República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-9590-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 27 de Noviembre de 2019

Referencia: EX-2019-69353817-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-69353817-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma IVAX ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VALNAR / DIVALPROATO DE SODIO Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS ENTERICOS, DIVALPROATO DE SODIO 250 mg – 500 mg; aprobada por Certificado Nº 42.530.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

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

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

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma IVAX ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada VALNAR / DIVALPROATO DE SODIO Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS ENTERICOS, DIVALPROATO DE SODIO 250 mg – 500 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-94214429-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-94215789-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 42.530, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EX-2019-69353817-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.11.27 09:10:50 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.27 09:10:55 -03:00

teva

ORIGINAL

PROYECTO DE PROSPECTO

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

VALNAR
DIVALPROATO DE SODIO
Comprimidos recubiertos entéricos

FORMULA
VALNAR 250 mg
Cada comprimido recubierto entérico contiene:
Divalproato de Sodio (equivalente a 250 mg ácido valpróico) 269,1 mg

Almidón glicolato sódico	40,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	33,000 mg
Polivinilpirrolidona	31,000 mg
Hidroxipropil celulosa ftalato	3,000 mg
Etilcelulosa	12,500 mg
Oxido de titanio	0,200 mg
Laca rojo Punzó 4R	0,350 mg
Hidróxido de sodio	0,130 mg
Laca Inidigotina E132	1,800 mg
Talco medicinal	5,200 mg
Trietilcitrato	488,000 µl
Alcohol etílico 96°*	158,000 µl
Agua purificada*	

*Se evaporan durante el proceso.

VALNAR 500 mg
Cada comprimido recubierto entérico contiene:
Divalproato de Sodio (equivalente a 500 mg ácido valpróico) 538,2 mg

Almidón glicolato sódico	142.800 mg
Polivinilpirrolidona	66.000 mg
Dióxido de silicio coloidal	80.000 mg
Opadry II 85 F19250 Clear	16.540 mg
Opadry Enteric White 94058837	84.104 mg
Laca alumínica rojo punzó 4R al 30%	0.190 mg
Laca de indigotina al 30%	0.072 mg

ACCION TERAPÉUTICA
FARMACOLOGÍA CLÍNICA: Farmacodinamia: el Divalproato de Sodio se disocia a ion Valproato en el tracto gastrointestinal. Aún no se ha establecido el mecanismo por el cual el Valproato ejerce su acción terapéutica. Se ha sugerido que su actividad antiepiléptica se debe a concentraciones cerebrales aumentadas de ácido gamma-aminobutrírico (GABA).

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

Farmacocinética: Absorción / Biodisponibilidad: debido a la cubierta entérica del comprimido de Divalproato de Sodio, después de la administración oral la absorción se ve demorada en 1 hora. El comprimido de Divalproato de Sodio recubierto puede reducir la incidencia del efecto gastrointestinal irritativo del Valproato. Si bien el índice de absorción del ion Valproato puede variar según la formulación administrada (líquida, sólida o sprinkle), las condiciones de uso (por ej. en ayunas o postprandial) y el método de administración, estas diferencias serán de escasa importancia clínica bajo las condiciones de estado de equilibrio alcanzadas con el uso crónico para el tratamiento de la epilepsia. Sin embargo, al iniciar el tratamiento, es posible que existan diferencias importantes en la T_{max} y C_{max} entre los diferentes fármacos que contienen Valproato. Por ej., en estudios de dosis única, el efecto de la alimentación influyó más sobre el índice de absorción del comprimido (aumento en la T_{max} de 4 a 8 hs) que sobre el de las cápsulas sprinkle (aumento en la T_{max} de 3, 3 a 4, 8 hs).
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 pacientes 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 antimaníaco 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 deberá provocar problemas clínicos en el manejo de los pacientes epilépticos (ver Posología / Forma de Administracion). Sin embargo, cualquier variación en la posología o el agregado o interrupción de medicaciones concomitantes, normalmente deberá ser acompañada por un estrecho monitoreo del estado 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 ug/ ml el 18, 5 % a 130 ug/ ml.
La unión del Valproato a las proteínas se ve reducida en los ancianos, en pacientes con hepatopatías crónicas, pacientes con insuficiencia renal y en presencia de otras drogas (por ej. aspirina). Por el contrario, el Valproato puede desplazar a ciertas drogas que se unen a las proteínas (por ej. fenitoína, carbamazepina y warfarina) (ver "INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS").
Las concentraciones de Valproato en el líquido cefalorraquídeo se aproximan a las concentraciones libres en el plasma (alrededor del 10 % de la concentración total).
Metabolismo: el Valproato es metabolizado casi en su totalidad por el hígado. En los pacientes adultos que reciben monoterapia, el 30 – 50 % de una dosis administrada aparece en la orina como conjugado glucurónico. La otra vía metabólica principal es la β-oxidación en las mitocondrias, lo que generalmente representa más del 40 % de la dosis. Normalmente, menos del 15 – 20 % de la dosis es eliminada por otros mecanismos oxidativos. Menos del 3 % de una dosis administrada se excreta intacta en la orina.
La relación entre la dosis y la concentración total del 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.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

