



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

DISPOSICIÓN N° 7907

BUENOS AIRES, 19 NOV 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011794-11-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS BAGÓ S.A., solicita autorización para comercializar las nuevas concentraciones de DIVALPROATO DE SODIO 125 mg; DIVALPROATO DE SODIO 250 mg; DIVALPROATO DE SODIO 500 mg en la forma farmacéutica COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, para la especialidad medicinal denominada: EXIBRAL, inscripto bajo el Certificado N° 43.748.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nros. 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios Nros. 1.890/92 y 177/93.

Que la presente solicitud se encuadra en los términos legales de los Artículos 3º, 14º y concordantes del Decreto N° 150/92.

Que como surge de la documentación aportada ha satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable.



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

DISPOSICIÓN N° 7907

Que a fojas 351, 426 y 519 el Instituto Nacional de Medicamentos ha tomado intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 1886/14.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS BAGÓ S.A. a comercializar las nuevas concentraciones de DIVALPROATO DE SODIO 125 mg; DIVALPROATO DE SODIO 250 mg; DIVALPROATO DE SODIO 500 mg en la forma farmacéutica COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, para la especialidad medicinal denominada: EXIBRAL, las cuales se denominarán: EXIBRAL 125, EXIBRAL 250, EXIBRAL 500 y que serán elaboradas en: CALLE 4 N° 1429 - LOCALIDAD LA PLATA - PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

ARTICULO 2º.- Autorízase para las nuevas concentraciones mencionadas en el artículo anterior, los siguientes datos: fórmula: ÁCIDO VALPROICO (como Divalproato de Sodio 125,00 mg), excipientes: Almidón de Maíz Pregelatinizado 10,00 mg, Povidona 10,00 mg, Povidona Reticulada 12,50 mg, Carboximetilcelulosa Reticulada 12,50 mg, Anhídrido Sílico Coloidal



DISPOSICIÓN N° 7907

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

7,50 mg, Estearil Fumarato de Sodio 6,25 mg, Celulosa Microcristalina c.s.p. 250,00 mg, Opadry 03K19229 Clear 6,25 mg, Acryl-EZE 93A18597 White 23,75 mg, Polietilenglicol 6000 1,90 mg; ÁCIDO VALPROICO (como Divalproato de Sodio 250,00 mg), excipientes: Almidón de Maíz Pregelatinizado 20,00 mg, Povidona 20,00 mg, Povidona Reticulada 25,00 mg, Carboximetilcelulosa Reticulada 25,00 mg, Anhídrido Sílico Coloidal 15,00 mg, Estearil Fumarato de Sodio 12,50 mg, Celulosa Microcristalina c.s.p. 500,00 mg, Opadry 03K19229 Clear 12,50 mg, Acryl-EZE 93A18597 White 47,50 mg, Polietilenglicol 6000 3,80 mg; ÁCIDO VALPROICO (como Divalproato de Sodio 500,00 mg), excipientes: Almidón de Maíz Pregelatinizado 40,00 mg, Povidona 40,00 mg, Povidona Reticulada 50,00 mg, Carboximetilcelulosa Reticulada 50,00 mg, Anhídrido Sílico Coloidal 30,00 mg, Estearil Fumarato de Sodio 25,00 mg, Celulosa Microcristalina c.s.p. 1000,00 mg, Opadry 03K19229 Clear 25,00 mg, Acryl-EZE 93A18597 White 95,00 mg, Polietilenglicol 6000 7,60 mg; en las presentaciones conteniendo 15, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 500 y 1000 siendo las dos últimas presentaciones de uso hospitalario exclusivo; en su envase primario: O.P.A + ALU + PVC - ALU.

ARTICULO 3º.- Establécese que la condición de expendio de las nuevas concentraciones autorizadas por el Artículo 1º será de Venta Bajo Receta, que el período de vida útil es de 24 (veinticuatro) MESES a partir de la



DISPOSICIÓN N° 7907

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

fecha de elaboración, siendo su forma de conservación: A TEMPERATURA INFERIOR A 30° C EN SU ENVASE ORIGINAL.

ARTICULO 4º.- Acéptanse los proyectos de rótulo de fojas 37 a 48, 60 a 71, 83 a 94, prospectos de fojas 315 a 346, información para el paciente de fojas 437 a 508 a desglosar las fojas 37 a 48, 315 a 328, 437 a 460 respectivamente.

ARTICULO 5º.- Practíquese la atestación correspondiente indicando las autorizaciones de los Artículos 1º a 4º inclusive en el Certificado N° 43.748, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 6º.- Inscribábase las nuevas concentraciones autorizadas en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 7º.- Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-0000-011794-11-6

DISPOSICION N° 7907

mb

Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE RÓTULO**Exibral 125**
Divalproato Sódico**Comprimidos Recubiertos****EXPENDIO BAJO RECETA**
Industria Argentina**Contenido:** 15 Comprimidos Recubiertos**Fórmula**

Cada Comprimido Recubierto contiene:

Ácido Valproico (como Divalproato Sódico)	125,00 mg
Excipientes	
Almidón de Maíz Pregelatinizado	10,00 mg
Povidona	10,00 mg
Povidona Reticulada	12,50 mg
Carboximetilcelulosa Reticulada	12,50 mg
Anhídrido Silícico Coloidal	7,50 mg
Estearil Fumarato de Sodio	6,25 mg
Celulosa Microcristalina c.s.p.	250,00 mg
Opadry 03K19229 Clear	6,25 mg
Acryl-EZE 93A18597 White	23,75 mg
Polietilenglicol 6000	1,90 mg

Posología: según prescripción médica.

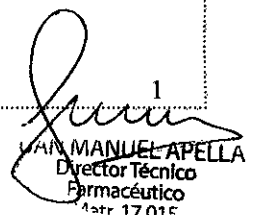
Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 43.748

 Bagó
Investigación y Tecnología Argentina**LABORATORIOS BAGÓ S.A.**

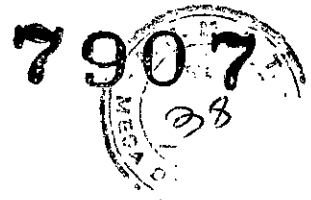
Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248. Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADIA B. M. NIJUK
FARMACÉUTICA
Ma. 11.832
1
JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Nº 17.015



ORIGINAL



Calle 4 Nro. 1429. La Plata. Tel.: (0221) 425-9550/54.

www.bago.com.ar

Lote Nro.

Fecha de Vencimiento:

Nota: Los envases conteniendo 20, 30, 40, 50, 60 y 90 Comprimidos Recubiertos, llevarán el mismo texto.

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NAD. N.º 11.832 RYCIUK
FARMACÉUTICA
Ma 11.832

Juan Manuel Apella²
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.015



ORIGINAL

7907

PROYECTO DE RÓTULO

Exibral 250
Divalproato Sódico

Comprimidos Recubiertos

EXPENDIO BAJO RECETA
Industria Argentina

Contenido: 15 Comprimidos Recubiertos

Fórmula

Cada Comprimido Recubierto contiene:

Ácido Valproico (como Divalproato Sódico)	250,00 mg
Excipientes	
Almidón de Maíz Pregelatinizado	20,00 mg
Povidona	20,00 mg
Povidona Reticulada	25,00 mg
Carboximetilcelulosa Reticulada	25,00 mg
Anhídrido Silícico Coloidal	15,00 mg
Estearil Fumarato de Sodio	12,50 mg
Celulosa Microcristalina c.s.p.	500,00 mg
Opadry 03K19229 Clear	12,50 mg
Acryl-EZE 93A18597 White	47,50 mg
Polietilenglicol 6000	3,80 mg

Posología: según prescripción médica.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 43.748



LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248. Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADIN...
FARMACÉUTICA
Ma. 11.832

1

JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.015



ORIGINAL

7907

40

Calle 4 Nro. 1429. La Plata. Tel.: (0221) 425-9550/54.

www.bago.com.ar

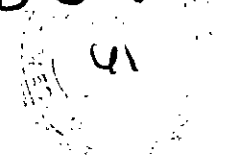
Lote Nro.

Fecha de Vencimiento:

Nota: Los envases conteniendo 20, 30, 40, 50, 60 y 90 Comprimidos Recubiertos, llevarán el mismo texto.

LABORATORIO BAGÓ S.A.
NADIA M. T. YCIUK
FARMACÉUTICA
Ma. 11.832

JUAN MANUEL APELLI
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.015

**PROYECTO DE RÓTULO****Exibral 500
Divalproato Sódico****Comprimidos Recubiertos****EXPENDIO BAJO RECETA
Industria Argentina****Contenido:** 15 Comprimidos Recubiertos**Fórmula**

Cada Comprimido Recubierto contiene:

Ácido Valproico (como Divalproato Sódico)	500,00 mg
Excipientes	
Almidón de Maíz Pregelatinizado	40,00 mg
Povidona	40,00 mg
Povidona Reticulada	50,00 mg
Carboximetilcelulosa Reticulada	50,00 mg
Anhídrido Silícico Coloidal	30,00 mg
Estearil Fumarato de Sodio	25,00 mg
Celulosa Microcristalina c.s.p.	1000,00 mg
Opadry 03K19229 Clear	25,00 mg
Acryl-EZE 93A18597 White	95,00 mg
Polietilenglicol 6000	7,60 mg

Posología: según prescripción médica.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 43.748

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248. Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.



ORIGINAL

7907
42
LA DE ENTRADA


Calle 4 Nro. 1429. La Plata. Tel.: (0221) 425-9550/54.

www.bago.com.ar

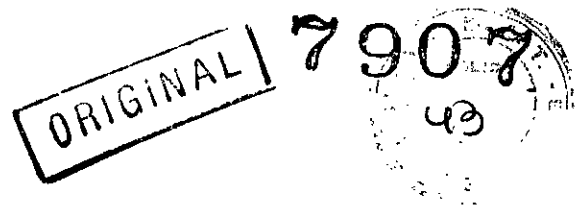
Lote Nro.

Fecha de Vencimiento:

Nota: Los envases conteniendo 20, 30, 40, 50, 60 y 90 Comprimidos Recubiertos, llevarán el mismo texto.


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADIA B. BYCIUK
FARMACÉUTICA
Ma 11.032


JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.015



PROYECTO DE RÓTULO

Exibral 125 Divalproato Sódico

Comprimidos Recubiertos

EXPENDIO BAJO RECETA
Industria Argentina

Contenido: 500 Comprimidos Recubiertos

Fórmula

Cada Comprimido Recubierto contiene:

Ácido Valproico (como Divalproato Sódico)	125,00 mg
Excipientes	
Almidón de Maíz Pregelatinizado	10,00 mg
Povidona	10,00 mg
Povidona Reticulada	12,50 mg
Carboximetilcelulosa Reticulada	12,50 mg
Anhídrido Silícico Coloidal	7,50 mg
Estearil Fumarato de Sodio	6,25 mg
Celulosa Microcristalina c.s.p.	250,00 mg
Opadry 03K19229 Clear	6,25 mg
Acryl-EZE 93A18597 White	23,75 mg
Polietilenglicol 6000	1,90 mg

Posología: según prescripción médica.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 43.748



LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248. Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

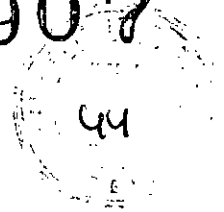
LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
FARMACÉUTICA
Ma 11.832

1
JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.015



7907

ORIGINAL



Calle 4 Nro. 1429. La Plata. Tel.: (0221) 425-9550/54.


www.bago.com.ar

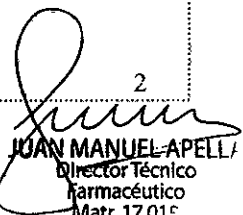
Lote Nro.

Fecha de Vencimiento:

Nota: Los envases conteniendo 1000 Comprimidos Recubiertos, llevarán el mismo texto.

USO HOSPITALARIO


LABORATORIOS BAGO S.A.
NADINA M. NYCIUK
FARMACÉUTICA
Ma 11.832


2
JUAN MANUEL APELLI
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.01^c

PROYECTO DE RÓTULO**Exibral 250
Divalproato Sódico****Comprimidos Recubiertos****EXPENDIO BAJO RECETA
Industria Argentina****Contenido:** 500 Comprimidos Recubiertos**Fórmula**

Cada Comprimido Recubierto contiene:

Ácido Valproico (como Divalproato Sódico)	250,00 mg
Excipientes	
Almidón de Maíz Pregelatinizado	20,00 mg
Povidona	20,00 mg
Povidona Reticulada	25,00 mg
Carboximetilcelulosa Reticulada	25,00 mg
Anhídrido Silícico Coloidal	15,00 mg
Estearil Fumarato de Sodio	12,50 mg
Celulosa Microcristalina c.s.p.	500,00 mg
Opadry 03K19229 Clear	12,50 mg
Acryl-EZE 93A18597 White	47,50 mg
Polietilenglicol 6000	3,80 mg

Posología: según prescripción médica.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 43.748

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

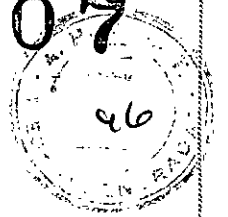
Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248. Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.



