) en neonatos de madres tratadas con ácido valproico durante el último trimestre de embarazo
- Hipoglucemia, en neonatos de madres tratadas con ácido valproico en el último trimestre de embarazo.

Aumento de peso: Los pacientes deberán ser advertidos de la posibilidad de ganar peso al inicio del tratamiento, por lo que deberán adoptarse medidas apropiadas para minimizar este riesgo.

Capacidad para conducir o utilizar máquinas: La influencia de ácido valproico sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias es importante. Se debe advertir al paciente la posibilidad de que el ácido valproico cause la aparición de somnolencia, mareos, alteraciones visuales y disminución de la capacidad de reacción. Estos efectos, así como la propia enfermedad hacen que sea recomendable tener precaución a la hora de conducir vehículos o manejar maquinaria peligrosa, especialmente mientras no se haya establecido la sensibilidad particular de cada paciente al medicamento.


 GRACIELA B. SHINYASHIKI
 APODERADA
 2020-07975259-APN-DGA#ANMAT
 DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y FARMACIA
 (C) DIRECTOR TECNICO
 M.B. 10000

Interacciones Medicamentosas:

Efecto del ácido valproico sobre neurolépticos, inhibidores de la MAO, antidepresivos y benzodiazepinas: ácido valproico puede potenciar el efecto de otros psicotrópicos, como neurolépticos, IMAO, antidepresivos y benzodiazepinas; por lo tanto se recomienda un control de la dosificación de estos últimos.

Diazepam: el ácido valproico desplaza al diazepam de su sitio de unión a proteínas e inhibe su metabolismo. La coadministración del ácido valproico aumenta la fracción libre del diazepam. El clearance plasmático y el volumen de distribución del diazepam libre se reducen en presencia del ácido valproico. La vida media de eliminación del diazepam no varió con la administración de ácido valproico.

Amitriptilina/Nortriptilina: la co-administración con amitriptilina o con nortriptilina, produce una disminución del clearance de amitriptilina y nortriptilina. La administración concomitante de ambas drogas (ácido valproico y amitriptilina) raramente ha sido asociado con toxicidad. Se recomienda monitorear las concentraciones de amitriptilina cuando se la asocia con ácido valproico.

Topiramato: La administración concomitante de ácido valproico y topiramato se ha visto asociada a hiperamonemia con o sin encefalopatía en pacientes quienes habían tolerado ambas drogas por separado.

Etosuximida: el ácido valproico inhibe el metabolismo de etosuximida por lo que se incrementan las concentraciones en plasma de esta última. Los pacientes tratados con ácido valproico y etosuximida, especialmente junto con otros anticonvulsivantes, deberán controlarse las concentraciones séricas de ambas drogas.

Felbamato: la administración concomitante de ácido valproico y felbamato, resultó en un incremento del 35% en la concentración sérica máxima media de ácido valproico. Será necesario disminuir las dosis de ácido valproico cuando se administre con el felbamato.

Lamotrigina: el ácido valproico inhibe el metabolismo de la lamotrigina con el consiguiente aumento de la vida media. Se han reportado casos de rash cutáneo cuando se asociaron lamotrigina con ácido valproico. La dosis de lamotrigina deberá reducirse cuando se co-administre con ácido valproico.

Fenobarbital: la administración concomitante de fenobarbital y ácido valproico puede resultar en un incremento de las concentraciones séricas del fenobarbital (a través de la inhibición del catabolismo hepático) con posible aparición de sedación grave y una excesiva somnolencia. Esta combinación producir depresión del sistema nervioso central (posiblemente severa) hasta algunos pacientes han presentado un cuadro comatoso con dicha asociación. Se recomienda ejercer una vigilancia clínica durante los primeros 15 días de tratamiento, reducir inmediatamente las dosis de fenobarbital si apareciera sedación y determinar las concentraciones séricas de fenobarbital.

Carbamazepina: se ha descrito que la administración conjunta de ácido valproico y carbamazepina causa toxicidad clínica, el ácido valproico puede incrementar los niveles de

carbamazepina hasta un nivel tóxico a pesar de que los niveles de carbamazepina se mantengan dentro del rango terapéutico.

Clonazepam: la administración concomitante de ácido valproico y clonazepam ha producido estados de ausencia en pacientes con antecedentes de este tipo de crisis, por lo que se recomienda evitar el uso concomitante de ambas drogas.