Eliminación: la eliminación del Divalproato de Sodio y sus metabolitos se produce principalmente en la orina, con pequeñas cantidades en las heces y en el aire exhalado. Muy poca droga madre sin metabolizar se excreta en la orina.
El clearance plasmático medio y el volumen de distribución del Valproato total son de 0,56 l/ h/ 1,73 m^2 y de 11 litros / 1, 73 m^2, respectivamente. El clearance plasmático medio y el volumen de distribución del Valproato libre son de 4,6 l/ h/ 1,73 m^2 y de 92 l/ / 1, 73 m^2. La vida media terminal promedio del Valproato como monoterapia osciló entre 9 y 16 horas después de la administración oral de 250 a 1000 mg.
Los estimados citados se aplican principalmente a pacientes que no reciben drogas que afectan a los sistemas enzimáticos del metabolismo hepático. Por ej., los pacientes que reciben drogas antiepilépticas enzimo-inductoras (carbamazepina, fenitoína y fenobarbital) depurarán al Valproato más rápidamente. Debido a estos cambios en el clearance del Valproato, se deberá intensificar el monitoreo de las concentraciones antiepilépticas cuando se agregan o retiran fármacos antiepilépticos concomitantes.
Poblaciones Especiales: Neonatos: dentro de los primeros dos meses de vida, los niños presentan una capacidad marcadamente disminuida para eliminar el Valproato en comparación con los niños mayores y los adultos. Esto se debe al menor clearance (quizás por el desarrollo demorado del sistema de la glucuroniltransferasa y otros sistemas enzimáticos comprometidos en la eliminación del Valproato) y al mayor volumen de distribución (en parte por la unión disminuida a las proteínas plasmáticas). Por ej., en un estudio, la vida media en los niños de menos de 10 días de vida osciló entre 10 y 67 horas en comparación con un rango de 7 a 13 horas en niños mayores de 2 meses.
Niños: los pacientes pediátricos (por ej., entre 3 meses y 10 años) poseen un 50 % más de clearance, expresado por peso (es decir, ml/ min/ kg), que los adultos. Los niños mayores de 10 años presentan parámetros farmacocinéticos similares a los de los adultos.
Ancianos: la capacidad de los pacientes añosos (rango etario: 68 a 89 años) para eliminar al Valproato ha demostrado ser reducida en comparación con la de los adultos jóvenes (entre 22 y 26). El clearance intrínseco está reducido en un 39 %; la fracción libre está aumentada en un 44 %. Por consiguiente, se deberá reducir la dosificación inicial en los ancianos. (Ver Posología – Forma de Administración).
Sexo: no existen diferencias en el clearance de las fracciones libres, ajustado según el área de superficie corporal, entre hombres y mujeres (4,8 ± 0,17 y 4,7 ± 0,07 l / h por 1,73 m^2, respectivamente).
Raza: los efectos de la raza sobre la cinética del Valproato no han sido estudiados.
Hepatopatía: (ver "CONTRAINDICACIONES" y "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES"). La enfermedad hepática altera la capacidad para eliminar el Valproato. En un estudio, el clearance del Valproato libre disminuyó en un 50 % en 7 pacientes con cirrosis y en un 16 % en 4 pacientes con hepatitis aguda, en comparación con 6 sujetos sanos. En dicho estudio, la vida media del Valproato aumentó de 12 a 18 horas. La enfermedad hepática también está asociada con menores concentraciones de albúmina y mayores fracciones libres (aumento de 2 a 2, 6 veces) de Valproato. Por consiguiente, el monitoreo de las concentraciones totales puede ser engañoso ya que las concentraciones libres pueden ser muy elevadas en pacientes con hepatopatía, mientras que las concentraciones menores pueden parecer normales.
Nefropatías: se ha informado de una ligera reducción (27 %) en el clearance de Valproato libre en pacientes con insuficiencia renal (clearance de creatinina < 10 ml/ min); sin embargo, la hemodiálisis generalmente reduce las concentraciones de Valproato en alrededor del 20 %.
Por lo tanto, no será necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.
En estos pacientes, la unión a las proteínas se ve considerablemente reducida, por lo que el monitoreo de las concentraciones totales puede llevar a conclusiones erróneas.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

Niveles plasmáticos y Efecto Clínico: la relación entre concentración plasmática y respuesta clínica no está bien documentada. Un factor contribuyente es la unión no lineal y concentración-dependiente del Valproato a las proteínas, lo que afecta al clearance de la droga. Por lo tanto, el monitoreo de la concentración sérica total del Valproato no constituye un índice confiable.
Por ejemplo, debido a que la unión del Valproato a las proteínas depende de la concentración, la fracción libre aumenta desde aproximadamente 10 % a 40 ug/ ml hasta 18,5 % a 130 ug/ ml. En los ancianos, en los pacientes hiperlipidémicos y en aquellos con enfermedad hepática y renal; las fracciones libres son más elevadas de lo previsto.
Epilepsia: comúnmente, se considera que el rango terapéutico en la epilepsia es de 50 a 100 ug/ ml de Valproato total, a pesar de que algunos pacientes pueden ser controlados con concentraciones plasmáticas menores o mayores.
Manía: en estudios clínicos controlados con placebo en manía aguda, los pacientes fueron dosificados hasta alcanzar la respuesta clínica con concentraciones plasmáticas mínimas de entre 50 y 125 ug/ ml (ver Posología y Forma de Administración).
El Valproato no afecta, o lo hace en forma mínima, al sistema nervioso autónomo. La respiración y la temperatura corporal no se ven marcadamente afectadas. El Divalproato de Sodio no ejerce efectos significativos cardiovasculares, sobre el músculo liso o renales.
Tampoco posee actividad antiinflamatoria, analgésica ni antihistamínica.
Toxicología: se ha determinado la toxicidad aguda del Valproato en ratones, hámsters, ratas, cobayos, conejos, gatos y perros. La DL50 oral parece ser similar en los animales adultos de todas las especies estudiadas y normalmente osciló entre 1000 y 2000 mg/ kg.
Se realizaron estudios de toxicidad subaguda oral de 1 y 3 meses de duración en ratas y de 3 meses de duración en perros. En todos ellos, los efectos tóxicos asociados con la dosis incluyeron depresión del SNC, menor consumo de alimentos, crecimiento disminuido y muertes. Los cambios patológicos observados en todos los estudios fueron atrofia testicular y depleción de linfocitos del tejido linfoide a dosis > 400 mg/ kg en ratas y > 240 mg/ kg en perros.
Las ratas también presentaron leucopenia y pesos tímicos disminuidos dosis-dependientes. La dosis "sin efectos tóxicos" del Valproato en ambos estudios fue de 270 mg / kg/ día en ratas y de 150 mg/ kg/ día en perros.