ORIGINAL

7907



Calle 4 Nro. 1429. La Plata. Tel.: (0221) 425-9550/54.


www.bago.com.ar

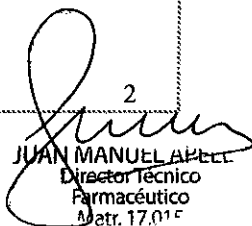
Lote Nro.

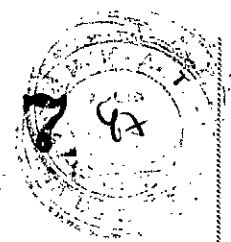
Fecha de Vencimiento:

Nota: Los envases conteniendo 1000 Comprimidos Recubiertos, llevarán el mismo texto.

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS


LABORATORIO BAGO S.A.
NADINA M. MYSIUK
FARMACÉUTICA
Ma 11.88P


JUAN MANUEL APPELLI²
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.015

**PROYECTO DE RÓTULO****Exibral 500
Divalproato Sódico****Comprimidos Recubiertos****EXPENDIO BAJO RECETA
Industria Argentina****Contenido: 500 Comprimidos Recubiertos****Fórmula**

Cada Comprimido Recubierto contiene:

Ácido Valproico (como Divalproato Sódico)	500,00 mg
Excipientes	
Almidón de Maíz Pregelatinizado	40,00 mg
Povidona	40,00 mg
Povidona Reticulada	50,00 mg
Carboximetilcelulosa Reticulada	50,00 mg
Anhídrido Silícico Coloidal	30,00 mg
Estearil Fumarato de Sodio	25,00 mg
Celulosa Microcristalina c.s.p.	1000,00 mg
Opadry 03K19229 Clear	25,00 mg
Acryl-EZE 93A18597 White	95,00 mg
Polietilenglicol 6000	7,60 mg

Posología: según prescripción médica.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 43.748

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248. Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429. La Plata. Tel.: (0221) 425-9550/54.

www.bago.com.ar

Lote Nro.

Fecha de Vencimiento:

Nota: Los envases conteniendo 1000 Comprimidos Recubiertos, llevarán el mismo texto.

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

PROYECTO DE PROSPECTO**Exibral 125****Exibral 250****Exibral 500****Divalproato Sódico****Comprimidos Recubiertos**

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA

FÓRMULA**Exibral 125**

Cada Comprimido Recubierto contiene:

Ácido Valproico (como Divalproato Sódico)	125,00 mg
Excipientes:	
Almidón de Maíz Pregelatinizado	10,00 mg
Povidona	10,00 mg
Povidona Reticulada	12,50 mg
Carboximetilcelulosa Reticulada	12,50 mg
Anhídrido Silícico Coloidal	7,50 mg
Estearil Fumarato de Sodio	6,25 mg
Celulosa Microcristalina c.s.p.	250,00 mg
Opadry 03K19229 Clear	6,25 mg
Acryl-EZE 93A18597 White	23,75 mg
Polietilenglicol 6000	1,90 mg

Exibral 250

Cada Comprimido Recubierto contiene:

Ácido Valproico (como Divalproato Sódico)	250,00 mg
Excipientes:	
Almidón de Maíz Pregelatinizado	20,00 mg
Povidona	20,00 mg
Povidona Reticulada	25,00 mg
Carboximetilcelulosa Reticulada	25,00 mg
Anhídrido Silícico Coloidal	15,00 mg
Estearil Fumarato de Sodio	12,50 mg
Celulosa Microcristalina c.s.p.	500,00 mg
Opadry 03K19229 Clear	12,50 mg
Acryl-EZE 93A18597 White	47,50 mg
Polietilenglicol 6000	3,80 mg

ORIGINAL**Exibral 500**

Cada Comprimido Recubierto contiene:

Ácido Valproico (como Divalproato Sódico)	500,00 mg
Excipientes:	
Almidón de Maíz Pregelatinizado	40,00 mg
Povidona	40,00 mg
Povidona Reticulada	50,00 mg
Carboximetilcelulosa Reticulada	50,00 mg
Anhídrido Silícico Coloidal	30,00 mg
Estearil Fumarato de Sodio	25,00 mg
Celulosa Microcristalina c.s.p.	1000,00 mg
Opadry 03K19229 Clear	25,00 mg
Acryl-EZE 93A18597 White	95,00 mg
Polietilenglicol 6000	7,60 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Anticonvulsivante. Código ATC N03AG01

INDICACIONES**Epilepsia**

- ✓ Generalizadas primarias: convulsivas, no convulsivas o ausencias y mioclónicas.
- ✓ Parciales: con sintomatología elemental (comprendidas las formas Bravais-Jacksonianas) o sintomatología compleja (formas psicosenoriales, psicomotrices).
- ✓ Parciales secundariamente generalizadas.
- ✓ Formas mixtas y epilepsias generalizadas secundarias (West y Lennox-Gastaut).

Manía

Exibral está indicado para el tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar. Un episodio maníaco se caracteriza por un claro período de humor anormal persistentemente elevado, expansivo o irritable. Los síntomas típicos de manía incluyen logorrea, hiperactividad motora, necesidad reducida de sueño, vuelo de ideas, delirios de grandeza, pobreza de juicio, agresividad y posible hostilidad.

Migraña

Está indicado para la profilaxis de las cefaleas migrañosas. No existe evidencia que avale la utilidad del divalproato de sodio en el tratamiento del episodio agudo de este tipo de cefalea. Debido a que el ácido valproico puede ser perjudicial para el feto, deberá ser considerado para su empleo en mujeres con potencial de quedar embarazadas únicamente después de haber discutido en profundidad sobre este riesgo en la paciente y de haberlo evaluado contra los beneficios terapéuticos potenciales de la droga.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**Acción Farmacológica**

El Divalproato de Sodio se disocia a ion valproato en el tracto gastrointestinal. Aún no se ha establecido el mecanismo por el cual el valproato ejerce su acción terapéutica. Se ha sugerido que su actividad antiepiléptica se debe al aumento de las concentraciones cerebrales de ácido gamaaminobutírico (GABA).

Farmacocinética**Absorción**

Dosis orales equivalentes de productos conteniendo Divalproato de Sodio (**Exibral**) y cápsulas conteniendo ácido valproico administran sistémicamente cantidades equivalentes de ion valproato. Si bien el índice de absorción del ion valproato puede variar según la formulación administrada y las condiciones de uso (por ejemplo, en ayunas o posprandial), estas diferencias serán de escasa importancia clínica bajo las condiciones de estado de equilibrio alcanzadas con el uso crónico para el tratamiento de la epilepsia. Sin embargo, al iniciar el tratamiento, es posible que existan diferencias importantes en el tiempo en alcanzar la concentración plasmática máxima ($T_{m\acute{a}x}$) y en la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) entre los diferentes fármacos que contienen valproato. Mientras que el índice de absorción desde el tracto gastrointestinal y la fluctuación en las concentraciones plasmáticas de valproato varían según el régimen posológico y la formulación, es poco probable que se vea afectada la eficacia del valproato como anticonvulsivante cuando se lo emplea en forma crónica. La experiencia con regímenes posológicos de 1 a 4 tomas diarias y los estudios en modelos de epilepsia en primates en los que se utilizó un ritmo de infusión constante, indican que la biodisponibilidad sistémica diaria total (grado de absorción) es el principal determinante del control de las convulsiones, y que las diferencias en las relaciones de las concentraciones plasmáticas máximas a mínimas entre las formulaciones de valproato no son importantes desde el punto de vista clínico. Se desconoce si el índice de absorción afecta o no la eficacia del valproato como antimaniaco o antimigrañoso. La coadministración de productos orales conteniendo valproato con las comidas y el reemplazo entre las distintas formulaciones de Divalproato de Sodio y ácido valproico no deberían provocar problemas clínicos en el manejo de los pacientes epilépticos (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN"). Sin embargo, cualquier variación en la posología o en medicaciones concomitantes normalmente deberán ser acompañados por un estrecho control clínico y de las concentraciones plasmáticas de valproato.

Distribución

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 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 ej. aspirina). Por el contrario, el valproato puede desplazar a ciertas drogas que se unen a las proteínas (por ej. 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 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 mitocondrial, lo que generalmente representa más del 40% de la dosis. Normalmente, menos del 15-20% de la dosis es eliminada por otros mecanismos oxidativos. Menos del 3% de una dosis administrada se excreta intacta en la orina. La relación entre la dosis y la concentración

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

Eliminación

El *clearance* plasmático medio y el volumen de distribución del valproato total son de 0,56 l/h/1,73 m² y de 11 l/1,73 m², respectivamente. El *clearance* plasmático medio y el volumen de distribución del valproato libre son de 4,6 l/h/1,73 m² y de 9,2 l/1,73 m². La vida media terminal promedio del valproato como monoterapia osciló entre 9 y 16 horas después de la administración oral de 250 mg a 1 g. Los estimados citados se aplican principalmente a pacientes que no reciben drogas que afectan los sistemas enzimáticos del metabolismo hepático. Debido a estos cambios en el *clearance* del valproato, se deberá intensificar el monitoreo de las concentraciones antiepilépticas de valproato cuando se agregan o retiran fármacos antiepilépticos concomitantes.

Datos preclínicos de seguridad

Toxicidad crónica

En estudios de toxicidad crónica en ratas y perros se ha observado: atrofia testicular, degeneración de los vasos deferentes y espermatogénesis insuficiente, así como cambios pulmonares y prostáticos. La relevancia clínica de estos hallazgos es desconocida.

El ácido valproico ha demostrado ser teratógeno en ratones, ratas y conejos. Los estudios sobre el potencial mutagénico no han mostrado efecto alguno. En estudios de carcinogénesis en ratas y ratones se observó un incremento de la incidencia de fibrosarcoma subcutáneo en las ratas macho con dosis altas.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Se debe ajustar la dosis diaria según la edad y el peso corporal; si bien también se debe tener en cuenta la amplia variabilidad individual de la sensibilidad a valproato.

Debido a que no se ha establecido una correlación satisfactoria entre la dosis diaria, la concentración sérica y el efecto terapéutico, la dosis óptima debe determinarse en base a la respuesta clínica. Cuando no se consigue un control suficiente de las crisis o se sospecha la presencia de efectos adversos, además de la monitorización clínica puede considerarse la determinación de las concentraciones plasmáticas de ácido valproico. El rango de eficacia comunicado fluctúa habitualmente entre 50-125 mcg/ml (300-752 mmol/l).

Epilepsia

La posología media/día de valproato es:

- Adultos y niños mayores de 12 años: 20-30 mg/kg.
- Ancianos (≥ 65 años): 15-20 mg/kg.

Muy raramente son necesarias dosis superiores, en ese caso, se deben repartir en 3 tomas diarias y reforzar el control clínico del paciente.

Las dosis de mantenimiento proporcionalmente más altas en niños y adolescentes se deben a que en estos pacientes, los valores de *clearance* del valproato son más altos.

En pacientes con insuficiencia renal debe tenerse en cuenta la elevación del ácido valproico libre en plasma y reducir la dosis adecuadamente.

Es posible la administración de **Exibral** en una toma única en el caso de epilepsias bien controladas con una dosis diaria de 20 a 30 mg/kg.

Para la instauración del tratamiento con **Exibral**:

Pacientes sin otro tratamiento antiepiléptico: el cálculo de la dosis total diaria deberá efectuarse en etapas sucesivas, incrementando la dosis inicial cada 2 ó 3 días hasta alcanzar la posología óptima en el plazo de una semana.

Pacientes en tratamiento con otros antiepilépticos: introducir progresivamente durante 2 a 8 semanas, disminuyendo al mismo tiempo en 1/3 ó 1/4 parte la dosis del antiepiléptico en uso, sobre todo fenobarbital o fenitoína.

Conversión de la terapia con ácido valproico a la de Divalproato de Sodio: en pacientes que hayan recibido previamente ácido valproico, el tratamiento con Exibral deberá iniciarse a la misma dosis diaria y régimen de administración. Una vez estabilizado el paciente con Exibral podrá elegirse un esquema de administración de dos o tres tomas al día en pacientes seleccionados.

Episodios maníacos asociados a trastorno bipolar

La dosis y las concentraciones plasmáticas terapéuticas son las mismas que en el tratamiento de la epilepsia.

Migraña

La dosis inicial recomendada es 250 mg dos veces al día. Algunos pacientes podrían beneficiarse con dosis de hasta 1 g/día. Los estudios clínicos no evidenciaron que mayores dosis produjeran mayor eficacia.

Modo de administración

Los comprimidos recubiertos de **Exibral** se administran por vía oral y deben ingerirse enteros, sin masticar, con una cantidad suficiente de líquido.