Fenitoína: el ácido valproico desplaza a la fenitoína de sus sitios de unión a la albúmina y reduce su catabolismo hepático por lo que se incrementa la forma libre de fenitoína y un posible incremento en la intoxicación por fenitoína. Es importante monitorear las concentraciones plasmáticas de fenitoína si se va a co-administrar ácido valproico.

Agentes Antiinfecciosos: *Zidovudina*: el ácido valproico puede incrementar las concentraciones séricas de zidovudina dando lugar a un aumento de la toxicidad de este fármaco. *Rifampicina*: un estudio que comprendió la administración de una dosis única de ácido valproico (7 mg/kg) 36 horas después de 5 noches de administración de rifampicina (600 mg/día) mostró un incremento del 40% en la depuración del ácido valproico. Deberá ajustar la dosis de ácido valproico cuando se co-administre con rifampicina. Antibióticos carbapenémicos: se ha observado una reducción clínicamente significativa de las concentraciones séricas del ácido valproico en pacientes tratados con antibióticos carbapenémicos (ertapenem, imipenem, meropenem) que puede producir pérdida del control de las convulsiones. Se recomienda controlar frecuentemente las concentraciones plasmáticas de ácido valproico al inicio del tratamiento con estos antibióticos.

Otras drogas: debido a que el ácido valproico puede afectar los tiempos de coagulación, éste debe ser administrado con precaución en pacientes tratados con *aspirina* y *warfarina*.

Tolbutamida: estudio in Vitro se agregó tolbutamida a muestras de plasma tomadas de pacientes tratados con ácido valproico, la fracción libre de tolbutamida aumentó 20 a 50%. Se desconoce la relevancia clínica de dicho desplazamiento. *Antiácidos*: habitualmente, el ácido valproico en asociación con antiácidos no reveló ningún efecto sobre la absorción del ácido valproico. *Clorpromazina*: un estudio reveló un aumento leve en los niveles de ácido valproico cuando se asociaba a clorpromazina. *Haloperidol*: un estudio reveló que no se registraron variaciones significativas en los niveles mínimos de ácido valproico. Las siguientes drogas no se han revelado interacciones clínicamente significativas cuando se asociaron con ácido valproico: Acetaminofen, Clozapina, Litio, Lorazepam, Anticonceptivos esteroides orales.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas más frecuentemente descritas son las molestias gastrointestinales (dolor, náuseas y diarrea) que suelen ocurrir al comienzo del tratamiento, aunque normalmente desaparecen a los pocos días, sin discontinuar el tratamiento. Se han observado casos graves (e incluso fatales) de daño hepático, particularmente en niños tratados con dosis altas o en combinación con otros antiepilépticos.

Riesgo de malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo: El ácido valproico tiene efectos teratogénicos que pueden causar malformaciones congénitas y también puede

ocasionar trastornos graves del desarrollo neurocognitivo en los hijos expuestos durante el embarazo.

Sistema Gastrointestinal: náuseas, dolor abdominal, diarrea. Estos efectos adversos son usualmente transitorios y raramente requieren de la discontinuación del tratamiento y pueden ser minimizados administrando la droga con las comidas o disminuir las dosis o incrementarlas mas lentamente. También se informaron casos de anorexia, calambres abdominales y constipación.

Pancreatitis: (ver precauciones y advertencias)

Sistema Nervioso: se observaron efectos sedantes en pacientes que recibían ácido valproico como monoterapia, y en mayor frecuencia en pacientes tratados con terapia combinada. La sedación suele desaparecer con la reducción de la otra medicación antiepiléptica. Se ha observado temblor (posiblemente relacionado con la dosis), alucinaciones, ataxia, cefalea, nistagmo, diplopía, asterixis, disartria, confusión, mareos, vértigo, hipoestesia, incoordinación y parkinsonismo. Coma, ha sido reportado raramente en caso como monoterapia o en combinación con fenobarbital. Raramente pacientes han desarrollado encefalopatía con o sin fiebre sin evidencias de disfunción hepática o concentraciones anormales de ácido valproico. Otros reportes han descrito atrofia cerebral reversible y demencia.

Alteraciones hepáticas: elevaciones menores de las transaminasas hepáticas y LDH ocurren en forma frecuente en pacientes tratados con ácido valproico. Ocasionalmente el incremento de la concentración de la bilirrubinemia y cambios en otros parámetros hepáticos podría reflejar una potencial hepatotoxicidad seria (ver precauciones y advertencias).

Sistema Endocrino y Metabólico: encefalopatía hiperamoniémica (ver precauciones y advertencias). Hiponatremia y secreción alterada de la hormona antidiurética (ADH), hiperglucemia. Se han registrado casos raros de síndrome de Fanconi (principalmente reportado en niños). Muy raramente, hiponatremia.