INDICACIONES
Epilepsia: Valnar comprimidos está indicado como tratamiento único y combinado en pacientes con crisis epilépticas de ausencias simples y complejas y como tratamiento combinado en pacientes con crisis múltiples que incluyen crisis de ausencia.
La ausencia simple se define como una muy breve obnubilación del sensorio o pérdida del conocimiento acompañada por ciertas descargas epilépticas generalizadas sin otros signos clínicos detectables. Se emplea el término de ausencia compleja cuando también se encuentran presentes otros signos.
Ver Advertencias para consideraciones referentes a casos fatales de disfunción hepática.
Manía: Valnar comprimidos 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 y 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 juicios, agresividad y posible hostilidad. La eficacia del Divalproato de Sodio fue establecida en estudios de 3 semanas de duración con pacientes que cumplían con los criterios del DSM-III-R para el trastorno bipolar y que estaban internados por manía aguda.
La seguridad y eficacia de Valnar en el tratamiento prolongado de la manía, es decir, durante más de tres semanas, no han sido evaluadas sistemáticamente en estudios clínicos controlados. Por lo

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

tanto, los médicos que elijan Valnar para su empleo por períodos prolongados deberán evaluar continuamente la utilidad a lo largo del plazo del fármaco para el paciente en particular.
Migraña: Valnar comprimidos 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.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN
General: los comprimidos de Valnar se administran por vía oral y deben tragarse enteros, sin masticar.
Epilepsia: la dosis inicial recomendada es de 15 mg / kg / día, con incrementos de 5 a 10 mg / kg / día a intervalos de una semana hasta alcanzar el control de las crisis o hasta que la aparición de efectos colaterales imposibiliten mayores aumentos. La dosis máxima recomendada es de 60 mg /kg / día. Si la dosis diaria total supera los 250 mg deberá administrarse en tomas divididas.
No se ha establecido una buena correlación entre dosis diaria, concentración sérica y efecto terapéutico. Sin embargo, las concentraciones séricas terapéuticas de Valproato para la mayoría de los pacientes epilépticos oscilará entre 50 y 100 ug/ml. Algunos pacientes pueden ser controlados con concentraciones séricas menores o mayores que las mencionadas (ver Farmacología Clínica).
Debido a que la dosificación de Valnar se titula en forma creciente, las concentraciones sanguíneas de fenobarbital y/o fenitoína pueden verse afectadas (ver Precauciones).
Las medicaciones antiepilépticas no deberán suspenderse en forma abrupta en pacientes que reciben la droga para prevenir crisis mayores debido a la fuerte posibilidad de precipitar el status epilepticus con hipoxia y riesgo de muerte (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").
Cambio de Ácido Valproico a Divalproato de Sodio: en pacientes que hayan recibido previamente ácido valproico, el tratamiento con Divalproato de Sodio (Valnar) deberá iniciarse a la misma dosis diaria y régimen de administración. Una vez estabilizado el paciente con Valnar, podrá elegirse un esquema de administración de dos o tres tomas al día en pacientes seleccionados.
Manía: la dosis inicial recomendada es de 750 mg diarios en tomas divididas. La dosis deberá incrementarse tan rápidamente como sea posible hasta alcanzar la dosis terapéutica más baja que produzca el efecto clínico deseado o el rango deseado de concentraciones plasmáticas.
En estudios clínicos controlados con placebo en manía aguda, se dosificó a los pacientes hasta alcanzar una respuesta clínica con una concentración plasmática mínima de entre 50 y 125 ug/ml. Las concentraciones máximas generalmente se alcanzaron dentro de los 14 días.
La dosificación máxima recomendada es de 60 mg/kg/día.
No existe ninguna evidencia disponible de estudios controlados que brinde una guía al médico tratante respecto del tratamiento más prolongado de un paciente que mejora de un episodio maníaco agudo durante la terapéutica con Valnar. Mientras que generalmente se concuerda que lo deseable es un tratamiento farmacológico que se extienda más allá de haber logrado una respuesta inicial, tanto para el mantenimiento de dicha respuesta, como para la prevención de nuevos episodios, no existen datos obtenidos sistemáticamente que avalen los beneficios de Valnar con la prolongación del tratamiento. A pesar de que no existen datos que se refieran específicamente al tratamiento prolongado de la manía con Valnar, la seguridad del tratamiento a largo plazo con Divalproato de Sodio está avalada por datos extraídos del análisis de los registros de aproximadamente 360 pacientes tratados con Divalproato de Sodio por más de tres meses.
Migraña: la dosis inicial recomendada es de 250 mg dos veces al día. Algunos podrían verse beneficiados con dosis de hasta 1000 mg/día. Los estudios clínicos no presentaron evidencia de que mayores dosis produjeran mayor eficacia.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

Recomendaciones Posológicas Generales: Dosificación en gerontes: ante una disminución en el clearance del Valproato libre, la dosis inicial deberá ser reducida; la dosis definitiva será alcanzada en base a la respuesta clínica.
Episodios Adversos Dosis-Dependientes: la frecuencia de episodios adversos (particularmente elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis.
Se deberá evaluar el beneficio de un mayor efecto terapéutico con dosis más altas contra la posibilidad de una mayor incidencia de reacciones adversas.
Irritación Gastrointestinal: los pacientes que sufren de irritación gastrointestinal pueden beneficiarse con la administración del fármaco con las comidas o aumentando la dosis lentamente a partir de un nivel inicial bajo.
Niñas, adolescentes, mujeres con capacidad de gestación:

Valproato se debe iniciar y supervisar por un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia, trastorno bipolar o migraña. Valporato no se debe utilizar en niñas, ni en mujeres con capacidad de gestación, a menos que otros tratamientos no sean efectivos o tolerados.

Valproato se prescribe y dispensa de acuerdo al Plan de Prevención de Embarazo (ver recuadro).

Valproato se debe prescribir preferiblemente como monoterapia y a la menor la dosis efectiva. La dosis diaria debe dividirse en al menos dos dosis individuales

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al divalproato de sodio o a algún excipiente
- Enfermedad hepática activa
- Porfiria
- Historial familiar de disfunción hepática grave, especialmente relacionada con medicamentos
- Pacientes que tienen trastornos mitocondriales causados por mutaciones en el gen nuclear que codifica para la enzima polimerasa mitocondrial γ (POLG), por ejemplo, síndrome de Alpers-Huttenlocher, y niños menores de dos años de edad en los que sospecha un trastorno relacionado con POLG (ver sección " ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ")

Valnar está contraindicado en las siguientes situaciones:
Tratamiento de la epilepsia

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

Tratamiento del trastorno bipolar y el tratamiento profiláctico de las crisis de migraña

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

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Plan de prevención de Embarazo

Niñas, adolescentes, mujeres con capacidad reproductiva o embarazadas: El ácido valproico tiene un alto potencial teratogénico y los niños expuestos a valproato en el útero tienen un alto riesgo de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo. Por lo tanto, no debe utilizarse en niñas, en adolescentes, en mujeres en edad fértil, ni en mujeres embarazadas a menos que los tratamientos alternativos sean ineficaces o no se toleren.
VALNAR está contraindicado en las siguientes situaciones:

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

Tratamiento del trastorno bipolar y el tratamiento profiláctico de las crisis de migraña
- en el embarazo.
- en mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazo.