CONTRAINDICACIONES

Exibral no deberá administrarse a pacientes con enfermedad hepática o disfunción hepática significativa. **Exibral** está contraindicado en pacientes con trastornos del ciclo de la urea (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES") y en pacientes con conocida hipersensibilidad a la droga o a alguno de los componentes de su formulación.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Disfunción hepática

Al igual que con la mayoría de los fármacos antiepilépticos, puede detectarse un incremento leve de las enzimas hepáticas, sobre todo al inicio del tratamiento; se trata de un fenómeno transitorio y aislado que no se acompaña de ningún signo clínico, en estos pacientes se recomienda efectuar análisis más extensos (incluido el TP); puede considerarse un ajuste de la dosis y las pruebas deben repetirse siempre que sea necesario. La función hepática debe ser evaluada previo al inicio del tratamiento, monitorizándola periódicamente durante los 6 primeros meses. Entre los exámenes habituales el más significativo es el tiempo de protrombina (TP). El TP anormalmente bajo, expresado según el porcentaje del valor estandar (Valor normal: 80-120%), asociado a otras anomalías (reducción significativa del fibrinógeno y de los factores de coagulación; incremento del nivel de bilirrubina y elevación de las transaminasas) exige la suspensión del tratamiento.

Aisladamente se ha comunicado insuficiencia hepática grave, en ocasiones con desenlace mortal. Presentan el riesgo máximo los pacientes epilépticos en tratamiento con otros fármacos anticonvulsivantes, lactantes y niños menores de 3 años con trastornos convulsivos graves, sobre todo aquellos con lesión cerebral, retraso mental y/o

patología metabólica o degenerativa congénita. A partir de los 3 años de edad, la incidencia se reduce significativamente y declina progresivamente con la edad. En la mayoría de los casos aparece en los 6 primeros meses de tratamiento, con una frecuencia máxima entre la segunda y duodécima semana.

Los síntomas son esenciales para el diagnóstico precoz. En particular deben considerarse:

- ✓ Síntomas inespecíficos, habitualmente de inicio súbito, como astenia, anorexia, letargia y somnolencia que ocasionalmente se asocian a vómitos y dolor abdominal.
- ✓ En pacientes epilépticos, recidiva de convulsiones.

Pancreatitis

Aisladamente se han comunicado pancreatitis graves cuyo desenlace puede ser mortal. Este riesgo afecta especialmente a los niños pequeños, disminuyendo a medida que aumenta la edad. Serían también factores de riesgo las crisis graves, el deterioro neurológico y el tratamiento anticonvulsivante. Los pacientes que presenten dolor abdominal agudo deben ser rápidamente evaluados clínicamente y efectuar un dosaje de amilasa en sangre. Ante el diagnóstico de pancreatitis debe suspenderse el **Exibral**. La insuficiencia hepática con pancreatitis aumenta el riesgo de evolución mortal.

Uso en pediatría

Esta forma farmacéutica no es apta para ser utilizada en pacientes pediátricos.

Mujeres en edad fértil

La decisión de usar **Exibral** en mujeres en edad fértil sólo debería tomarse después de una exhaustiva entrevista de la paciente junto con su médico y una evaluación de todos los aspectos relevantes, siempre que los beneficios superen el riesgo de anomalías congénitas en el feto.

Ideación y comportamiento suicida

Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicida en pacientes en tratamiento con fármacos antiepilépticos para diferentes indicaciones.

Los pacientes tratados con cualquier fármaco antiepiléptico para cualquier indicación deben ser monitorizados para detectar la aparición o el empeoramiento de síntomas depresivos, pensamientos o comportamientos suicidas, y/o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o en el comportamiento.

Los análisis combinados de 199 ensayos clínicos controlados con placebo (monoterapia y terapia adyuvante), de 11 fármacos antiepilépticos diferentes demostraron que los pacientes asignados al azar a uno de las drogas antiepilépticos presentaban aproximadamente el doble de riesgo (riesgo relativo ajustado 1.8, IC 95%: 1.2, 2.7) de desarrollar pensamiento o comportamiento suicida en comparación con los pacientes que recibieron placebo.

En estos ensayos, que tuvieron una duración media de tratamiento de 12 semanas, la tasa de incidencia estimada de conducta o ideas suicidas entre los 27.863 pacientes tratados con fármacos antiepilépticos fue de 0,43%, frente al 0,24% entre los 16.029 pacientes tratados con placebo, lo que representa un aumento de aproximadamente un caso de pensamientos o conductas suicidas por cada 530 pacientes tratados. Hubo cuatro suicidios en los pacientes tratados con fármacos antiepilépticos en los ensayos clínicos y ninguno en pacientes tratados con placebo, sin embargo el número es demasiado pequeño para permitir obtener cualquier conclusión sobre el efecto del fármaco sobre el suicidio.

El aumento del riesgo de presentar pensamientos o conductas suicidas con medicamentos antiepilépticos se observó desde una semana posterior al inicio del tratamiento con medicamentos antiepilépticos y persistió durante toda la duración del tratamiento evaluado.

Debido a que la mayoría de los ensayos clínicos incluidos en el análisis no se extendió más allá de 24 semanas, el riesgo de pensamientos o comportamiento suicidas más allá de las 24 semanas no pudo ser evaluado.

El riesgo de desarrollar pensamientos o comportamientos suicidas fue generalmente consistente entre los fármacos en los datos analizados. El hallazgo de un mayor riesgo con FAE (Fármacos Antiepilépticos) de diferentes mecanismos de acción y en una serie de diversas indicaciones médicas sugieren que el riesgo se aplica a todos los FAE utilizados para cualquier indicación. El riesgo no varía sustancialmente según la edad (5-100 años) en los ensayos clínicos analizados.

La Tabla 1 muestra el riesgo absoluto y relativo por indicación para todos los fármacos antiepilépticos evaluados.

Tabla 1. Riesgo según indicación de fármacos antiepilépticos en el análisis combinado

Indicación	Placebo Pacientes con Eventos Por 1000 Pacientes	Fármacos Antiepilépticos Pacientes con Eventos Por 1000 Pacientes	Riesgo Relativo: Incidencia de Eventos en pacientes con Fármacos Antiepilépticos /Incidencia en Pacientes con Placebo	Diferencia de Riesgo: Pacientes con eventos adicionales Por 1000 Pacientes
Epilepsia	1.0	3.4	3.5	2.4
Trastornos Psiquiátricos	5.7	8.5	1.5	2.9
Otros	1.0	1.8	1.9	0.9
Total	2.4	4.3	1.8	1.9

El riesgo relativo de desarrollar pensamientos o conductas suicidas fue mayor en los ensayos clínicos de epilepsia que en los ensayos clínicos de trastornos psiquiátricos o de otro tipo, pero las diferencias de riesgo absoluto fueron similares tanto para la epilepsia como para las indicaciones psiquiátricas.

Todos los Profesionales que consideren prescribir el ácido valproico o cualquier otro FAE deben sopesar el riesgo de desarrollar pensamientos o comportamiento suicidas con el riesgo de la enfermedad no tratada. La epilepsia y otras enfermedades para las que se prescriben medicamentos antiepilépticos están asociadas per se con alta morbilidad y mortalidad y con un mayor riesgo de pensamientos y conductas suicidas.

En caso surgir pensamientos y conductas suicidas durante el tratamiento, el médico debe tener en cuenta si la aparición de estos síntomas en cualquier paciente puede estar relacionado con la enfermedad en tratamiento.

Los pacientes, sus cuidadores y los familiares deben ser informados de que los antiepilépticos incrementan el riesgo de desarrollar pensamientos y conductas suicidas y deben ser advertidos de la necesidad de estar alerta ante la aparición o empeoramiento de signos y síntomas de la depresión, cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o del

comportamiento, o el surgimiento de pensamientos suicidas, comportamientos o pensamientos acerca de hacerse daño.

Advertir tanto a los pacientes como a los cuidadores de los mismos sobre la necesidad de buscar asistencia médica ante la aparición de signos de ideación o comportamiento suicida.

Interacciones medicamentosas

Neurólépticos, inhibidores de la MAO, antidepresivos y benzodiazepinas

Exibral puede potenciar el efecto de otros psicotrópicos, como neurólépticos, inhibidores de la MAO, antidepresivos y benzodiazepinas; se recomienda vigilancia clínica y ajustar la dosificación siempre que proceda.

Fenobarbital

Exibral incrementa las concentraciones plasmáticas de fenobarbital (a través de la inhibición del catabolismo hepático), con posible aparición de sedación grave; sobre todo en niños, se recomienda ejercer control clínico durante los 15 primeros días del tratamiento combinado, reducir inmediatamente la dosis de fenobarbital si apareciera sedación, y determinar las concentraciones plasmáticas de fenobarbital cuando corresponda.

Primidona

Exibral aumenta las concentraciones plasmáticas de primidona con intensificación de sus efectos adversos (como sedación); estos síntomas desaparecen en el tratamiento a largo plazo. Se recomienda vigilancia clínica, sobre todo al comienzo del tratamiento de combinación, reducir inmediatamente la dosis de primidona si apareciera sedación, y determinar las concentraciones plasmáticas de primidona cuando corresponda.

Fenitoína

Exibral reduce la concentración plasmática total de fenitoína. Por otra parte, incrementa la forma libre de fenitoína con posibles síntomas de sobredosificación (ácido valproico desplaza a la fenitoína de sus lugares de unión a las proteínas plasmáticas y reduce su catabolismo hepático). Por tanto, se recomienda vigilancia clínica y al determinar las concentraciones plasmáticas de fenitoína conviene evaluar la forma libre.

Carbamazepina

La coadministración de valproato y carbamazepina causa toxicidad clínica. El ácido valproico puede incrementar los niveles de carbamazepina hasta un nivel tóxico a pesar de que el nivel de carbamazepina se mantenga dentro del rango terapéutico. Se recomienda vigilancia clínica sobre todo al comienzo del tratamiento y ajustar la dosificación cuando proceda.

Lamotrigina

El riesgo de *rash* puede incrementarse cuando se administra conjuntamente lamotrigina con ácido valproico.

El valproato puede reducir el metabolismo de lamotrigina e incrementar su semivida media; es preciso reducir la dosis de lamotrigina cuando proceda.

Zidovudina

El valproato puede incrementar la concentración plasmática de zidovudina dando lugar a un aumento de la toxicidad de este fármaco.

Nimodipina

En uso concomitante, el nivel de nimodipina puede incrementarse significativamente por inhibición metabólica.

Etosuximida

El valproato incrementa la concentración de etosuximida en plasma. Si se combinan ambos medicamentos se recomienda un control de los niveles plasmáticos de etosuximida.

Felbamato

El ácido valproico puede incrementar la concentración plasmática de felbamato en aproximadamente un 50%. También se ven afectados el metabolismo y la unión a proteínas plasmáticas de otras sustancias como la codeína.

Efectos de otros fármacos sobre valproato

Los antiepilépticos con efecto inductor enzimático reducen las concentraciones séricas de valproato reduciendo su efecto. El uso concomitante con medicamentos inductores incrementa el riesgo de toxicidad hepática e hiperamonemia.

En caso de tratamiento combinado las dosis deben ajustarse en función de la respuesta clínica y de los niveles plasmáticos obtenidos.

La combinación de felbamato y valproato aumenta las concentraciones séricas de valproato. Por ello deben monitorizarse los niveles de valproato.

La mefloquina incrementa el metabolismo del ácido valproico y posee un efecto convulsivo; por tanto, la administración concomitante puede producir convulsiones.

El uso concomitante de valproato sódico y anticoagulantes (warfarina) o ácido acetilsalicílico puede incrementar la tendencia a hemorragia. El ácido acetilsalicílico reduce además la unión a proteínas plasmáticas del ácido valproico pudiendo aumentar las concentraciones séricas libres de valproato. Por lo tanto es recomendable una vigilancia regular de la coagulación sanguínea. El valproato sódico y el ácido acetilsalicílico no deben administrarse conjuntamente en casos de fiebre y dolor, principalmente en bebés y niños.

El uso concomitante con cimetidina, fluoxetina o eritromicina puede incrementar las concentraciones séricas de valproato (como consecuencia de la reducción del metabolismo hepático).

Medicamentos potencialmente hepatotóxicos, incluyendo el alcohol, puedan exacerbar la toxicidad hepática.

Las concentraciones plasmáticas de ácido valproico y litio deben controlarse de forma regular si se combinan ambos tratamientos.

Se ha observado una reducción de la concentración de ácido valproico en sangre, en ocasiones asociada a convulsiones, en tratamientos de combinación con carbapenemes. Cuando sea indispensable administrar estos antibióticos se recomienda una monitorización estricta de la concentración de ácido valproico en sangre.

Ante la sospecha de cetoacidosis diabética debe considerarse la posibilidad de obtener resultados falso-positivos en el test de excreción de cuerpos cetónicos ya que el valproato es metabolizado parcialmente a cuerpos cetónicos.

Habitualmente, el valproato carece de efecto inductor enzimático; en consecuencia, no reduce la eficacia de agentes estroprogestagénicos en mujeres que toman anticonceptivos hormonales.