Hematológicos: se han presentado casos de trombocitopenia e inhibición de la agregación plaquetaria que pueden alterar el tiempo de sangría, aparición de petequias, hematomas, epistaxis y franca hemorragia. Raramente anemia, leucopenia y pancitopenia. También han sido reportados linfocitosis, eosinofilia, macrocitosis, porfiria intermitente aguda, aplasia de médula ósea.

Trastornos del oído: pérdida de la audición, reversible o irreversible se ha reportado en pacientes tratados con ácido valproico, sin embargo no hay establecida una relación causal con la droga.

Piel y tejido celular subcutáneo: frecuentemente alopecia (transitoria y relacionada con la dosis). Muy raramente necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme. Pueden aparecer reacciones cutáneas de tipo erupción exantematosa.

Trastornos renales y urinarios: enuresis e infección del tracto urogenital.

Trastornos psiquiátricos: se han informado de trastornos emocionales, psicosis, agresividad, depresión, hostilidad, hiperactividad y deterioro del comportamiento.

Trastornos músculo-esqueléticos y tejido conectivo: debilidad, disminución de la masa ósea (derivando en osteoporosis, osteopenia y fracturas) durante el tratamiento prolongado con ácido valproico.

Trastornos del aparato reproductor: Amenorrea, incremento de los valores de testosterona en mujeres, disminución de la fertilidad en hombres.

Otros efectos adversos: se ha informado de reacción alérgica, anafilaxis, edema de las extremidades, lupus eritematoso, dolor óseo, incremento de la tos, neumonía, otitis media, bradicardia, vasculitis cutánea, fiebre e hipotermia.

Comunicación de efectos adversos:

Si el paciente experimenta cualquier tipo de efecto adverso, debe consultar inmediatamente al médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

También se pueden comunicar los efectos adversos al laboratorio ROEMMERS a Información a profesionales y usuarios ☎ 0-800-333-5658, o al Sistema Nacional de Farmacovigilancia, a través del teléfono (+54-11) 4340-0866, o a la página web, <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>.

Mediante la comunicación de efectos adversos, usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

SOBREDOSIFICACIÓN

La sobredosis de ácido valproico puede producir somnolencia, bloqueo cardíaco y coma. En los casos de sobredosificación, la fracción de la droga libre (no unida a proteínas) es alta, y la hemodiálisis o la hemodiálisis junto a la hemoperfusión pueden eliminar gran parte de la droga. El beneficio del lavado gástrico puede tener un valor limitado debido a la rápida absorción de la droga. Se deberán aplicar medidas generales de apoyo sobre todo en el mantenimiento de una adecuada diuresis. La naloxona puede revertir los efectos depresores de la sobredosis del ácido valproico a nivel del SNC pero teóricamente podría revertir los efectos anticonvulsivantes del ácido valproico, lo que implica un control del uso de naloxona como terapia de rescate en pacientes con epilepsia.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247, Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.



PRESENTACIONES

Improval 125 comprimidos recubiertos 125 mg: Envases conteniendo 30, 50, 60 y 100 comprimidos recubiertos.

Improval 250 comprimidos recubiertos 250 mg: Envases conteniendo 30, 50, 60 y 100 comprimidos recubiertos.

Improval 500 comprimidos recubiertos 500 mg: Envases conteniendo 30, 50, 60 y 100 comprimidos recubiertos.

Fecha de última revisión:

**Producto medicinal. Mantener fuera del alcance de los niños
Conservar en lugar seco a temperatura inferior a 30°C**

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:

Directora Técnica: Jorgelina D'Angelo – Farmacéutica

Elaborado en José E. Rodo 6424 – C1440AKJ – Capital Federal y/o Álvaro Barros 1113 – B1838CMC-Luis Guillón – Pcia. de Buenos Aires

Información a profesionales y usuarios ☎ 0-800-333-5658

ROEMMERS S.A.I.C.F.