(véase la sección "Contraindicaciones").

Condiciones del Plan de Prevención de Embarazo:

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

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

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

Niñas

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

Test de embarazo

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

Anticoncepción

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

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

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

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

Revisiones anuales del tratamiento por un especialista

El especialista debe revisar ai menos una vez al año si el valproato es el tratamiento más apropiado para la paciente.

Planificación del embarazo

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

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

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

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

En caso de embarazo
Si una mujer en tratamiento con valproato quedara embarazada, debe ser referida inmediatamente a un especialista para volver a evaluar el tratamiento con valproato y considerar las opciones alternativas.
Además, las pacientes con un embarazo expuesto a valproato y sus parejas deben ser derivados a un especialista con experiencia en Teratología para la evaluación y el asesoramiento del embarazo expuesto.

El farmacéutico se debe asegurar que
Se aconseja a las pacientes que no interrumpan el tratamiento con valproato y que se contacten inmediatamente con un especialista en caso de embarazo planificado o sospecha de embarazo.

Disfunción hepática
La medición rutinaria de la función hepática debe llevarse a cabo antes de la terapia y durante los primeros seis meses de tratamiento en pacientes de alto riesgo (es decir, los niños y las personas con un historial de enfermedad del hígado); estos pacientes deben contar con la supervisión clínica estrecha (ver sección "Reacciones adversas").
Condiciones de ocurrencia
Se han informado casos de daño hepático grave, incluyendo fallo hepático a veces con resultado de muerte (ver sección "Reacciones adversas").
La experiencia en la epilepsia ha indicado que los pacientes con mayor riesgo de daño hepático, especialmente en los casos de terapia anticonvulsiva múltiple, son bebés y, en particular, los niños pequeños menores de 3 años y aquellos con trastornos graves de convulsiones, enfermedad cerebral orgánicos y congénitos o metabólicos o enfermedad degenerativa asociada a retraso mental.
Luego de los 3 años de edad, la incidencia de la aparición de disfunción hepática se reduce significativamente y disminuye progresivamente con la edad.
La monoterapia está recomendada en niños menores de 3 años cuando se prescribe el ácido valproico, pero el beneficio potencial del ácido valproico debe sopesarse contra el riesgo de daño hepático o pancreatitis en estos pacientes antes de iniciar el tratamiento.
Signos indicativos
Los síntomas clínicos son esenciales para el diagnóstico precoz. En particular, las siguientes condiciones, que pueden preceder a la ictericia, se deben tomar en consideración, sobre todo en pacientes en situación de riesgo:

- Síntomas no específicos, generalmente de aparición súbita, tales como astenia, malestar general, anorexia, letargo, edema y somnolencia, que a veces se asocia con vómitos repetidos y dolor abdominal.
- En pacientes con epilepsia, la recurrencia de las convulsiones.

En estos casos, se deberá suspender el tratamiento.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

Los pacientes (o sus familiares en caso de que se trate de un niño) deben ser instruidos para reportar inmediatamente a tales indicaciones a un médico en caso de producirse. Las investigaciones que incluyen el examen clínico y la evaluación biológica de la función hepática deben realizarse inmediatamente.

Detección

La función hepática se debe medir antes y después controlando periódicamente durante los primeros 6 meses de tratamiento, sobre todo en aquellos que parecen estar en mayor riesgo, y los que tienen una historia previa de enfermedad hepática.

Entre las investigaciones habituales, los ensayos que estudian la síntesis de proteínas, en particular la tasa de protrombina, son los más relevantes.

La confirmación de una tasa de protrombina anormalmente baja, particularmente en asociación con otras anomalías biológicas (disminución significativa del fibrinógeno y factores de coagulación y un aumento en el nivel de bilirrubina y aumento de las transaminasas) requiere la interrupción del tratamiento con ácido valproico.

Como medida de precaución y en caso de que se tomen concomitantemente salicilatos también debe suspenderse el tratamiento con los mismos ya que emplean la misma vía metabólica.

Al igual que con la mayoría de los fármacos antiepilépticos, es común el aumento de las enzimas hepáticas, sobre todo al inicio de la terapia; el mismo es transitorio.

Se recomienda la realización de pruebas de laboratorio (incluyendo la tasa de protrombina) en estos pacientes; una reducción de la dosis puede ser considerada cuando sea apropiado y las pruebas deben repetirse en caso de ser necesario.

Pancreatitis

Pancreatitis, que puede ser grave y tener resultado fatal, se ha reportado muy raramente. Los pacientes que experimentan náuseas, vómitos o dolor abdominal agudo deben realizarse una evaluación médica inmediata (incluyendo la medición de la amilasa sérica). Los niños pequeños corren un riesgo especial; este riesgo disminuye con la edad. Las convulsiones graves y el deterioro neurológico grave con el tratamiento anticonvulsivo combinado pueden ser factores de riesgo. La insuficiencia hepática con pancreatitis aumenta el riesgo de desenlace fatal. En caso de pancreatitis, el valproato se debe interrumpir.

Pacientes con enfermedad mitocondrial conocida o sospechada

El valproato puede desencadenar o empeorar los síntomas clínicos de enfermedades mitocondriales subyacentes causados por mutaciones del ADN mitocondrial, así como el gen POLG nuclear. En particular, la insuficiencia hepática aguda inducida por valproato y las muertes relacionadas con el hígado se ha informado en una tasa más alta en pacientes con síndromes hereditarios neurometabólicos causada por mutaciones en el gen de la enzima γ polimerasa mitocondrial (POLG), por ejemplo síndrome de Alpers-Huttenlocher.

Los trastornos relacionados con POLG se deben sospechar en pacientes con antecedentes familiares o síntomas sugestivos de un trastorno relacionado con POLG, incluyendo pero no limitado a la encefalopatía inexplicable, la epilepsia refractaria (focal, mioclónica), la presentación de un estado epiléptico, retrasos en el desarrollo, la regresión psicomotora, neuropatía axonal sensitivomotora, miopatía, ataxia cerebelosa, oftalmoplejía, o migraña con aura complicada occipital. Deben realizarse pruebas de mutación POLG de conformidad con la práctica clínica actual para la evaluación diagnóstica de estos trastornos (véase la sección "Contraindicaciones").