Embarazo y lactancia

Durante el embarazo las convulsiones tónico clónicas y el *status* epiléptico con hipoxia de la madre pueden dar lugar a un particular riesgo de muerte para la madre y el feto.

No obstante, se considera que el riesgo de defectos en el recién nacido se multiplica dos o tres veces cuándo la madre ha sido tratada con un antiepiléptico. Los datos disponibles sugieren una mayor incidencia de malformaciones mayores o menores incluyendo defectos del tubo neural (con una incidencia del 1 al 2 % para valproato), hipospadias, dismorfia facial, malformaciones de las extremidades, malformaciones cardiovasculares y anomalías múltiples incluyendo varios órganos o sistemas, en niños nacidos de madres epilépticas tratadas con valproato, cuando se compara la incidencia con otros fármacos antiepilépticos.

Los datos de estudios epidemiológicos han sugerido una asociación entre la exposición intrauterina a valproato y el riesgo de retraso mental, particularmente en el coeficiente intelectual (CI) verbal en niños nacidos de madres epilépticas en tratamiento con valproato. El retraso mental se asocia frecuentemente a malformaciones y/o dismorfia facial. Sin embargo es difícil establecer la relación causal debido a posibles factores de confusión como un bajo CI materno, factores genéticos, sociales, ambientales y pobre control de las convulsiones maternas durante el embarazo.

Los datos sugieren que la politerapia antiepiléptica que incluye **Exibral** induce un riesgo teratógeno mayor que la monoterapia con ácido valproico, por lo que si se considera esencial el tratamiento con valproato sódico durante el embarazo deberá considerarse la monoterapia a la dosis diaria mínima eficaz, evitando la combinación con otros anticonvulsivantes.

Como probablemente las malformaciones, especialmente los defectos del tubo neural, se producen por las concentraciones plasmáticas pico, las mujeres que deseen quedarse embarazadas deben tomar la dosis diaria eficaz mínima prescrita en varias tomas fraccionadas durante el día o considerar la utilización de formulaciones de liberación prolongada, particularmente entre los días 20 y 40 del embarazo. La incidencia de defectos del tubo neural aumenta con las dosis elevadas, particularmente por encima de 1000 mg/día. Las concentraciones plasmáticas deben controlarse regularmente, ya que durante el embarazo se producen cambios pronunciados de las concentraciones plasmáticas independientemente de la dosis.

Cuando una mujer esté planeando un embarazo se puede iniciar la administración de suplementos de 5 mg/día de ácido fólico, puesto que de esta forma se minimiza el riesgo de defectos en el tubo neural. Sin embargo, conviene instaurar una monitorización prenatal especializada (por ej. ultrasonidos, determinación de alfa-fetoproteína) en las mujeres embarazadas en tratamiento con valproato, a fin de detectar tempranamente la aparición de daño fetal.

Se han notificado casos de síndrome hemorrágico en neonatos cuyas madres habían tomado valproato sódico durante el embarazo. Este síndrome está relacionado con una hipofibrinogenemia; también se han comunicado casos de afibrinogenemia con desenlace mortal. Cabe la posibilidad de que estas hipofibrinogenemias se asocien a una reducción de los factores de coagulación. No obstante, este síndrome debe distinguirse de la reducción de los factores de coagulación dependientes de vitamina K ocasionada por fenobarbital u otros inductores enzimáticos.

No debe suspenderse el tratamiento antiepiléptico con valproato durante el embarazo sin autorización del médico, ya que la suspensión del tratamiento o una reducción no supervisada de la dosis podría desencadenar convulsiones con graves consecuencias, tanto para la madre como para el feto. También se han observado síntomas de retirada en neonatos cuando la madre ha sido tratada con ácido valproico.

La excreción de valproato en la leche materna es escasa, alcanzándose concentraciones entre el 1 y el 10 % de las concentraciones séricas maternas. En base a la literatura y la experiencia clínica se puede pensar en lactancia materna, teniendo en cuenta el perfil de seguridad de **Exibral**, especialmente los trastornos hematológicos.

Deterioro Cognitivo en los hijos nacidos de madres expuestas al Acido Valproico

Los niños nacidos de madres que toman el anticonvulsivante valproato de sodio o productos relacionados (ácido valproico) durante el embarazo presentan un riesgo mayor de obtener puntuaciones más bajas en las pruebas cognitivas que los niños expuestos a otros medicamentos anticonvulsivantes durante el embarazo. Esta conclusión se basa en los resultados de los estudios epidemiológicos que muestran que los niños nacidos de madres que tomaron valproato de sodio durante el embarazo tienden a puntuar más bajo en las pruebas cognitivas (Coeficiente Intelectual y otras pruebas) que los niños nacidos de madres que tomaron otros medicamentos anticonvulsivantes durante el embarazo.

En el principal estudio epidemiológico en que se basa la conclusión de la FDA, las pruebas cognitivas fueron realizados a los tres años. En los estudios de apoyo, las pruebas cognitivas se realizaron en las edades de 5 a 16 años. Las pruebas cognitivas se utilizan habitualmente para evaluar el desarrollo cognitivo en una variedad de áreas, incluyendo a la inteligencia, el razonamiento abstracto y la resolución de problemas.

Los efectos a largo plazo sobre el desarrollo cognitivo de la exposición al valproato de sodio en el embarazo son desconocidos. Tampoco se sabe si estos efectos se producen cuando la exposición del feto está limitada a menos de toda la duración del embarazo, como por ejemplo el primer trimestre.

La evidencia principal es un estudio de cohorte prospectivo realizado en los Estados Unidos y el Reino Unido, el cual encontró que los niños con exposición prenatal al valproato durante el embarazo tenían menor puntuación en la escala D.A.S. (Escala de Capacidad Diferencial) a los 3 años (92 [95% intervalo de confianza del 88 a 97]) que los niños con exposición prenatal a los demás tratamientos de monoterapia con medicamentos antiepilépticos evaluados: lamotrigina (101 [95% intervalo de confianza del 98 a 104]), carbamazepina (98 [95% intervalo de confianza del 95 a 102]) y fenitoína (99 [95% intervalo de confianza del 94 a 104]).

La escala D.A.S., que presenta una puntuación media de 100 (SD = 15), es una batería de pruebas cognitivas diseñada especialmente para niños de 2,5 a 17 años de edad. El D.A.S. es una medida del desarrollo cognitivo realizado en niños que son demasiado jóvenes para someterse a pruebas de cociente intelectual, y en general se correlaciona con las puntuaciones de CI en la niñez tardía.

Aunque todos los estudios disponibles tienen limitaciones metodológicas, el peso de la evidencia apoya la conclusión de que la exposición a valproato intraútero causa posteriores efectos adversos en el desarrollo cognitivo en los hijos.

Los beneficios y los riesgos de valproato de sodio y los productos relacionados deben ser balanceados cuidadosamente la hora de prescribir esta clase de medicamentos a las mujeres en edad fértil, especialmente para las condiciones médicas que no suelen asociarse con una lesión permanente o muerte. Si el uso de valproato no es esencial, la utilización de otros medicamentos alternativos que presenten un menor riesgo para el feto de desarrollar defectos de nacimiento y efectos cognoscitivos adversos deben ser considerados en las mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil. Si se toma la decisión

ORIGINAL

de usar valproato en mujeres en edad reproductiva deben utilizarse métodos anticonceptivos eficaces.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe advertir al paciente la posibilidad de que el ácido valproico cause la aparición de somnolencia, especialmente en casos de politerapia anticonvulsiva o asociación con benzodiazepinas.

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 de discontinuarlo. Puede tener lugar un incremento de peso, motivo por el cual este deberá ser estrechamente controlado. Se han observado casos graves (e incluso fatales) de daño hepático, particularmente en niños tratados con dosis altas o en combinación con otros antiepilépticos.

Las reacciones adversas se presentan agrupadas según su frecuencia (Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) y Muy raras ($\leq 1/10000$), No conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) y según la clasificación de órganos y sistemas, por orden decreciente de gravedad:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Frecuentes: trombocitopenia.

Raras: anemia, leucopenia o pancitopenia.

Muy raras: reducción del fibrinógeno o incremento del tiempo de sangría, habitualmente sin signos clínicos asociados y particularmente con dosis elevadas (valproato sódico posee un efecto inhibitor sobre la segunda fase de la agregación plaquetaria).

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones alérgicas.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Frecuentes: incremento de peso.

Muy raras: hiponatremia.

Trastornos del sistema nervioso:

Poco frecuentes: ataxia.

Muy raras: demencia reversible asociada a atrofia cerebral reversible, parkinsonismo reversible aislado, encefalopatía, temblor postural fino y somnolencia (transitorios y/o relacionados con la dosis), hiperamonemia aislada y moderada, hiperactividad o irritabilidad (sobre todo en niños al inicio del tratamiento).

Trastornos del oído y laberinto:

Raras: pérdida de audición, tanto reversibles como irreversibles; sin embargo, no ha podido determinarse la relación causa / efecto.

Trastornos vasculares: vasculitis.

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: dolor, náuseas, diarrea.

Muy raros: pancreatitis que puede llegar a ser fatal.

Trastornos hepato biliares:

Frecuentes: cambios en estudios hepáticos.

ORIGINAL

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nro. 43.748

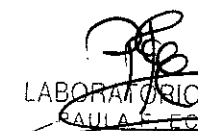
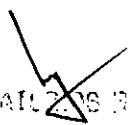

Fecha de última revisión:
Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Disp. Nro.

 **Bagó**
Investigación y Tecnología Argentina**LABORATORIOS BAGÓ S.A.**

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

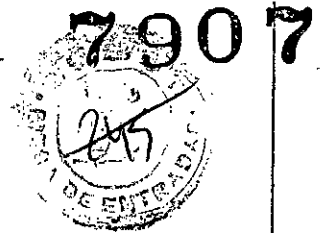
Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
~~PAULA E. ECHEVERRÍA~~
FARMACÉUTICA
Ma. 11.742
LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NATALIA M. BRYCIUK
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA
Ma. 11.832
LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NATALIA M. BRYCIUK
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA
Ma. 11.832



ORIGINAL A.H.M.A.T.
Resolución N° 437



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Exibral 125 **Divalproato Sódico 125 mg** **Comprimidos recubiertos**

Industria Argentina

EXPENDIO BAJO RECETA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque presenten los mismos síntomas de enfermedad que usted, ya que puede perjudicarlas.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

- 1. Qué es Exibral comprimidos recubiertos y para qué se utiliza.**
- 2. Antes de tomar Exibral comprimidos recubiertos.**
- 3. Cómo tomar Exibral comprimidos recubiertos.**
- 4. Posibles efectos adversos.**
- 5. Conservación de Exibral comprimidos recubiertos.**
- 6. Información adicional**

1. Qué es Exibral comprimidos recubiertos y para qué se utiliza

Exibral es un medicamento para el tratamiento de la epilepsia y la manía y para prevenir la migraña.

Exibral se utiliza en el tratamiento de:

- Diferentes tipos de epilepsia de adultos y niños mayores de 12 años.
- Manía, es un trastorno por el que puede sentirse muy excitado, eufórico, agitado, entusiasta o hiperactivo. La manía aparece en una enfermedad denominada "trastorno bipolar". **Exibral** puede tomarse cuando no se pueda utilizar el litio.
- La migraña o jaqueca es una enfermedad crónica, de causa no conocida que se manifiesta por crisis o ataques repetitivos de dolores de cabeza, que suelen ser en forma de latidos o pulsaciones, con una duración de 4 a 72 horas, puede estar asociada a náuseas, molestia a la luz y al ruido, que empeora con la actividad física y que afecta, por lo común, a la mitad del cráneo.

2. Qué necesita saber antes de tomar Exibral Comprimidos Recubiertos

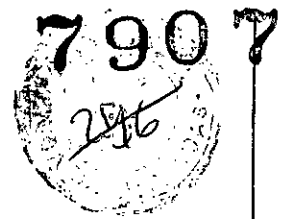
No tome Exibral

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAOLA C. REVERRIA
FARMACEUTICA
Ma. 11.742

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADIMA M. HRYCIUK
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACEUTICA
Ma. 11.832



A.N.M.A.T.
Refollado N° 438



ORIGINAL

- Si es alérgico (hipersensible) al principio activo o a cualquiera de los demás componentes de **Exibral**.
- Si padece actualmente o si ha padecido previamente cualquier enfermedad del hígado o páncreas.
- Si alguno de sus parientes próximos tiene antecedentes de enfermedad del hígado (hepatitis) grave, principalmente debida a medicamentos.
- Si padece cualquier trastorno metabólico, particularmente trastornos hereditarios de déficit de enzimas, como alteraciones del ciclo de la urea, ya que hay mayor riesgo de que se incremente el nivel de amonio en sangre.

Si cree que puede tener alguno de estos problemas o si tiene alguna duda, consulte a su médico antes de tomar **Exibral**.