Fray J. Sarmiento 2350, B1636AKJ, Olivos, Pcia. de Buenos Aires

www.roemmers.com.ar


ROEMMERS S.A.I.C.F.
CONSEJO FARMACÉUTICO
CO DIRECTOR TÉCNICO
M.B. 12.00
IF-2020-07975259-APN-DGA#ANMAT
GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA
Página 64 de 111



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-07706042 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.18 17:41:22 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.18 17:40:44 -03:00

PROSPECTO: INFORMACION PARA EL PACIENTE

IMPROVAL
DIVALPROATO DE SODIO
Comprimidos recubiertos
Vía oral

Lea todo el prospecto detenidamente antes de comenzar a tomar este medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO.
- Este medicamento se le ha recetado a usted sólo para su problema médico actual y no se lo recomiende a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlo.
- Si experimenta efectos indeseables, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos indeseables que no aparecen en este prospecto.
- **IMPROVAL puede dañar seriamente al feto cuando se toma durante el embarazo. Si es mujer con capacidad de gestación, debe utilizar un método eficaz para el control de la natalidad (anticoncepción), sin interrupciones durante todo el tratamiento con IMPROVAL.**
- Su médico hablará esto con Ud. pero debe seguir también la advertencia de este prospecto.
- Programe una cita urgente con su médico si desea quedarse embarazada o si piensa que está embarazada.
- **No deje de tomar IMPROVAL a menos que su médico se lo diga, ya que su enfermedad puede empeorar.**

QUE ES IMPROVAL Y PARA QUE SE UTILIZA

IMPROVAL pertenece al grupo de los medicamentos denominados antiepilépticos.

IMPROVAL está indicado en:

- Tratamientos de diferentes tipos de epilepsias en niños y adultos.
- Tratamiento de episodios maníacos asociados a trastorno bipolar.
- Tratamiento preventivo de la cefalea migrañosa.

ANTES DE USAR IMPROVAL

No tome IMPROVAL

- Si es alérgico al divalproato de sodio o a cualquiera de los demás componentes del medicamento.


GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA
IF-2020-07975259-APN-DGA#ANMAT
Página 65 de 111

- Si padece de cualquier enfermedad o patología severa del hígado.
- Si padece de un trastorno metabólico relacionado con el metabolismo de la urea.
- Si IMPROVAL le fue indicado para el tratamiento de episodios de manía asociado al trastorno bipolar o por migraña, no debe utilizar este medicamento si está embarazada.
- Si IMPROVAL le fue indicado para el tratamiento de episodios de manía asociado al trastorno bipolar o por migraña, y si es mujer con capacidad de gestación, no debe tomar este medicamento, a menos que utilice un método eficaz para el control de la natalidad (anticoncepción) durante todo el tratamiento con IMPROVAL. No deje de tomar IMPROVAL o su anticonceptivo, hasta que haya hablado con su médico.
- Si IMPROVAL le fue indicado para el tratamiento de la epilepsia, no debe utilizar este medicamento si está embarazada, a menos que no funcione ningún otro tratamiento.
- Si IMPROVAL le fue indicado para el tratamiento de la epilepsia, y si Ud. es mujer con capacidad de gestación, no debe tomar este medicamento, a menos que utilice un método eficaz para el control de la natalidad (anticoncepción) durante todo el tratamiento con IMPROVAL. No deje de tomar IMPROVAL o su anticonceptivo, hasta que haya hablado con su médico.

Antes de iniciar el tratamiento con IMPROVAL, informe a su médico si usted padece o tiene cualquiera de las situaciones anteriores descriptas.

Tenga especial cuidado con IMPROVAL si Ud.:

- Padece de alguna enfermedad hepática.
- Padece alguna enfermedad del páncreas.
- Padece algún trastorno metabólico donde aumenten los niveles en sangre de urea o amonio.
- Padece alguna enfermedad que altere la cantidad de plaquetas en sangre o problemas en la coagulación y sangrados.
- Padece durante el tratamiento con IMPROVAL pensamientos de suicidio o de autolesionarse. Si esto ocurriera, consulte a su médico inmediatamente.

Se sugiere un control anual con su médico, para conocer los riesgos durante el tratamiento con IMPROVAL.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

IF-2020-07975259-APN-DGA#ANMAT

SECRETARÍA DE SALUD
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.B. 13720

Debe informar al médico en caso de tratamiento simultáneo con los siguientes medicamentos:

- Neurolépticos (fármacos utilizados para tratar trastornos psicológicos).
- Drogas inhibidoras de la Monoaminoxidasa
- Drogas para tratar la depresión (antidepresivos)
- Drogas benzodiazepinas
- Diazepam/Clonazepam
- Amitriptilina/Nortriptilina
- Topiramato
- Etosuximida
- Felbamato
- Lamotrigina
- Fenobarbital
- Carbamazepina
- Drogas antiinfecciosas (zidovudina, rifampicina, meropenem, imipenem, ertapenem)
- Aspirina / Warfarina
- Tolbutamida
- Drogas para tratar la acidez gástrica (antiácidos)
- Clorpromazina
- Haloperidol

EMBARAZO:

Advertencia importante para las mujeres:

Si Ud. es tratada para episodios de manía asociado al trastorno bipolar o por migraña.