Somnolencia en ancianos: Se ha observado un aumento en el número de ancianos con somnolencia concomitante con la administración de valproato. Esto puede asociarse con deshidratación, pérdida de peso y desnutrición. En ancianos la dosis debe ser incrementada lentamente y con una evaluación permanente de la ingesta, la somnolencia y los otros efectos adversos. Una interrupción del tratamiento debe ser planteada en pacientes ancianos con estos hallazgos.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

Trombocitopenia: La frecuencia de efectos adversos tales como aumento de las enzimas hepáticas y trombocitopenia pueden estar relacionados con la dosis. Estudios de investigación clínica han constatado que la trombocitopenia puede revertirse con la discontinuación del tratamiento y en un porcentaje de pacientes se evidenció normalización del número de plaquetas aún sin interrupción del mismo. Se deberá evaluar siempre el beneficio terapéutico de un aumento de la dosis en función de una probable mayor incidencia de efectos adversos.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, puede ser necesario disminuir la dosis. Como el seguimiento de las concentraciones plasmáticas puede ser engañoso, la dosis debe ajustarse de acuerdo al seguimiento clínico.

Lupus eritematoso sistémico

En raras ocasiones se han observado signos de un trastorno inmunológico tras el tratamiento con ácido valproico, por lo tanto, se debe tener precaución al tratar a pacientes con características que puedan sugerir presencia de lupus eritematoso sistémico.

Hiperamonemia

Cuando se sospecha una deficiencia enzimática en el ciclo de la urea, las investigaciones metabólicas deben llevarse a cabo antes del tratamiento, debido al riesgo de hiperamonemia en presencia de valproico.

Aumento de peso

El ácido valproico causa muy frecuente el aumento de peso que puede ser marcado y progresivo. Todos los pacientes deben ser advertidos de este riesgo al comienzo de la terapia y se deberán tomar las medidas adecuadas para reducir al mínimo el aumento de peso. Se tiene que vigilar el peso corporal durante el tratamiento con ácido valproico.

Comportamiento / ideación suicida

Conductas e ideación suicidas han sido reportados en pacientes tratados con agentes antiepilépticos en varias indicaciones. Un meta-análisis de ensayos aleatorios controlados con placebo de fármacos antiepilépticos también ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de ideación y comportamiento suicida. El mecanismo de este riesgo no es conocido y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un mayor riesgo para el ácido valproico. Por lo tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de ideación y comportamiento suicida y el tratamiento adecuado debe ser considerado. Los pacientes (y cuidadores de los pacientes) deben ser aconsejados para acudir al médico si aparecen signos de ideación o comportamiento suicida.

Interacción con carbapenem

No se recomienda el uso concomitante de ácido valproico y agentes carbapenémicos (véase la sección "INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS").

Generales

Dado que se han comunicado casos de trombocitopenia, inhibición de la segunda fase de la agregación plaquetaria y anormalidades en las pruebas de coagulación (por ej. fibrógeno bajo), se recomienda realizar pruebas de coagulación y recuentos plaquetarios antes de iniciar el tratamiento y a intervalos regulares durante el mismo. En los pacientes que reciben Valnar se recomienda controlar el recuento de plaquetas y los parámetros de coagulación antes de ser sometidos a procedimientos quirúrgicos. La aparición de hemorragias, hematomas o trastornos de la coagulación y/o hemostasia constituyen una indicación para reducir la dosis de Divalproato de Sodio o para suspender el tratamiento.

Dado que Valnar puede interactuar con drogas que actúan como inductores enzimáticos administradas en forma concomitante, se recomienda la determinación periódica de los niveles plasmáticos de Valproato y de dichas drogas concomitantes durante el curso inicial de la terapéutica (ver Interacciones Medicamentosas).

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

Algunos estudios in vitro sugieren que el valproato estimula la replicación del virus del HIV y el citomegalovirus (CMV) bajo ciertas condiciones experimentales particulares. No se conoce hasta la fecha cuál es la consecuencia clínica de esto, si es que existe alguna. Además, la relevancia que poseen estos estudios in vitro en relación con los pacientes que se hallan bajo tratamiento antirretroviral es incierta. Sin embargo, ésta información debe ser tenida en cuenta al interpretar los resultados del monitoreo habitual de la carga viral de los pacientes HIV que reciben valproato o luego de una infección clínica por CMV.

Las ideas suicidas pueden ser una manifestación de trastornos psiquiátricos preexistentes, y pueden persistir hasta que se produzca una significativa remisión de los síntomas, por lo que la iniciación del tratamiento deberá acompañarse por una estrecha vigilancia de los pacientes de alto riesgo.

Carcinogénesis

El ácido valproico fue administrado a ratas Sprague Dawley y a ratones ICR (HA/ICR) a dosis de 80 y 170 mg/kg/día (aproximadamente 10-50% de la dosis máxima diaria en humanos en mg/m2) por dos años. Se observaron una variedad de neoplasmas en ambas especies, los hallazgos principales fueron un incremento estadísticamente significativo en la incidencia de fibrosarcomas subcutáneos en las ratas macho que recibieron altas dosis de ácido valproico y una tendencia dosis-dependiente estadísticamente significativa de adenomas pulmonares benignos en los ratones macho que recibieron ácido valproico. Se desconoce el significado de estos hallazgos para los seres humanos.

Mutagénesis

El valproato no fue mutagénico en un ensayo in vitro (Ames test), no produjo efectos letales en ratones y no incrementó la frecuencia de aberraciones cromosómicas en un estudio citogenético in vivo en ratas. En un estudio en niños epilépticos bajo tratamiento con valproato se reportó un incremento en la frecuencia de intercambios entre cromátides hermanas (IECH), pero esta asociación no se observó en otro estudio en adultos. Hay alguna evidencia de que el incremento de la frecuencia de IECH podría estar asociado a la epilepsia. El significado biológico de un incremento en la frecuencia de IECH es desconocido.