Advertencias y precauciones

- Su médico debe revisar sus pruebas de función hepática antes de que usted inicie el tratamiento y periódicamente durante los 6 primeros meses, especialmente en pacientes de riesgo.
- Si usted o su hijo, desarrolla repentinamente una enfermedad, especialmente si ésta aparece en los primeros meses de tratamiento y, en particular, si ésta incluye vómitos repetidos, fatiga extrema, dolor de abdomen, somnolencia, debilidad, pérdida de apetito, dolor en la parte superior del abdomen, náuseas, ictericia (coloración amarilla de la piel u ojos), hinchazón de las piernas o empeoramiento de la epilepsia o sensación de malestar generalizado, deberá consultar a su médico inmediatamente. En un número muy pequeño de pacientes **Exibral** puede afectar al hígado o al páncreas.
- La decisión de tomar **Exibral** en mujeres en edad fértil, sólo debe tomarse con suficiente información, después de una exhaustiva entrevista de la paciente con su médico tratando todos los aspectos relevantes del embarazo y una evaluación de los mismos, y siempre que los beneficios superen el riesgo de malformaciones en el feto (ver Embarazo y lactancia).
- Un número reducido de personas que estuvieron en tratamiento con antiepilépticos como ácido valproico han tenido pensamientos de autolesión o suicidio. Si en cualquier momento tiene estos pensamientos, consulte inmediatamente a su médico.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta médica, homeopáticos, plantas medicinales u otros productos relacionados con la salud ya que puede ser necesario interrumpir el tratamiento o ajustar la dosis de alguno de ellos.

Algunos medicamentos pueden alterar el efecto de **Exibral** o viceversa. Entre estos medicamentos se incluyen:

- Neurolépticos (fármacos utilizados para tratar trastornos psicológicos).
- Medicamentos utilizados para tratar la depresión.
- Benzodiazepinas (fármacos utilizados para dormir o para tratar la ansiedad).

LABORATORIO BAGÓ S.A.
PARQUE INDUSTRIAL
CALLE INDUSTRIAL
23 11 740

LABORATORIO BAGÓ S.A.
CALLE INDUSTRIAL
23 11 740



ORIGINAL

A.N.M.A.T.

Refollado N°

439



- Otros medicamentos utilizados para el tratamiento de la epilepsia, incluyendo fenobarbital, fenitoína, primidona, lamotrigina, carbamazepina, etosuximida, felbamato.
- Zidovudina (fármaco utilizado para tratar infecciones por HIV y SIDA).
- Mefloquina (fármaco utilizado para tratar o prevenir la malaria).
- Ácido Acetilsalicílico (aspirina).
- Anticoagulantes (fármacos utilizados para prevenir la formación de coágulos de sangre).
- Cimetidina (fármaco utilizado para tratar las úlceras de estómago).
- Eritromicina y rifampicina (antibióticos).
- Nimodipina (fármaco utilizado en el tratamiento de la hipertensión, angina de pecho y trastornos de los vasos sanguíneos).
- Carbapenemes (antibióticos usados para el tratamiento de infecciones bacterianas).

La actividad de éstos y otros medicamentos puede quedar afectada por **Exibral**, o bien pueden afectar directamente la actividad de **Exibral**. Es posible que necesite diferentes dosis de alguno de los medicamentos o bien puede necesitar tomar medicamentos distintos. Su médico le aconsejará.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

No debe tomar este medicamento si está embarazada o es una mujer en edad fértil, a menos que su médico se lo indique explícitamente. Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento.

Durante el embarazo, las convulsiones y la posible falta de suministro de oxígeno al cerebro en madres epilépticas puede ser mortal para la madre y el feto.

Se sabe que las mujeres epilépticas presentan un riesgo algo mayor de tener niños con alguna malformación. La probabilidad de malformaciones, como defectos del sistema nervioso en el embrión, del sistema urinario, del cráneo y la cara, malformaciones de las extremidades, cardiovasculares y de otros órganos y sistemas, se incrementa si está tomando valproato, cuando se compara con otros fármacos antiepilépticos.

También existe un posible riesgo de retraso mental en niños nacidos de madres epilépticas en tratamiento con valproato, particularmente de sus capacidades verbales. Este retraso mental puede tener relación con las malformaciones y defectos de la cara. Sin embargo, también puede haber otros factores como un bajo cociente intelectual materno y otros factores genéticos, factores sociales, ambientales y como se ha mencionado anteriormente, la falta de control de las convulsiones maternas durante el embarazo.

Asimismo, los datos sugieren que el riesgo de malformaciones congénitas es mayor cuando se utiliza un tratamiento combinado con otros anticonvulsivantes que cuando se utiliza ácido valproico solo. Además, probablemente alguno de los defectos, especialmente los que aparecen en el sistema nervioso del embrión, se producen en mayor medida cuando se utilizan las dosis más altas de este fármaco en una sola toma a lo largo del día. Por lo tanto, si se considera esencial el tratamiento con valproato sódico en una mujer que desea quedar embarazada o durante el embarazo, y siempre que sea

posible, se evitará combinarlo con otros medicamentos antiepilépticos y se utilizará a la dosis mínima que sea eficaz. Además, su médico puede prescribirle que haga varias tomas a lo largo del día en lugar de una sola. También le puede recomendar el análisis de la cantidad de valproato en su sangre regularmente para tratar de minimizar el riesgo. Alguna de las malformaciones fetales, como los defectos del sistema nervioso del embrión, pueden ser detectadas en la primera etapa del embarazo si se utilizan las pruebas adecuadas (por ejemplo, ecografías, determinados análisis de sangre).

Pueden producirse también problemas de coagulación en recién nacidos de madres que han recibido **Exibral** durante el embarazo por falta parcial o total de alguna de las sustancias necesarias para la coagulación de la sangre. En este último caso, el problema puede ser fatal, por lo que en el recién nacido se deben efectuar pruebas de coagulación específicas.

- * Información para mujeres que pueden quedar embarazadas: Si es una mujer en edad fértil su médico le informará detenidamente de los riesgos y beneficios de valproato durante el embarazo. Antes de que se le prescriba el fármaco por primera vez o si usted es una mujer en tratamiento con **Exibral** que está planeado un embarazo, es necesario que reciba el consejo de un especialista y que se le informe sobre los diferentes riesgos de su uso en el embarazo. En aquellas mujeres que reciben tratamiento antiepiléptico, se desaconseja un embarazo no planeado. Estas mujeres deberán utilizar un método anticonceptivo eficaz y consultar a su médico antes de planear un embarazo. **Exibral** no altera la eficacia de los anticonceptivos orales. En caso de embarazo, informe a su médico tan pronto como lo sepa.
- * Información para mujeres que planean quedar embarazadas (ver también la sección de información para mujeres que pueden quedar embarazadas): Si está pensando en quedar embarazada, es esencial que hable de su tratamiento con su médico. Su médico puede decidir adaptar su tratamiento y/o recetarle suplementos diarios de folato. No debe dejar de tomar **Exibral**, a menos que su médico esté de acuerdo, ya que la epilepsia puede descontrolarse, lo que conlleva riesgos graves para usted y el feto. Se desaconseja un embarazo no planeado en aquellas mujeres que están siendo tratadas con medicamentos antiepilépticos. Con el fin de recibir una orientación adecuada, consulte a su médico antes de planear un embarazo. Esto permitirá a su médico adaptar el tratamiento y/o dosis y controlar adecuadamente su embarazo. Informe a su médico en cuanto sepa que está embarazada.
- * Información para mujeres que se han quedado embarazadas mientras están en tratamiento con **Exibral** (ver también las secciones de información para mujeres que pueden y/o planean quedar embarazadas): Si queda embarazada mientras está en tratamiento con **Exibral**, informe inmediatamente a su médico.

Lactancia

Consulte a su médico antes de tomar cualquier medicamento. El valproato sódico pasa a la leche materna. Sin embargo, las cantidades de valproato sódico que pasan a leche materna son pequeñas y, por lo tanto, el tratamiento con **Exibral** durante el período de lactancia no supone, generalmente, riesgo para el lactante y no suele ser necesario dejar la lactancia materna. No obstante, deberá consultar con su médico la conveniencia de mantener o no la lactancia materna, siempre que se tenga en cuenta el perfil de seguridad de **Exibral**, especialmente los trastornos de la sangre.

Conducción y uso de máquinas

Exibral puede producir síntomas tales como somnolencia, disminuyendo su capacidad de reacción. Estos efectos así como la propia enfermedad pueden dificultar su capacidad para conducir vehículos o manejar máquinas. Por lo tanto no conduzca, ni maneje máquinas, ni practique otras actividades que requieran especial atención, hasta que su médico valore su respuesta a este medicamento.

3. Cómo tomar Exibral Comprimidos Recubiertos

Siga exactamente las instrucciones de administración de **Exibral** indicadas por su médico. Consulte a su médico si tiene dudas.

Su médico le indicará la duración de su tratamiento con **Exibral**. No suspenda el tratamiento antes. Asegúrese de realizar los controles periódicos con su médico. Esto es muy importante, ya que la dosis que usted está tomando puede necesitar modificaciones a lo largo del tiempo.

Exibral se prescribe de forma individual y para una situación concreta. Debe seguir estrictamente el tratamiento, nunca pararlo sin consultar a su médico. Las dosis recomendadas en este prospecto son orientativas. Las dosis de **Exibral** se establecen de acuerdo con el peso corporal, su situación concreta y el criterio de su médico.

Dosis orientativas recomendadas para el tratamiento de la epilepsia

- * Adultos y niños mayores de 12 años: La dosis diaria recomendada es de 20-30 mg/kg de peso corporal.
- * Ancianos (≥ 65 años): 15-20 mg/kg de peso corporal.
- * Pacientes con insuficiencia hepática: **Exibral** no debe administrarse a pacientes con enfermedades graves del hígado.
- * Pacientes con insuficiencia renal: Es posible que su médico le haya recomendado dosis inferiores a las indicadas en este prospecto. Esto se debe a que las personas que padecen enfermedades renales pueden necesitar disminuir la dosis de **Exibral**.

Dosis orientativas recomendadas para el tratamiento de la manía

La dosis son las mismas que en el tratamiento de la epilepsia.

Dosis orientativas recomendadas para el tratamiento preventivo de la migraña

La dosis recomendada es de 250 mg dos veces al día, hasta un máximo de 1000 mg por día.

Modo de Administración: Los comprimidos de **Exibral** deben tragarse enteros, sin fraccionarlos, masticarlos ni triturarlos con ayuda de un poco de agua, preferentemente durante el curso de las comidas. Procure tomar los comprimidos todos los días a la misma hora. No consuma bebidas alcohólicas mientras esté medicado con **Exibral**.

Si toma más Exibral del que debiera

Si ha tomado más **Exibral** del que debiera, puede sufrir una sobredosis que puede ser peligrosa. Entre los síntomas por intoxicación se destacan confusión, sedación o incluso coma, debilidad muscular y falta de reflejos. Ante la eventualidad de haber tomado una dosis mayor a la que debiera de **Exibral** concurrir al hospital más cercano o comunicarse con un centro de Toxicología, en especial:

- *Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247*
- *Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna) (011) 4300-2115*
- *Hospital Nacional Profesor Dr. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777*

Si olvidó tomar Exibral

En caso de olvido de una dosis, espere a la siguiente. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Exibral

La suspensión brusca del tratamiento con **Exibral** sin indicación expresa de su médico puede ser perjudicial para usted, ya que se podrían desencadenar episodios con convulsiones con graves consecuencias.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos **Exibral** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Estos raramente son graves y, en la mayoría de los casos, son reversibles. Usted puede requerir tratamiento médico si aparece alguno de estos efectos adversos:

Los efectos adversos muy frecuentes que pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes son:

- Trastornos gastrointestinales: náuseas, dolor de abdomen, diarrea.

Los efectos adversos frecuentes que pueden afectar hasta uno de cada 10 pacientes son:

- Trastornos de la sangre: reducción del número de plaquetas (trombocitopenia).
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: aumento de peso.
- Trastornos de la piel: pérdida de cabello (transitorio y relacionado con la dosis).
- Trastornos hepato biliares: cambios en los análisis hepáticos.

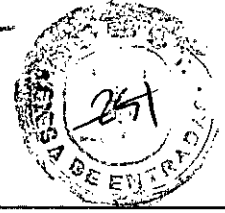
Los efectos adversos poco frecuentes que pueden afectar hasta uno de cada 100 pacientes son:

- Trastornos del sistema nervioso: incoordinación de movimientos (ataxia).
- Trastornos hepato biliares: trastornos de la función del hígado.
- Trastornos del sistema inmunológico: reacciones alérgicas.
- Trastornos del aparato reproductor: falta de menstruación (amenorrea), menstruaciones irregulares.

Los efectos adversos raros que pueden afectar hasta uno de cada 1.000 pacientes son:

- Trastornos de la sangre: disminución del número de glóbulos rojos (anemia), disminución del número de glóbulos blancos (leucopenia), escasez de todos los componentes celulares de la sangre (pancitopenia).
- Trastornos del oído: disminución de la audición.