- No debe utilizar IMPROVAL si Ud. está embarazada.
- Si Ud. se encuentra con capacidad de gestación, no debe tomar IMPROVAL, a menos que use un método eficaz para el control de la natalidad (anticoncepción) durante todo el tratamiento con IMPROVAL. No deje de tomar IMPROVAL o su anticonceptivo, hasta que haya hablado esto con su médico. Su médico le aconsejará.

Si Ud. es tratada para la epilepsia.

- No debe utilizar IMPROVAL si Ud. está embarazada, a menos que no funcione ningún otro tratamiento.
- Si Ud. se encuentra con capacidad de gestación, no debe tomar IMPROVAL, a menos que use un método eficaz para el control de la natalidad (anticoncepción) durante todo el tratamiento con IMPROVAL. No deje de tomar IMPROVAL o su anticonceptivo, hasta que haya hablado esto con su médico. Su médico le aconsejará.



Riesgos del ácido valproico cuando se toma durante el embarazo (independientemente de la enfermedad para la que lo utilice):

Hable con su médico inmediatamente si está planeando tener un bebé o está embarazada. El ácido valproico conlleva un riesgo cuando se toma durante el embarazo. Con la dosis más alta, el riesgo es mayor, pero todas las dosis tienen un riesgo.

Si Ud. está comenzando el tratamiento con IMPROVAL:

Si esta es la primera vez que le han recetado IMPROVAL, su médico le habrá explicado los riesgos para el feto si Ud. quedara embarazada.

Si Ud. tiene capacidad de gestación, necesitará asegurarse de utilizar un método anticonceptivo eficaz sin interrupción durante todo su tratamiento con IMPROVAL. Consulte a su médico si necesita consejo sobre anticoncepción.

Importante:

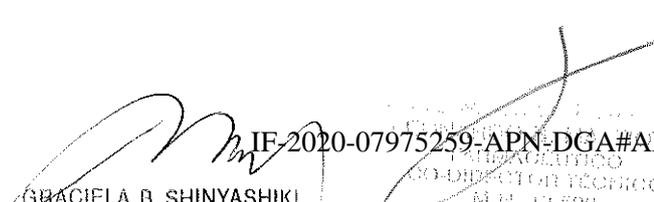
- Se debe excluir el embarazo antes de comenzar el tratamiento con IMPROVAL mediante el resultado de una prueba de embarazo, confirmada por su médico.
- Debe usar un método para el control de la natalidad eficaz (anticoncepción) durante todo el tratamiento con IMPROVAL.
- Debe hablar con su médico sobre los métodos adecuados para el control de la natalidad (anticoncepción). Su médico le dará información sobre cómo prevenir un embarazo y puede derivarlo a un especialista para que le aconseje sobre el control de la natalidad.
- Debe realizar consultas regulares (al menos una vez por año) con un especialista con experiencia en el tratamiento de las epilepsias, de la manía o migraña. Durante esta visita, su médico se asegurará de que conozca y haya entendido todos los riesgos y advertencias relacionados con el uso de IMPROVAL durante el embarazo.
- Informe a su médico si Ud. quiere tener un bebé durante el transcurso del tratamiento con IMPROVAL.
- Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que pueda estarlo.

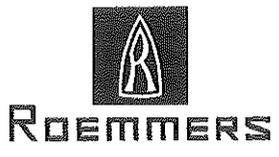
Si Ud. ya está en tratamiento con IMPROVAL y no tiene intención de tener un bebé:

Si ya está en tratamiento con IMPROVAL y no planea tener un bebé, asegúrese de utilizar un método anticonceptivo eficaz sin interrupción durante todo su tratamiento con IMPROVAL. Consulte a su médico si necesita consejo sobre anticoncepción.

Importante:

- Debe usar un método para el control de la natalidad eficaz (anticoncepción) durante todo el tratamiento con IMPROVAL.
- Debe hablar con su médico sobre los métodos adecuados para el control de la natalidad (anticoncepción). Su médico le dará información sobre cómo prevenir un embarazo y puede derivarlo a un especialista para que le aconseje sobre el control de la natalidad.