Uso pediátrico

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

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

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

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

La seguridad y eficacia de Valnar para la profilaxis de la migraña no han sido estudiadas en individuos menores de 16 años.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

Uso en geriatría
Los estudios clínicos prospectivos doble ciego, llevados a cabo para el tratamiento de la manía asociada con el trastorno bipolar no incorporaron pacientes de más de 65 años. En un estudio basado en una revisión de casos de 583 pacientes, 72 de ellos (12 %) eran mayores de 65 años. Un mayor porcentaje de estos últimos pacientes presentó lesión accidental, infección, dolor, somnolencia y temblor. La suspensión del Valproato fue ocasionalmente asociada con los 2 últimos eventos mencionados. No se sabe con exactitud si dichos eventos constituyen un riesgo adicional en los pacientes mayores o si son consecuencia de una enfermedad médica preexistente o del uso concomitante de otras medicaciones.
Un estudio en ancianos con demencia reveló somnolencia asociada al valproato, siendo ésta una causa de discontinuación de la medicación. Las dosis de inicio deben reducirse en estos pacientes y las disminuciones de la dosis o la discontinuación debe considerarse en pacientes con somnolencia excesiva.
No se dispone de suficiente información como para avalar la seguridad y eficacia de Valnar en la profilaxis de las migrañas en pacientes de más de 65 años.
Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
Al inicio del tratamiento con ácido valproico, si se toman dosis elevadas o se lo utiliza en combinación con sustancias que actúen sobre el Sistema Nervioso Central, se pueden producir efectos en dicho sistema, por ejemplo, somnolencia o confusión, lo que puede alterar tanto la capacidad de respuesta que la capacidad para conducir un vehículo, operar maquinaria o realizar actividades asociadas con el riesgo de caída o accidente, se vean afectadas independientemente de la enfermedad subyacente.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA:
Riesgo de exposición durante el embarazo relacionado con valproato
Tanto la monoterapia como la politerapia con valproato se asocian con resultados anormales de embarazo. Los datos disponibles sugieren que la politerapia antiepiléptica que incluye valproato se asocia con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que la monoterapia con valproato.

Valproato está contraindicado como tratamiento para el trastorno bipolar y la migraña durante el embarazo. Valproato está contraindicado como tratamiento para la epilepsia durante el embarazo a menos que no haya una alternativa adecuada para tratar la epilepsia. Valproato está contraindicado para su uso en mujeres con capacidad de gestación a menos que se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazo.

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

Malformaciones congénitas
Los datos derivados de dos metaanálisis muestran que del 8% a 13% de los hijos de mujeres epilépticas expuestas a monoterapia con valproato durante el embarazo sufren malformaciones congénitas. Esto representa un riesgo más elevado de sufrir malformaciones graves respecto a la población general, para el cual el riesgo es de aproximadamente el 2-3%.
Los datos disponibles indican que el riesgo es dosis-dependiente. El riesgo es mayor con dosis elevadas (más de 1g al día) y los datos disponibles no permiten establecer una dosis umbral por debajo de la cual no exista riesgo.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

Los tipos de malformaciones más frecuentes son los defectos del tubo neural, dismorfias faciales, fisuras de labio y paladar, craneosinostosis, defectos cardíacos, renales y urogenitales, defectos en las extremidades (incluida la aplasia bilateral del radio) y múltiples anomalías que afectan a varios sistemas.
La suplementación con ácido fólico antes del embarazo puede reducir el riesgo de defectos del tubo neural, el cual puede ocurrir en cualquier embarazo, pero no previene las malformaciones congénitas asociadas al uso de valproato durante el embarazo.

Trastornos del desarrollo neurocognitivo
La exposición a valproato en el útero puede conllevar efectos adversos en el desarrollo mental y físico de los niños expuestos. El riesgo es dosis-dependiente, pero los datos disponibles no permiten establecer una dosis umbral por debajo de la cual no existan riesgos. El periodo gestacional de mayor riesgo para estos efectos es incierto y no se puede excluir la posibilidad de riesgo en cualquier etapa del embarazo.
Estudios en niños en edad preescolar con antecedentes de exposición a valproato en el útero muestran que hasta un 30-40% de los niños experimenta retrasos en las etapas iniciales de desarrollo, como por ejemplo hablar y caminar más tarde, capacidades intelectuales disminuidas, aptitudes lingüísticas deficientes (habla y comprensión) y problemas de memoria.
El coeficiente intelectual (CI) medido en niños en edad escolar (6 años de edad) con antecedentes de exposición al valproato en el útero fue en promedio de 7-10 puntos menor que el de niños expuestos a otros antiepilépticos. Aunque no se puede excluir la influencia de otros factores, existe evidencia en los niños expuestos a valproato de que el riesgo de padecer deficiencias intelectuales es independiente del CI de la madre.
Los datos son limitados en cuanto a otras posibles consecuencias a largo plazo. Estos niños presentan también un mayor riesgo de padecer trastornos del espectro autista (aproximadamente tres veces más) y autismo infantil (aproximadamente cinco veces más) que la población general del estudio y podrían presentar una mayor tendencia a desarrollar síntomas del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), aunque los datos sobre esto último son más limitados.

Teratogenicidad y efectos sobre el desarrollo mental:
Si una mujer planea un embarazo
Para la indicación de epilepsia, si una mujer planea quedar embarazada, un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia debe reevaluar el tratamiento con valproato y considerar otras posibles alternativas terapéuticas. Se debe hacer todo lo posible para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción y antes de interrumpir la anticoncepción.
Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir asesoramiento adicional sobre los riesgos del valproato sobre el feto para ayudar a su toma de decisiones informada con respecto a la planificaciónfamiliar.
Para las indicaciones de trastorno bipolar y migraña, si una mujer planea quedar embarazada, se debe consultar a un especialista con experiencia en el tratamiento de trastorno bipolar y migraña y se debe interrumpir el tratamiento con valproato y si fuera necesario cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción y antes de interrumpir la anticoncepción.

Mujeres embarazadas

El valproato como tratamiento para el trastorno bipolar y el tratamiento profiláctico de las crisis de migraña está contraindicado para su uso durante el embarazo.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

El valproato como tratamiento para la epilepsia está contraindicado en el embarazo, a menos que no exista otro tratamiento alternativo adecuado.
Si una mujer en tratamiento con valproato se queda embarazada, debe ser referida inmediatamente a un especialista para considerar otras posibles alternativas terapéuticas. Durante el embarazo, las convulsiones clónicas tónicas maternas y el estado epiléptico con hipoxia pueden conllevar un riesgo particular de muerte para la madre y el feto.
Si a pesar de los riesgos conocidos del valproato en el embarazo y después de una cuidadosa consideración del tratamiento alternativo, en circunstancias excepcionales una mujer embarazadadebe recibir valproato para la epilepsia, se recomienda:

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

Todas las pacientes con un embarazo expuesto a valproato y sus parejas deben ser referidos a un especialista con experiencia en Teratología para la evaluación y el asesoramiento con respecto al embarazo expuesto. Debe realizarse un control prenatal especializado para detectar la posible aparición de defectos del tubo neural u otras malformaciones.
La administración de suplementos de folato antes del embarazo puede disminuir el riesgo de defectos del tubo neural que pueden ocurrir en todos los embarazos. Sin embargo, la evidencia disponible no sugiere que prevenga los defectos congénitos o malformaciones debido a la exposición al valproato.