Los efectos adversos muy raros que pueden afectar hasta uno de cada 10.000 pacientes son:



- Trastornos de la sangre: disminución del fibrinógeno o incremento del tiempo de sangría (estudios de coagulación sanguínea).
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: disminución del sodio en sangre (hiponatremia).
- Trastornos del sistema nervioso: trastorno caracterizado por temblor, dificultad en la marcha, el movimiento y la coordinación (parkinsonismo reversible), somnolencia, empeoramiento de la función mental provocando confusión y cambios en el intelecto o razonamiento (demencia reversible), temblor fino, aumento de la actividad motora o irritabilidad.
- Trastornos gastrointestinales: inflamación del páncreas (pancreatitis) que puede llegar a ser muy severa.
- Trastornos de la piel: lesiones de la piel con manchas rojas, ampollas y descamación que pueden llegar a ser graves (necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson).
- Trastornos renales y urinarios: pérdida involuntaria de orina, eliminación excesiva de ciertos compuestos a través de la orina (síndrome de Fanconi).
- Trastornos generales: hinchazón de pies, tobillos y piernas por acumulación de líquido.

5. CONSERVACIÓN DE Exibral Comprimidos Recubiertos

Los comprimidos de Exibral deben conservarse a una temperatura no mayor a 30° C. Mantener en su envase original.

No utilice Exibral después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Exibral 125 Comprimidos Recubiertos

El principio activo es **Divalproato Sódico**. Un comprimido de **Exibral 125** contiene **Divalproato Sódico 125 mg**.

Los demás componentes son Almidón de Maíz Pregelatinizado; Povidona; Povidona Reticulada; Carboximetilcelulosa Reticulada; Anhídrido Silícico Coloidal; Estearil Fumarato de Sodio; Celulosa Microcristalina; Opadry 03K19229 Clear; Acryl-EZE 93A18597 White; Polietilenglicol 6000.

Exibral 125 se presenta en forma de comprimidos recubiertos de color blanco.

Para información adicional del producto comunicarse con Laboratorios Bagó – Información de Productos-Departamento Médico: infoproducto@bago.com.ar – 011-4344-2216.

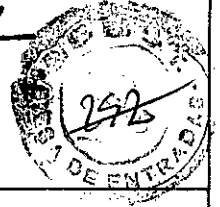
Presentaciones: Envases conteniendo 15, 20, 30, 40, 50, 60 y 90 Comprimidos Recubiertos.



ORIGINAL

A.N.M.A.T.
Refollado N° 444

7907



AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **Exibral 125** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 43.748.

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

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




Ética al servicio de la salud


LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA E. ECHEVERRÍA
FARMACEUTICA
Ma 11.742


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
COORDINADORA TÉCNICA
FARMACEUTICA
Ma 11.832



ORIGINAL

A.N.M.A.T.
Refollado N° 445



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Exibral 250 **Divalproato Sódico 250 mg** **Comprimidos recubiertos**

Industria Argentina

EXPENDIO BAJO RECETA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque presenten los mismos síntomas de enfermedad que usted, ya que puede perjudicarlas.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

- 1. Qué es Exibral comprimidos recubiertos y para qué se utiliza.**
- 2. Antes de tomar Exibral comprimidos recubiertos.**
- 3. Cómo tomar Exibral comprimidos recubiertos.**
- 4. Posibles efectos adversos.**
- 5. Conservación de Exibral comprimidos recubiertos.**
- 6. Información adicional**

1. Qué es Exibral comprimidos recubiertos y para qué se utiliza

Exibral es un medicamento para el tratamiento de la epilepsia y la manía y para prevenir la migraña.

Exibral se utiliza en el tratamiento de:

- Diferentes tipos de epilepsia de adultos y niños mayores de 12 años.
- Manía, es un trastorno por el que puede sentirse muy excitado, eufórico, agitado, entusiasta o hiperactivo. La manía aparece en una enfermedad denominada "trastorno bipolar". **Exibral** puede tomarse cuando no se pueda utilizar el litio.
- La migraña o jaqueca es una enfermedad crónica, de causa no conocida que se manifiesta por crisis o ataques repetitivos de dolores de cabeza, que suelen ser en forma de latidos o pulsaciones, con una duración de 4 a 72 horas, puede estar asociada a náuseas, molestia a la luz y al ruido, que empeora con la actividad física y que afecta, por lo común, a la mitad del cráneo.

2. Qué necesita saber antes de tomar Exibral Comprimidos Recubiertos

No tome Exibral

- Si es alérgico (hipersensible) al principio activo o a cualquiera de los demás componentes de **Exibral**.
- Si padece actualmente o si ha padecido previamente cualquier enfermedad del hígado o páncreas.
- Si alguno de sus parientes próximos tiene antecedentes de enfermedad del hígado (hepatitis) grave, principalmente debida a medicamentos.
- Si padece cualquier trastorno metabólico, particularmente trastornos hereditarios de déficit de enzimas, como alteraciones del ciclo de la urea, ya que hay mayor riesgo de que se incremente el nivel de amonio en sangre.

Si cree que puede tener alguno de estos problemas o si tiene alguna duda, consulte a su médico antes de tomar **Exibral**.

Advertencias y precauciones

- Su médico debe revisar sus pruebas de función hepática antes de que usted inicie el tratamiento y periódicamente durante los 6 primeros meses, especialmente en pacientes de riesgo.
- Si usted o su hijo, desarrolla repentinamente una enfermedad, especialmente si ésta aparece en los primeros meses de tratamiento y, en particular, si ésta incluye vómitos repetidos, fatiga extrema, dolor de abdomen, somnolencia, debilidad, pérdida de apetito, dolor en la parte superior del abdomen, náuseas, ictericia (coloración amarilla de la piel u ojos), hinchazón de las piernas o empeoramiento de la epilepsia o sensación de malestar generalizado, deberá consultar a su médico inmediatamente. En un número muy pequeño de pacientes **Exibral** puede afectar al hígado o al páncreas.
- La decisión de tomar **Exibral** en mujeres en edad fértil, sólo debe tomarse con suficiente información, después de una exhaustiva entrevista de la paciente con su médico tratando todos los aspectos relevantes del embarazo y una evaluación de los mismos, y siempre que los beneficios superen el riesgo de malformaciones en el feto (ver Embarazo y lactancia).
- Un número reducido de personas que estuvieron en tratamiento con antiepilépticos como ácido valproico han tenido pensamientos de autolesión o suicidio. Si en cualquier momento tiene estos pensamientos, consulte inmediatamente a su médico.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta médica, homeopáticos, plantas medicinales u otros productos relacionados con la salud ya que puede ser necesario interrumpir el tratamiento o ajustar la dosis de alguno de ellos.

Algunos medicamentos pueden alterar el efecto de **Exibral** o viceversa. Entre estos medicamentos se incluyen:

- Neurolépticos (fármacos utilizados para tratar trastornos psicológicos).
- Medicamentos utilizados para tratar la depresión.
- Benzodiazepinas (fármacos utilizados para dormir o para tratar la ansiedad).

- Otros medicamentos utilizados para el tratamiento de la epilepsia, incluyendo fenobarbital, fenitoína, primidona, lamotrigina, carbamazepina, etosuximida, felbamato.
- Zidovudina (fármaco utilizado para tratar infecciones por HIV y SIDA).
- Mefloquina (fármaco utilizado para tratar o prevenir la malaria).
- Ácido Acetilsalicílico (aspirina).
- Anticoagulantes (fármacos utilizados para prevenir la formación de coágulos de sangre).
- Cimetidina (fármaco utilizado para tratar las úlceras de estómago).
- Eritromicina y rifampicina (antibióticos).
- Nimodipina (fármaco utilizado en el tratamiento de la hipertensión, angina de pecho y trastornos de los vasos sanguíneos).
- Carbapenemes (antibióticos usados para el tratamiento de infecciones bacterianas).

La actividad de éstos y otros medicamentos puede quedar afectada por **Exibral**, o bien pueden afectar directamente la actividad de **Exibral**. Es posible que necesite diferentes dosis de alguno de los medicamentos o bien puede necesitar tomar medicamentos distintos. Su médico le aconsejará.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

No debe tomar este medicamento si está embarazada o es una mujer en edad fértil, a menos que su médico se lo indique explícitamente. Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento.

Durante el embarazo, las convulsiones y la posible falta de suministro de oxígeno al cerebro en madres epilépticas puede ser mortal para la madre y el feto.

Se sabe que las mujeres epilépticas presentan un riesgo algo mayor de tener niños con alguna malformación. La probabilidad de malformaciones, como defectos del sistema nervioso en el embrión, del sistema urinario, del cráneo y la cara, malformaciones de las extremidades, cardiovasculares y de otros órganos y sistemas, se incrementa si está tomando valproato, cuando se compara con otros fármacos antiepilépticos.

También existe un posible riesgo de retraso mental en niños nacidos de madres epilépticas en tratamiento con valproato, particularmente de sus capacidades verbales. Este retraso mental puede tener relación con las malformaciones y defectos de la cara. Sin embargo, también puede haber otros factores como un bajo cociente intelectual materno y otros factores genéticos, factores sociales, ambientales y como se ha mencionado anteriormente, la falta de control de las convulsiones maternas durante el embarazo.

Asimismo, los datos sugieren que el riesgo de malformaciones congénitas es mayor cuando se utiliza un tratamiento combinado con otros anticonvulsivantes que cuando se utiliza ácido valproico solo. Además, probablemente alguno de los defectos, especialmente los que aparecen en el sistema nervioso del embrión, se producen en mayor medida cuando se utilizan las dosis más altas de este fármaco en una sola toma a lo largo del día. Por lo tanto, si se considera esencial el tratamiento con valproato sódico en una mujer que desea quedar embarazada o durante el embarazo, y siempre que sea

posible, se evitará combinarlo con otros medicamentos antiepilépticos y se utilizará a la dosis mínima que sea eficaz. Además, su médico puede prescribirle que haga varias tomas a lo largo del día en lugar de una sola. También le puede recomendar el análisis de la cantidad de valproato en su sangre regularmente para tratar de minimizar el riesgo. Algunas de las malformaciones fetales, como los defectos del sistema nervioso del embrión, pueden ser detectadas en la primera etapa del embarazo si se utilizan las pruebas adecuadas (por ejemplo, ecografías, determinados análisis de sangre).

Pueden producirse también problemas de coagulación en recién nacidos de madres que han recibido **Exibral** durante el embarazo por falta parcial o total de alguna de las sustancias necesarias para la coagulación de la sangre. En este último caso, el problema puede ser fatal, por lo que en el recién nacido se deben efectuar pruebas de coagulación específicas.

- * Información para mujeres que pueden quedar embarazadas: Si es una mujer en edad fértil su médico le informará detenidamente de los riesgos y beneficios de valproato durante el embarazo. Antes de que se le prescriba el fármaco por primera vez o si usted es una mujer en tratamiento con **Exibral** que está planeado un embarazo, es necesario que reciba el consejo de un especialista y que se le informe sobre los diferentes riesgos de su uso en el embarazo. En aquellas mujeres que reciben tratamiento antiepiléptico, se desaconseja un embarazo no planeado. Estas mujeres deberán utilizar un método anticonceptivo eficaz y consultar a su médico antes de planear un embarazo. **Exibral** no altera la eficacia de los anticonceptivos orales. En caso de embarazo, informe a su médico tan pronto como lo sepa.
- * Información para mujeres que planean quedar embarazadas (ver también la sección de información para mujeres que pueden quedar embarazadas): Si está pensando en quedar embarazada, es esencial que hable de su tratamiento con su médico. Su médico puede decidir adaptar su tratamiento y/o recetarle suplementos diarios de folato. No debe dejar de tomar **Exibral**, a menos que su médico esté de acuerdo, ya que la epilepsia puede descontrolarse, lo que conlleva riesgos graves para usted y el feto. Se desaconseja un embarazo no planeado en aquellas mujeres que están siendo tratadas con medicamentos antiepilépticos. Con el fin de recibir una orientación adecuada, consulte a su médico antes de planear un embarazo. Esto permitirá a su médico adaptar el tratamiento y/o dosis y controlar adecuadamente su embarazo. Informe a su médico en cuanto sepa que está embarazada.
- * Información para mujeres que se han quedado embarazadas mientras están en tratamiento con **Exibral** (ver también las secciones de información para mujeres que pueden y/o planean quedar embarazadas): Si queda embarazada mientras está en tratamiento con **Exibral**, informe inmediatamente a su médico.

Lactancia

Consulte a su médico antes de tomar cualquier medicamento. El valproato sódico pasa a la leche materna. Sin embargo, las cantidades de valproato sódico que pasan a leche materna son pequeñas y, por lo tanto, el tratamiento con **Exibral** durante el período de lactancia no supone, generalmente, riesgo para el lactante y no suele ser necesario dejar la lactancia materna. No obstante, deberá consultar con su médico la conveniencia de mantener o no la lactancia materna, siempre que se tenga en cuenta el perfil de seguridad de **Exibral**, especialmente los trastornos de la sangre.