 IF-2020-07975259-APN-DGA#ANMAT
 GRACIELA B. SHINYASHIKI
 APODERADA
 COORDINADOR TÉCNICO
 M.E. 13.090



- Debe realizar consultas regulares (al menos una vez por año) con un especialista con experiencia en el tratamiento de las epilepsias, de la manía o migraña. Durante esta visita, su médico se asegurará de que conozca y haya entendido todos los riesgos y advertencias relacionados con el uso de IMPROVAL durante el embarazo.
- Informe a su médico si quiere tener un bebé.
- Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estarlo.

Si Ud. ya está en tratamiento con IMPROVAL y tiene intención de tener un bebé:

Si está planeando tener un bebé, primero programe una cita con su médico. No deje de tomar IMPROVAL o su método anticonceptivo, hasta que lo hable con su médico. Su médico le aconsejará. Los bebés nacidos de madres que han estado en tratamiento con ácido valproico tienen riesgos importantes de defecto congénitos y problemas de desarrollo que pueden ser gravemente debilitantes. Su médico le derivará a un especialista con experiencia en el tratamiento de la manía y/o migraña o epilepsia, para que las opciones de tratamiento alternativo se puedan evaluar desde el principio. Su especialista puede realizar varias acciones para que su embarazo se desarrolle de la mejor manera posible y los riesgos para Ud. y el feto se reduzcan tanto como sea posible. Su especialista puede decidir que cambie la dosis de IMPROVAL o que cambie a otro medicamento, o que deje su tratamiento actual con IMPROVAL mucho tiempo antes de quedarse embarazada para asegurarse que su enfermedad esté estable. Consulte con su médico sobre la toma de ácido fólico cuando esté intentando tener un bebé. El ácido fólico puede disminuir el riesgo general de espina bífida y de aborto temprano que existe en todos los embarazos. Sin embargo, no es probable que se reduzca el riesgo de defectos congénitos asociados al uso del ácido valproico.

Importante:

- No deje de tomar IMPROVAL a menos que su médico se lo diga.
- No deje de utilizar sus métodos anticonceptivos (anticoncepción) antes de haber hablado con su médico y trabajar juntos en un plan para asegurarse que su enfermedad está controlada y se reducen los riesgos para su bebé.
- Primero programe una cita con su médico. Durante esta visita, su médico se asegurará de que conoce y ha entendido todos los riesgos y advertencias relacionados con el uso del ácido valproico durante el embarazo.
- Su médico intentará cambiar a otro medicamento o que suspenda el tratamiento actual con IMPROVAL mucho tiempo antes de quedarse embarazada.
- Programe una cita urgente con su médico si está embarazada o si piensa que puede estarlo.

Si Ud. ya está en tratamiento con IMPROVAL y está embarazada:

No deje de tomar IMPROVAL a menos que su médico se lo diga, ya que su enfermedad puede empeorar. Programe una cita urgente con su médico si está embarazada o si piensa que puede estarlo. Su médico le aconsejará.


 IF-2020-07975259-APN-DGA#ANMAT
 GRACIELA B. SHINYASHIKI
 APODERADA
 PANAMA CRUJITICO
 C.O. DIBUJOS Y GRAFICOS
 M.B. 13,530

Los bebés nacidos de madres que han estado en tratamiento con ácido valproico tienen riesgos importantes de defectos congénitos y problemas de desarrollo que pueden ser gravemente debilitantes.

Su médico le derivará a un especialista con experiencia en el tratamiento de la migraña o epilepsia, para que pueda evaluar las opciones de un tratamiento alternativo.

En circunstancias excepcionales, cuando IMPROVAL sea la única opción de tratamiento durante el embarazo, será estrechamente monitoreada, tanto para el manejo de su enfermedad subyacente como para comprobar cómo se está desarrollando el feto. Ud. y su pareja pueden recibir asesoramiento y apoyo en relación al embarazo con exposición al ácido valproico.

Consulte a su médico sobre la toma de ácido fólico. Éste puede disminuir el riesgo general de espina bífida y de aborto temprano que existe en todos los embarazos. Sin embargo, no es probable que se reduzca el riesgo de defectos congénitos asociados al uso del ácido valproico.

Importante:

- Programe una cita urgente con su médico si está embarazada o si piensa que lo está.
- No deje de tomar IMPROVAL a menos que su médico se lo diga.
- Asegúrese que la remitan a un especialista con experiencia en el tratamiento de las epilepsias, de la manía o migraña para evaluar la necesidad de opciones de tratamiento alternativos.
- Debe tener asesoramiento sobre los riesgos de IMPROVAL durante el embarazo, incluyendo teratogenicidad y efectos del desarrollo en niños.
- Asegúrese de que le remitan a un especialista en control prenatal para detectar la posible aparición de malformaciones.