Lactancia

El valproato se excreta en la leche humana con una concentración que varía de 1% a 10% de los niveles séricos maternos. Se han reportado trastornos hematológicos en niños alimentados con leche materna de mujeres tratadas (ver sección "Reacciones adversas").
Se debe decidir si interrumpir la lactancia o interrumpir / abstenerse del tratamiento con ácido valproico teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Amenorrea, ovarios poliquísticos y el aumento de los niveles de testosterona se han reportado en las mujeres que usan valproato (ver sección "Reacciones adversas"). La administración de valproato también puede afectar la fertilidad en los hombres (ver sección "Reacciones adversas"). Los informes de casos indican que las disfunciones de fertilidad son reversibles tras la interrupción del tratamiento.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Las drogas que afectan el nivel de expresión de las enzimas hepáticas, particularmente aquellas que elevan los niveles de las glucuronitransferasas, pueden aumentar el clearance del Valproato. Por ej., la fenitoína, la carbamazepina y el fenobarbital (o la primidona) pueden duplicar el clearance del Valproato. Por lo tanto, los pacientes bajo monoterapia generalmente presentarán vidas medias más largas y concentraciones más elevadas que los pacientes que reciben politerapia con drogas antiepilépticas. Los niveles plasmáticos de fenobarbital pueden aumentar y se puede producir sedación, particularmente en niños. La dosis debe ser reducida inmediatamente. Se recomienda la monitorización clínica con respecto a las dos primeras semanas de la terapia combinada con la reducción inmediata de las dosis de fenobarbital si se produce sedación y la determinación de los niveles plasmáticos de fenobarbital cuando sea apropiado.
Por el contrario, los inhibidores de las isoenzimas del citocromo P450, por ej., los antidepresivos, ejercen poco efecto sobre el clearance del Valproato debido a que la oxidación mediada por los

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

microsomas del citocromo P450 es una vía metabólica secundaria de relativamente poca importancia en comparación con la glucuronización y la beta oxidación.
Debido a estas variaciones en el clearance del Valproato, siempre que se agreguen o se suspendan inductores enzimáticos, se deberá intensificar el monitoreo de las concentraciones de Valproato y drogas concomitantes. La siguiente lista proporciona información sobre el potencial de influencia de varias medicaciones de prescripción corriente sobre la farmacocinética del Valproato. Esta lista no está completa y no podría estarlo nunca ya que continuamente se está informando de nuevas interacciones.
Alcohol: el Divalproato de Sodio puede potenciar la actividad depresora del alcohol sobre el SNC.
Antibióticos carbapenémicos: se ha informado disminución en los niveles sanguíneos de ácido valproico cuando se coadministra con agentes de carbapenem que resulta en una disminución de 60 a 100% en los niveles de ácido valproico en aproximadamente dos días. Debido a la rápida aparición y la magnitud de la disminución, la administración conjunta de agentes de carbapenem en pacientes estabilizados con ácido valproico no se considera manejable y por lo tanto debe evitarse (ver sección " ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").
Aspirina: un estudio que comprendió la coadministración de aspirina a dosis antipiréticas (11 a 16 mg / kg) con Valproato en niños reveló una disminución en la unión a la proteína y una inhibición del metabolismo del Valproato. La fracción libre del Valproato se cuadriplicó en presencia de la aspirina en comparación con el Valproato solo. El uso concomitante con salicilatos debe evitarse en niños menores de 3 años de edad.
La vía de la b-oxidación que comprende el 2-E-ácido valproico, 3-OH-ácido valproico y 3-ceto ácido valproico, disminuyó del 25% de los metabolitos totales excretados con Valproato solo a 8,3% en presencia de aspirina. Se deberá observar precaución al coadministrar Valproato y aspirina.
Carbamazepina/carbamazepina-10, 11-Epóxido: los niveles séricos de carbamazepina (CBZ) disminuyeron un 17%, mientras que los de carbamazepina-10, 11-epóxido (CBZ-E) aumentaron en un 45% con la coadministración de Valproato y carbamazepina a pacientes epilépticos. Se ha reportado toxicidad clínica cuando se administró valproato y carbamazepina ya que el valproato puede potenciar los efectos tóxicos de la carbamazepina. La monitorización clínica se recomienda especialmente al comienzo de la terapia combinada con un ajuste de la dosis cuando sea apropiado.
Cimetidina, eritromicina: Hay pruebas de que la cimetidina y la eritromicina pueden prolongar la vida media y reducir el clearance del valproato debido al metabolismo hepático reducido.
Clonazepam: el empleo concomitante de ácido valproico y clonazepam puede inducir estados de ausencia en pacientes con antecedentes de crisis de ausencia.
Etosuximida: el Valproato inhibe el metabolismo de la etosuximida. La administración de una sola dosis de 500 mg de etosuximida con Valproato (800 a 1600 mg/ día) a voluntarios sanos se vio acompañada por un incremento del 25% en la vida media de eliminación de la etosuximida y una disminución del 15% en su clearance total en comparación con la etosuximida sola.
Los pacientes que reciben Valproato y etosuximida, especialmente junto con otros anticonvulsivantes, deberán ser controlados para detectar alteraciones en las concentraciones séricas de ambas drogas.
Felbamato: las concentraciones medias de Valproato en estado constante pueden aumentar en un 28% a un 54% cuando se agrega felbamato al tratamiento de pacientes epilépticos estabilizados con Valproato. Podrá ser necesario disminuir la dosis de Valproato cuando se inicie la administración de felbamato. Podrán requerirse menores dosis de Valproato cuando se lo administre concomitantemente con felbamato.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