ORIGINAL

A.N.M.A.T.
Refollado N° 449

7907



Conducción y uso de máquinas

Exibral puede producir síntomas tales como somnolencia, disminuyendo su capacidad de reacción. Estos efectos así como la propia enfermedad pueden dificultar su capacidad para conducir vehículos o manejar máquinas. Por lo tanto no conduzca, ni maneje máquinas, ni practique otras actividades que requieran especial atención, hasta que su médico valore su respuesta a este medicamento.

3. Cómo tomar Exibral Comprimidos Recubiertos

Siga exactamente las instrucciones de administración de **Exibral** indicadas por su médico. Consulte a su médico si tiene dudas.

Su médico le indicará la duración de su tratamiento con **Exibral**. No suspenda el tratamiento antes. Asegúrese de realizar los controles periódicos con su médico. Esto es muy importante, ya que la dosis que usted está tomando puede necesitar modificaciones a lo largo del tiempo.

Exibral se prescribe de forma individual y para una situación concreta. Debe seguir estrictamente el tratamiento, nunca pararlo sin consultar a su médico. Las dosis recomendadas en este prospecto son orientativas. Las dosis de **Exibral** se establecen de acuerdo con el peso corporal, su situación concreta y el criterio de su médico.

Dosis orientativas recomendadas para el tratamiento de la epilepsia

- * Adultos y niños mayores de 12 años: La dosis diaria recomendada es de 20-30 mg/kg de peso corporal.
- * Ancianos (≥ 65 años): 15-20 mg/kg de peso corporal.
- * Pacientes con insuficiencia hepática: **Exibral** no debe administrarse a pacientes con enfermedades graves del hígado.
- * Pacientes con insuficiencia renal: Es posible que su médico le haya recomendado dosis inferiores a las indicadas en este prospecto. Esto se debe a que las personas que padecen enfermedades renales pueden necesitar disminuir la dosis de **Exibral**.

Dosis orientativas recomendadas para el tratamiento de la manía

La dosis son las mismas que en el tratamiento de la epilepsia.

Dosis orientativas recomendadas para el tratamiento preventivo de la migraña

La dosis recomendada es de 250 mg dos veces al día, hasta un máximo de 1000 mg por día.

Modo de Administración: Los comprimidos de **Exibral** deben tragarse enteros, sin fraccionarlos, masticarlos ni triturarlos con ayuda de un poco de agua, preferentemente durante el curso de las comidas. Procure tomar los comprimidos todos los días a la misma hora. No consuma bebidas alcohólicas mientras esté medicado con **Exibral**.

Si toma más Exibral del que debiera

Si ha tomado más **Exibral** del que debiera, puede sufrir una sobredosis que puede ser peligrosa. Entre los síntomas por intoxicación se destacan confusión, sedación o incluso coma, debilidad muscular y falta de reflejos. Ante la eventualidad de haber tomado una dosis mayor a la que debiera de **Exibral** concurrir al hospital más cercano o comunicarse con un centro de Toxicología, en especial:

- *Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247*
- *Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna) (011) 4300-2115*
- *Hospital Nacional Profesor Dr. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777*

Si olvidó tomar Exibral

En caso de olvido de una dosis, espere a la siguiente. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Exibral

La suspensión brusca del tratamiento con **Exibral** sin indicación expresa de su médico puede ser perjudicial para usted, ya que se podrían desencadenar episodios con convulsiones con graves consecuencias.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos **Exibral** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Estos raramente son graves y, en la mayoría de los casos, son reversibles. Usted puede requerir tratamiento médico si aparece alguno de estos efectos adversos:

Los efectos adversos muy frecuentes que pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes son:

- Trastornos gastrointestinales: náuseas, dolor de abdomen, diarrea.

Los efectos adversos frecuentes que pueden afectar hasta uno de cada 10 pacientes son:

- Trastornos de la sangre: reducción del número de plaquetas (trombocitopenia).
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: aumento de peso.
- Trastornos de la piel: pérdida de cabello (transitorio y relacionado con la dosis).
- Trastornos hepatobiliares: cambios en los análisis hepáticos.

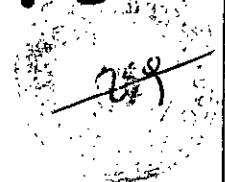
Los efectos adversos poco frecuentes que pueden afectar hasta uno de cada 100 pacientes son:

- Trastornos del sistema nervioso: incoordinación de movimientos (ataxia).
- Trastornos hepatobiliares: trastornos de la función del hígado.
- Trastornos del sistema inmunológico: reacciones alérgicas.
- Trastornos del aparato reproductor: falta de menstruación (amenorrea), menstruaciones irregulares.

Los efectos adversos raros que pueden afectar hasta uno de cada 1.000 pacientes son:

- Trastornos de la sangre: disminución del número de glóbulos rojos (anemia), disminución del número de glóbulos blancos (leucopenia), escasez de todos los componentes celulares de la sangre (pancitopenia).
- Trastornos del oído: disminución de la audición.

Los efectos adversos muy raros que pueden afectar hasta uno de cada 10.000 pacientes son:



- Trastornos de la sangre: disminución del fibrinógeno o incremento del tiempo de sangría (estudios de coagulación sanguínea).
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: disminución del sodio en sangre (hiponatremia).
- Trastornos del sistema nervioso: trastorno caracterizado por temblor, dificultad en la marcha, el movimiento y la coordinación (parkinsonismo reversible), somnolencia, empeoramiento de la función mental provocando confusión y cambios en el intelecto o razonamiento (demencia reversible), temblor fino, aumento de la actividad motora o irritabilidad.
- Trastornos gastrointestinales: inflamación del páncreas (pancreatitis) que puede llegar a ser muy severa.
- Trastornos de la piel: lesiones de la piel con manchas rojas, ampollas y descamación que pueden llegar a ser graves (necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson).
- Trastornos renales y urinarios: pérdida involuntaria de orina, eliminación excesiva de ciertos compuestos a través de la orina (síndrome de Fanconi).
- Trastornos generales: hinchazón de pies, tobillos y piernas por acumulación de líquido.

5. CONSERVACIÓN DE Exibral Comprimidos Recubiertos

Los comprimidos de Exibral deben conservarse a una temperatura no mayor a 30° C. Mantener en su envase original.

No utilice Exibral después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Exibral 250 Comprimidos Recubiertos

El principio activo es **Divalproato Sódico**. Un comprimido de **Exibral 250** contiene **Divalproato Sódico 250 mg**.

Los demás componentes son Almidón de Maíz Pregelatinizado; Povidona; Povidona Reticulada; Carboximetilcelulosa Reticulada; Anhídrido Silícico Coloidal; Estearil Fumarato de Sodio; Celulosa Microcristalina; Opadry 03K19229 Clear; Acryl-EZE 93A18597 White; Polietilenglicol 6000.

Exibral 250 se presenta en forma de comprimidos recubiertos de color blanco.

Para información adicional del producto comunicarse con Laboratorios Bagó – Información de Productos-Departamento Médico: infoproducto@bago.com.ar – 011-4344-2216.

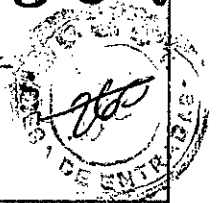
Presentaciones: Envases conteniendo 15, 20, 30, 40, 50, 60 y 90 Comprimidos Recubiertos.



ORIGINAL

A.N.M.A.T.
Refollado N° 452

7907



AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **Exibral 250** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 43.748.

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

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



Ética al servicio de la salud


LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAUL ECHEVERRÍA
FARMACEUTICA
Ma 11.742


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
MEDINA M HRYCIUK
DIRECTORA TECNICA
FARMACEUTICA
Ma 11.832



ORIGINAL

A.N.M.A.T.
Refollado N° 453



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Exibral 500 Divalproato Sódico 500 mg Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

EXPENDIO BAJO RECETA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque presenten los mismos síntomas de enfermedad que usted, ya que puede perjudicarlas.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Exibral comprimidos recubiertos y para qué se utiliza.
2. Antes de tomar Exibral comprimidos recubiertos.
3. Cómo tomar Exibral comprimidos recubiertos.
4. Posibles efectos adversos.
5. Conservación de Exibral comprimidos recubiertos.
6. Información adicional

1. Qué es Exibral comprimidos recubiertos y para qué se utiliza

Exibral es un medicamento para el tratamiento de la epilepsia y la manía y para prevenir la migraña.

Exibral se utiliza en el tratamiento de:

- Diferentes tipos de epilepsia de adultos y niños mayores de 12 años.
- Manía, es un trastorno por el que puede sentirse muy excitado, eufórico, agitado, entusiasta o hiperactivo. La manía aparece en una enfermedad denominada "trastorno bipolar". **Exibral** puede tomarse cuando no se pueda utilizar el litio.
- La migraña o jaqueca es una enfermedad crónica, de causa no conocida que se manifiesta por crisis o ataques repetitivos de dolores de cabeza, que suelen ser en forma de latidos o pulsaciones, con una duración de 4 a 72 horas, puede estar asociada a náuseas, molestia a la luz y al ruido, que empeora con la actividad física y que afecta, por lo común, a la mitad del cráneo.

2. Qué necesita saber antes de tomar Exibral Comprimidos Recubiertos

No tome Exibral

LABORATORIO BAGÓ S.A.
PAULA E. ECHEVERRÍA
FARMACEUTICA
M.D. 11.742

LABORATORIO BAGÓ S.A. 1
BAGÓ
C.O.-D.I. 1070 M.D. 11.032
FARMACEUTICA
M.D. 11.032

- Si es alérgico (hipersensible) al principio activo o a cualquiera de los demás componentes de **Exibral**.
- Si padece actualmente o si ha padecido previamente cualquier enfermedad del hígado o páncreas.
- Si alguno de sus parientes próximos tiene antecedentes de enfermedad del hígado (hepatitis) grave, principalmente debida a medicamentos.
- Si padece cualquier trastorno metabólico, particularmente trastornos hereditarios de déficit de enzimas, como alteraciones del ciclo de la urea, ya que hay mayor riesgo de que se incremente el nivel de amonio en sangre.

Si cree que puede tener alguno de estos problemas o si tiene alguna duda, consulte a su médico antes de tomar **Exibral**.

Advertencias y precauciones

- Su médico debe revisar sus pruebas de función hepática antes de que usted inicie el tratamiento y periódicamente durante los 6 primeros meses, especialmente en pacientes de riesgo.
- Si usted o su hijo, desarrolla repentinamente una enfermedad, especialmente si ésta aparece en los primeros meses de tratamiento y, en particular, si ésta incluye vómitos repetidos, fatiga extrema, dolor de abdomen, somnolencia, debilidad, pérdida de apetito, dolor en la parte superior del abdomen, náuseas, ictericia (coloración amarilla de la piel u ojos), hinchazón de las piernas o empeoramiento de la epilepsia o sensación de malestar generalizado, deberá consultar a su médico inmediatamente. En un número muy pequeño de pacientes **Exibral** puede afectar al hígado o al páncreas.
- La decisión de tomar **Exibral** en mujeres en edad fértil, sólo debe tomarse con suficiente información, después de una exhaustiva entrevista de la paciente con su médico tratando todos los aspectos relevantes del embarazo y una evaluación de los mismos, y siempre que los beneficios superen el riesgo de malformaciones en el feto (ver Embarazo y lactancia).
- Un número reducido de personas que estuvieron en tratamiento con antiepilépticos como ácido valproico han tenido pensamientos de autolesión o suicidio. Si en cualquier momento tiene estos pensamientos, consulte inmediatamente a su médico.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta médica, homeopáticos, plantas medicinales u otros productos relacionados con la salud ya que puede ser necesario interrumpir el tratamiento o ajustar la dosis de alguno de ellos.

Algunos medicamentos pueden alterar el efecto de **Exibral** o viceversa. Entre estos medicamentos se incluyen:

- Neurolépticos (fármacos utilizados para tratar trastornos psicológicos).
- Medicamentos utilizados para tratar la depresión.
- Benzodiazepinas (fármacos utilizados para dormir o para tratar la ansiedad).

- Otros medicamentos utilizados para el tratamiento de la epilepsia, incluyendo fenobarbital, fenitoína, primidona, lamotrigina, carbamazepina, etosuximida, felbamato.
- Zidovudina (fármaco utilizado para tratar infecciones por HIV y SIDA).
- Mefloquina (fármaco utilizado para tratar o prevenir la malaria).
- Ácido Acetilsalicílico (aspirina).
- Anticoagulantes (fármacos utilizados para prevenir la formación de coágulos de sangre).
- Cimetidina (fármaco utilizado para tratar las úlceras de estómago).
- Eritromicina y rifampicina (antibióticos).
- Nimodipina (fármaco utilizado en el tratamiento de la hipertensión, angina de pecho y trastornos de los vasos sanguíneos).
- Carbapenemes (antibióticos usados para el tratamiento de infecciones bacterianas).