Lactancia: Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar IMPROVAL

El ácido Valproico pasa a la leche materna, por lo que su médico decidirá suspender la lactancia o suspender IMPROVAL, y evaluar los riesgos/beneficios para Ud. y su bebé..

Uso pediátrico (menores de 10 años): No debe utilizarse IMPROVAL en menores de 10 años.

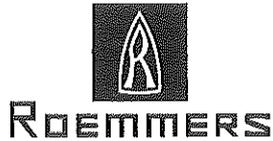
Uso en geriatría: Se recomienda una dosis inicial reducida con aumentos semanales más graduales, siempre controlando la ingesta de alimentos y líquidos, evitando la aparición de deshidratación y adormecimientos (somnolencia). Cuando aparece la somnolencia se debe evaluar la reducción de las dosis o la finalización del tratamiento con IMPROVAL.

COMO TOMAR IMPROVAL

Siga exactamente las instrucciones de administración de IMPROVAL indicadas por su médico.

El tratamiento con IMPROVAL se debe iniciar y supervisar por un médico especializado en el tratamiento de epilepsia, de manía o de migraña.

En caso de duda, consulte nuevamente a su médico y/o farmacéutico.



Su médico le indicará la duración del tratamiento con IMPROVAL. No suspenda el tratamiento antes.

Tratamiento de las Epilepsias (niños mayores de 10 años y adultos):

RECUERDE QUE LAS DOSIS DE IMPROVAL SE AJUSTAN SIEMPRE EN FORMA INDIVIDUAL EN FUNCIÓN A SU PESO CORPORAL

La dosis inicial recomendada es de 10-15 mg/Kg/día. Las dosis pueden ir incrementando 5-10 mg/Kg/día a intervalos de una semana hasta que se controle la enfermedad o hasta que aparezcan efectos indeseables que impidan continuar aumentando la dosis.

NO SUPERAR LOS 60 mg/Kg/día.

Tratamiento de Episodios maníacos asociados a Trastorno Bipolar:

La dosis inicial recomendada es de 750 mg por día, dividida en varias tomas. Las dosis podrán ser aumentadas por su médico en base a la respuesta de sus síntomas.

NO SUPERAR LOS 60 mg/Kg/día.

Tratamiento preventivo de la cefalea migrañosa:

La dosis inicial recomendada es de 250 mg dos veces por día.

POSIBLES EFECTOS INDESEABLES

Al igual que todos los medicamentos, IMPROVAL puede producir efectos indeseables.

Los efectos indeseables más frecuentes, que pueden ocurrir al comienzo del tratamiento son:

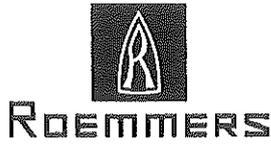
- Dolor abdominal.
- Náuseas
- Diarrea

Éstos síntomas normalmente desaparecen a los pocos días de suspender el tratamiento.

Otro efecto grave es el daño hepático, particularmente en niños tratados con dosis altas o cuando se combina IMPROVAL con otros fármacos antiepilépticos.

Otros efectos indeseables descriptos son:

- Trastornos congénitos y genéticos (durante el embarazo y al nacimiento): Trastornos del espectro autista, malformaciones en el feto y alteraciones del desarrollo.
- Trastornos gastrointestinales: diarrea, dolor abdominal y náuseas, pérdida del apetito, calambres abdominales y constipación.
- Trastornos pancreáticos: pancreatitis (dolor abdominal, náuseas, vómitos, pérdida del apetito) principalmente en niños.



- Trastornos del sistema nervioso: sedación, temblor, alucinaciones, dolor de cabeza (cefaleas), pérdida de la coordinación (ataxia), alteraciones visuales, confusión, mareos, vértigo, alteraciones al hablar (disartria), disminución en las sensaciones táctiles (hipoestesias), demencia.
- Trastornos del hígado: cambio en las enzimas hepáticas en sangre, daño hepático severo.
- Trastornos metabólicos y endócrinos: aumento del amonio en sangre (que causa letargia, adormecimiento, vómitos, cambios en el estado mental, obnubilación), disminución de la concentración de sodio en sangre, aumento del azúcar en sangre (hiperglucemia), eliminación excesiva de ciertos compuestos por la orina (síndrome de Fanconi).
- Trastornos de la sangre: alteración en el recuento de los glóbulos rojos, blancos y plaquetas. Pueden observarse sangrados espontáneos, hematomas, sangrados por la nariz.
- Trastornos del oído: alteraciones en la audición (sordera).
- Trastornos de la piel: caída del pelo, reacciones alérgicas severas, erupciones.
- Trastornos renales y urinarios: infecciones urinarias, orinar involuntariamente.
- Trastornos psiquiátricos: trastornos emocionales, agresividad, cambios en el comportamiento, depresión, hostilidad.
- Trastornos muscular y huesos: alteraciones en los huesos como osteopenia y osteoporosis (descalcificación y fractura de los huesos), debilidad.
- Trastornos del aparato reproductor: Disminución de la fertilidad en varones, incremento de los niveles de testosterona en mujeres, quistes en el ovario (ovarios poliquísticos) y falta de menstruación (amenorrea)
- Otros trastornos: hinchazón (edema) de manos y piernas, reacciones alérgicas, lupus eritematoso, dolor de huesos, aumento de la tos, neumonía, inflamación del oído (otitis), fiebre aumentada o disminución de la temperatura corporal (hipotermia), inflamación de las venas de la piel (vasculitis cutánea), disminución de los latidos del corazón (bradicardia).

Si considera que alguno de los efectos indeseables que sufre es grave o si apareciera cualquier otro efecto indeseable que no se menciona en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Comunicación de efectos indeseables.

Si Ud. experimenta cualquier tipo de efectos indeseables, debe consultar inmediatamente al médico, incluso si se trata de posibles efectos indeseables que no aparecen en este prospecto.

También se pueden comunicar los efectos indeseables al laboratorio ROEMMERS, a Información a profesionales y usuarios ☎ 0-800-333-5658, o al Sistema Nacional de

IF-2020-07975259-APN-DGA#ANMAT
 GRACIELA B. SHINYASHIKI
 APODERADA
 LEONARDO J. MAJONE
 FARMACÉUTICO
 CO-DIRECTOR TÉCNICO
 T.S.N. 13.000



Farmacovigilancia, a través del teléfono (+54-11) 4340-0866, o a la página web, <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>.

Mediante la comunicación de efectos indeseables, usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

INFORMACION ADICIONAL

IMPROVAL 125 - Cada comprimido recubierto contiene:

- Ingredientes Activos: Divalproato de sodio 134,550 mg (equivalente a Ácido Valproico 125,00 mg).
- Ingredientes Inactivos: Povidona; Dióxido de silicio; Almidón pregelatinizado; Talco; Dióxido de titanio; Ftalato de hipromelosa; Monoglicéridos diacetilados; Rojo allura laca aluminica.

IMPROVAL 250 – Cada comprimido recubierto contiene:

- Ingredientes Activos: Divalproato de sodio 269,060 mg (equivalente a Ácido Valproico 250,00 mg).
- Ingredientes Inactivos: Povidona; Dióxido de silicio; Almidón pregelatinizado; Talco; Dióxido de titanio; Ftalato de hipromelosa; Monoglicéridos diacetilados; Rojo allura laca aluminica.

IMPROVAL 500 – Cada comprimido recubierto contiene:

- Ingredientes Activos: Divalproato de sodio 538,100 mg (equivalente a Ácido Valproico 500,000 mg).
- Ingredientes Inactivos: Povidona; Dióxido de silicio; Almidón pregelatinizado; Talco; Dióxido de titanio; Ftalato de hipromelosa; Monoglicéridos diacetilados; Rojo allura laca aluminica.

MODO DE CONSERVACIÓN

Producto Medicinal. Mantener fuera del alcance de los niños.

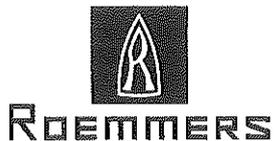
Conservar en lugar seco a temperatura inferior a 30°C.

"ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA"

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

IE-2020-07975259-APN-DGA#ANMAT
GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA
LEONARDO G. MAFRONE
FARMACÉUTICO
COORDINADOR TÉCNICO
M.O. 13.500
Página 73 de 111



58

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°:

Director Técnico: Jorgelina D'Angelo - Farmacéutica

Elaborado en Alvaro Barros 1113 – B1838CMC-Luis Guillón – Pcia. de Buenos Aires

LABORATORIO ROEMMERS S.A.I.C.F.
Fray J. Sarmiento 2350, B1636AKJ, Olivos, Pcia. de Buenos Aires.
Información a Profesionales y Usuarios ☎ 0-800-333-5658
www.roemmers.com.ar


IE-2020-07975259-APN-DGA#ANMAT
GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA
MINISTERIO DE SALUD
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.M. 12.490



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-07706042 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.18 17:41:03 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.18 17:41:42 -03:00