La actividad de éstos y otros medicamentos puede quedar afectada por **Exibral**, o bien pueden afectar directamente la actividad de **Exibral**. Es posible que necesite diferentes dosis de alguno de los medicamentos o bien puede necesitar tomar medicamentos distintos. Su médico le aconsejará.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

No debe tomar este medicamento si está embarazada o es una mujer en edad fértil, a menos que su médico se lo indique explícitamente. Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento.

Durante el embarazo, las convulsiones y la posible falta de suministro de oxígeno al cerebro en madres epilépticas puede ser mortal para la madre y el feto.

Se sabe que las mujeres epilépticas presentan un riesgo algo mayor de tener niños con alguna malformación. La probabilidad de malformaciones, como defectos del sistema nervioso en el embrión, del sistema urinario, del cráneo y la cara, malformaciones de las extremidades, cardiovasculares y de otros órganos y sistemas, se incrementa si está tomando valproato, cuando se compara con otros fármacos antiepilépticos.

También existe un posible riesgo de retraso mental en niños nacidos de madres epilépticas en tratamiento con valproato, particularmente de sus capacidades verbales. Este retraso mental puede tener relación con las malformaciones y defectos de la cara. Sin embargo, también puede haber otros factores como un bajo cociente intelectual materno y otros factores genéticos, factores sociales, ambientales y como se ha mencionado anteriormente, la falta de control de las convulsiones maternas durante el embarazo.

Asimismo, los datos sugieren que el riesgo de malformaciones congénitas es mayor cuando se utiliza un tratamiento combinado con otros anticonvulsivantes que cuando se utiliza ácido valproico solo. Además, probablemente alguno de los defectos, especialmente los que aparecen en el sistema nervioso del embrión, se producen en mayor medida cuando se utilizan las dosis más altas de este fármaco en una sola toma a lo largo del día. Por lo tanto, si se considera esencial el tratamiento con valproato sódico en una mujer que desea quedar embarazada o durante el embarazo, y siempre que sea

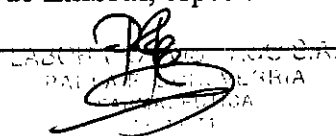
posible, se evitará combinarlo con otros medicamentos antiepilépticos y se utilizará a la dosis mínima que sea eficaz. Además, su médico puede prescribirle que haga varias tomas a lo largo del día en lugar de una sola. También le puede recomendar el análisis de la cantidad de valproato en su sangre regularmente para tratar de minimizar el riesgo. Alguna de las malformaciones fetales, como los defectos del sistema nervioso del embrión, pueden ser detectadas en la primera etapa del embarazo si se utilizan las pruebas adecuadas (por ejemplo, ecografías, determinados análisis de sangre).

Pueden producirse también problemas de coagulación en recién nacidos de madres que han recibido **Exibral** durante el embarazo por falta parcial o total de alguna de las sustancias necesarias para la coagulación de la sangre. En este último caso, el problema puede ser fatal, por lo que en el recién nacido se deben efectuar pruebas de coagulación específicas.

- * Información para mujeres que pueden quedar embarazadas: Si es una mujer en edad fértil su médico le informará detenidamente de los riesgos y beneficios de valproato durante el embarazo. Antes de que se le prescriba el fármaco por primera vez o si usted es una mujer en tratamiento con **Exibral** que está planeado un embarazo, es necesario que reciba el consejo de un especialista y que se le informe sobre los diferentes riesgos de su uso en el embarazo. En aquellas mujeres que reciben tratamiento antiepiléptico, se desaconseja un embarazo no planeado. Estas mujeres deberán utilizar un método anticonceptivo eficaz y consultar a su médico antes de planear un embarazo. **Exibral** no altera la eficacia de los anticonceptivos orales. En caso de embarazo, informe a su médico tan pronto como lo sepa.
- * Información para mujeres que planean quedar embarazadas (ver también la sección de información para mujeres que pueden quedar embarazadas): Si está pensando en quedar embarazada, es esencial que hable de su tratamiento con su médico. Su médico puede decidir adaptar su tratamiento y/o recetarle suplementos diarios de folato. No debe dejar de tomar **Exibral**, a menos que su médico esté de acuerdo, ya que la epilepsia puede descontrolarse, lo que conlleva riesgos graves para usted y el feto. Se desaconseja un embarazo no planeado en aquellas mujeres que están siendo tratadas con medicamentos antiepilépticos. Con el fin de recibir una orientación adecuada, consulte a su médico antes de planear un embarazo. Esto permitirá a su médico adaptar el tratamiento y/o dosis y controlar adecuadamente su embarazo. Informe a su médico en cuanto sepa que está embarazada.
- * Información para mujeres que se han quedado embarazadas mientras están en tratamiento con **Exibral** (ver también las secciones de información para mujeres que pueden y/o planean quedar embarazadas): Si queda embarazada mientras está en tratamiento con **Exibral**, informe inmediatamente a su médico.

Lactancia

Consulte a su médico antes de tomar cualquier medicamento. El valproato sódico pasa a la leche materna. Sin embargo, las cantidades de valproato sódico que pasan a leche materna son pequeñas y, por lo tanto, el tratamiento con **Exibral** durante el período de lactancia no supone, generalmente, riesgo para el lactante y no suele ser necesario dejar la lactancia materna. No obstante, deberá consultar con su médico la conveniencia de mantener o no la lactancia materna, siempre que se tenga en cuenta el perfil de seguridad de **Exibral**, especialmente los trastornos de la sangre.


LABORATORIO BAGÓ S.A.
PASEO DE LA LIBERTAD 100
08002 BARCELONA



ORIGINAL

A.N.M.A.T.
Refollado N° 457



7907

Conducción y uso de máquinas

Exibral puede producir síntomas tales como somnolencia, disminuyendo su capacidad de reacción. Estos efectos así como la propia enfermedad pueden dificultar su capacidad para conducir vehículos o manejar máquinas. Por lo tanto no conduzca, ni maneje máquinas, ni practique otras actividades que requieran especial atención, hasta que su médico valore su respuesta a este medicamento.

3. Cómo tomar Exibral Comprimidos Recubiertos

Siga exactamente las instrucciones de administración de **Exibral** indicadas por su médico. Consulte a su médico si tiene dudas.

Su médico le indicará la duración de su tratamiento con **Exibral**. No suspenda el tratamiento antes. Asegúrese de realizar los controles periódicos con su médico. Esto es muy importante, ya que la dosis que usted está tomando puede necesitar modificaciones a lo largo del tiempo.

Exibral se prescribe de forma individual y para una situación concreta. Debe seguir estrictamente el tratamiento, nunca pararlo sin consultar a su médico. Las dosis recomendadas en este prospecto son orientativas. Las dosis de **Exibral** se establecen de acuerdo con el peso corporal, su situación concreta y el criterio de su médico.

Dosis orientativas recomendadas para el tratamiento de la epilepsia

- * Adultos y niños mayores de 12 años: La dosis diaria recomendada es de 20-30 mg/kg de peso corporal.
- * Ancianos (≥ 65 años): 15-20 mg/kg de peso corporal.
- * Pacientes con insuficiencia hepática: **Exibral** no debe administrarse a pacientes con enfermedades graves del hígado.
- * Pacientes con insuficiencia renal: Es posible que su médico le haya recomendado dosis inferiores a las indicadas en este prospecto. Esto se debe a que las personas que padecen enfermedades renales pueden necesitar disminuir la dosis de **Exibral**.

Dosis orientativas recomendadas para el tratamiento de la manía

La dosis son las mismas que en el tratamiento de la epilepsia.

Dosis orientativas recomendadas para el tratamiento preventivo de la migraña

La dosis recomendada es de 250 mg dos veces al día, hasta un máximo de 1000 mg por día.

Modo de Administración: Los comprimidos de **Exibral** deben tragarse enteros, sin fraccionarlos, masticarlos ni triturarlos con ayuda de un poco de agua, preferentemente durante el curso de las comidas. Procure tomar los comprimidos todos los días a la misma hora. No consuma bebidas alcohólicas mientras esté medicado con **Exibral**.

Si toma más Exibral del que debiera

Si ha tomado más **Exibral** del que debiera, puede sufrir una sobredosis que puede ser peligrosa. Entre los síntomas por intoxicación se destacan confusión, sedación o incluso coma, debilidad muscular y falta de reflejos. Ante la eventualidad de haber tomado una dosis mayor a la que debiera de **Exibral** concurrir al hospital más cercano o comunicarse con un centro de Toxicología, en especial:

- **Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247**
- **Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna) (011) 4300-2115**
- **Hospital Nacional Profesor Dr. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777**

Si olvidó tomar Exibral

En caso de olvido de una dosis, espere a la siguiente. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Exibral

La suspensión brusca del tratamiento con **Exibral** sin indicación expresa de su médico puede ser perjudicial para usted, ya que se podrían desencadenar episodios con convulsiones con graves consecuencias.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos **Exibral** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Estos raramente son graves y, en la mayoría de los casos, son reversibles. Usted puede requerir tratamiento médico si aparece alguno de estos efectos adversos:

Los efectos adversos muy frecuentes que pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes son:

- Trastornos gastrointestinales: náuseas, dolor de abdomen, diarrea.

Los efectos adversos frecuentes que pueden afectar hasta uno de cada 10 pacientes son:

- Trastornos de la sangre: reducción del número de plaquetas (trombocitopenia).
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: aumento de peso.
- Trastornos de la piel: pérdida de cabello (transitorio y relacionado con la dosis).
- Trastornos hepato biliares: cambios en los análisis hepáticos.

Los efectos adversos poco frecuentes que pueden afectar hasta uno de cada 100 pacientes son:

- Trastornos del sistema nervioso: incoordinación de movimientos (ataxia).
- Trastornos hepato biliares: trastornos de la función del hígado.
- Trastornos del sistema inmunológico: reacciones alérgicas.
- Trastornos del aparato reproductor: falta de menstruación (amenorrea), menstruaciones irregulares.

Los efectos adversos raros que pueden afectar hasta uno de cada 1.000 pacientes son:

- Trastornos de la sangre: disminución del número de glóbulos rojos (anemia), disminución del número de glóbulos blancos (leucopenia), escasez de todos los componentes celulares de la sangre (pancitopenia).
- Trastornos del oído: disminución de la audición.

Los efectos adversos muy raros que pueden afectar hasta uno de cada 10.000 pacientes son:



Bagó



- Trastornos de la sangre: disminución del fibrinógeno o incremento del tiempo de sangría (estudios de coagulación sanguínea).
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: disminución del sodio en sangre (hiponatremia).
- Trastornos del sistema nervioso: trastorno caracterizado por temblor, dificultad en la marcha, el movimiento y la coordinación (parkinsonismo reversible), somnolencia, empeoramiento de la función mental provocando confusión y cambios en el intelecto o razonamiento (demencia reversible), temblor fino, aumento de la actividad motora o irritabilidad.
- Trastornos gastrointestinales: inflamación del páncreas (pancreatitis) que puede llegar a ser muy severa.
- Trastornos de la piel: lesiones de la piel con manchas rojas, ampollas y descamación que pueden llegar a ser graves (necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson).
- Trastornos renales y urinarios: pérdida involuntaria de orina, eliminación excesiva de ciertos compuestos a través de la orina (síndrome de Fanconi).
- Trastornos generales: hinchazón de pies, tobillos y piernas por acumulación de líquido.

5. CONSERVACIÓN DE Exibral Comprimidos Recubiertos

Los comprimidos de Exibral deben conservarse a una temperatura no mayor a 30° C. Mantener en su envase original.

No utilice Exibral después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Exibral 500 Comprimidos Recubiertos

El principio activo es **Divalproato Sódico**. Un comprimido de **Exibral 500** contiene **Divalproato Sódico 500 mg**.

Los demás componentes son Almidón de Maíz Pregelatinizado; Povidona; Povidona Reticulada; Carboximetilcelulosa Reticulada; Anhídrido Silícico Coloidal; Estearil Fumarato de Sodio; Celulosa Microcristalina; Opadry 03K19229 Clear; Acryl-EZE 93A18597 White; Polietilenglicol 6000.

Exibral 500 se presenta en forma de comprimidos recubiertos de color blanco.

Para información adicional del producto comunicarse con Laboratorios Bagó – Información de Productos-Departamento Médico: infoproducto@bago.com.ar – 011-4344-2216.

Presentaciones: Envases conteniendo 15, 20, 30, 40, 50, 60 y 90 Comprimidos Recubiertos.

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA E. HEVERRÍA
FARMACÉUTICA

Má 11 742

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA E. HEVERRÍA
FARMACÉUTICA
Má 11 742



ORIGINAL A.N.M.A.T.
Refollado N° 460

7907



AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **Exibral 500** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 43.748.

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

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



Ética al servicio de la salud

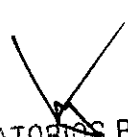
LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA ECHEVERRÍA
FARMACEUTICA
MJ 11.742


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
COORDINADORA TÉCNICA
FARMACEUTICA

Ma 11.832