Lamotrigina: la vida media de eliminación de lamotrigina aumentó de 26 a 70 horas cuando se coadministró Valproato. La dosis de lamotrigina deberá ser reducida cuando se coadministren ambas drogas.
Litio: la coadministración de Valproato (500 mg dos veces por día) y carbonato de litio (300 mg tres veces por día) a hombres sanos no afectó la cinética de estado constante del litio. La administración concomitante de ácido valproico y la lamotrigina puede aumentar el riesgo de erupción cutánea.
Fenobarbital: el Valproato demostró inhibir el metabolismo del fenobarbital. La fracción de la dosis de fenobarbital excretada sin modificar aumentó un 50% en presencia de Valproato.
Existe evidencia de que el ácido valproico puede reducir el clearance no renal (aumento del 50% en la vida media y disminución del 30% en el clearance plasmático del fenobarbital [dosis única de 60 mg]). Este fenómeno puede provocar severa depresión del SNC. También se ha informado que la combinación de ácido valproico y fenobarbital produce depresión del SNC sin elevaciones significativas en los niveles séricos de ambas drogas.
Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con barbitúricos deberán controlarse estrechamente para detectar signos de toxicidad neurológica. Se deberán obtener las concentraciones barbitúricas séricas, si fuera posible, y luego disminuir la dosificación del barbitúrico, si fuera necesario.
Fenitoína: el Valproato desplaza a la fenitoína de sus sitios de unión a la albúmina plasmática e inhibe su metabolismo hepático. La coadministración de Valproato (400 mg tres veces por día) y fenitoína (250 mg) en voluntarios sanos fue asociada con un incremento del 60% en la fracción libre de fenitoína. El clearance plasmático total y el volumen de distribución aparente de la fenitoína aumentaron un 30% en presencia de Valproato. Tanto el clearance como el volumen de distribución aparente de la fenitoína libre se vieron reducidos en un 25%. En pacientes con epilepsia, hubo informes de crisis convulsivas importantes con la combinación de Valproato y fenitoína. La dosis de fenitoína deberá ajustarse según la situación clínica.
Mefloquina: la mefloquina aumenta el metabolismo del ácido valproico y puede disminuir el umbral convulsivo; Por lo tanto, los ataques de epilepsia pueden ocurrir en los casos de terapia combinada. La dosis de ácido valproico puede necesitar un ajuste en consecuencia.
Neurolépticos, inhibidores de la MAO, antidepresivos y benzodiacepinas: Los efectos de los neurolépticos, benzodiacepinas, inhibidores de la monoaminooxidasa y otros antidepresivos pueden aumentar con el ácido valproico. Por lo tanto, se recomienda una monitorización clínica y el ajuste de la dosis cuando sea apropiado.
Primidona: la primidona se metaboliza a un barbitúrico y, por lo tanto, puede interactuar con el Valproato de forma idéntica o similar al fenobarbital. El valproato aumenta los niveles plasmáticos de primidona con exacerbación de sus efectos adversos (como la sedación); estos signos cesan con el tratamiento a largo plazo. La monitorización clínica se recomienda especialmente al comienzo de la terapia combinada con ajuste de la dosis cuando sea apropiado.
Anticoagulantes Vitamina K dependientes: El efecto anticoagulante de la warfarina y otros anticoagulantes cumarínicos pueden aumentar después del desplazamiento de los sitios de unión de proteínas plasmáticas por el ácido valproico. El tiempo de protrombina debe vigilarse estrechamente.
Warfarina: en un estudio in vitro, el Valproato aumentó la fracción libre de la warfarina hasta un 32,6%. Se desconoce la relevancia terapéutica de este dato; sin embargo, se deberá controlar los parámetros de coagulación cuando se administre Valnar a pacientes que reciben anticoagulantes.
Rifampicina: un estudio que investigó la administración de una dosis única de Valproato (7 mg /kg) 36 horas después de 5 noches de administración diaria de rifampicina (600 mg) reveló un 40% de aumento en el clearance oral del Valproato. La coadministración de Valproato y rifampicina podrá requerir el ajuste de la dosis de Valproato.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

Antiácidos: un estudio durante el cual se coadministraron 500 mg de Valproato con antiácidos no reveló ningún efecto sobre el grado de absorción del Valnar.
Clorpromazina: un estudio en el que se administraron de 100 a 300 mg/día de clorpromazina a pacientes esquizofrénicos que ya recibían Valproato (200 mg 2 veces al día) reveló un 15% de aumento en los niveles plasmáticos mínimos de Valproato.
Haloperidol: en un estudio en el que se administraron de 6 a 10 mg/día de haloperidol a pacientes esquizofrénicos que ya recibían Valproato (200 mg 2 veces al día) no se registraron cambios significativos en los niveles plasmáticos mínimos de Valproato.
Diazepam: el Valproato desplaza al diazepam de sus sitios de unión plasmática e inhibe su metabolismo. La coadministración de Valproato (1500 mg diarios) aumentó la fracción libre de diazepam (10 mg) en un 90% en voluntarios sanos. El clearance plasmático y el volumen de distribución del diazepam libre se redujeron en un 25% y 20% respectivamente, en presencia del Valproato. La vida media de eliminación del diazepam no se vio alterada con el agregado de Valproato.
Tolbutamida: los experimentos in vitro revelaron que la fracción de la tolbutamida se vio incrementada de 20% a 50% cuando se la agregó a muestras de plasma recolectadas de pacientes tratados con Valproato. Se desconoce su relevancia clínica.
Zidovudina: en 6 pacientes HIV-seropositivos, el clearance de la zidovudina (100 mg c/ 8 horas) disminuyó en un 38% después de la administración de Valproato (250 o 500 mg c/ 8 horas); la vida media de la zidovudina no se vio alterada. La concentración plasmática de zidovudina puede elevarse y puede aumentar la toxicidad de la zidovudina.
Acetaminofeno: el Valproato no afectó ninguno de los parámetros farmacocinéticos del acetaminofeno cuando se lo administró concomitantemente a 3 pacientes epilépticos.
Amitriptilina/Nortriptilina: la administración de una dosis oral única de 50 mg de amitriptilina a 15 voluntarios sanos (10 hombres y 5 mujeres) que recibían Valproato (500 mg 2 veces al día) produjo una disminución del 21% en el clearance plasmático de la amitriptilina y del 34% en el clearance de la nortriptilina.
Lorazepam: la administración concomitante de Valproato (500 mg 2 veces al día) y lorazepam (1 mg 2 veces al día) a hombres normales se vio acompañada por una disminución del 17% en el clearance plasmático del lorazepam.
Anticonceptivos Esteroides Orales: la administración de una dosis única de etinilestradiol (50 ug) / levonorgestrel (250 ug) a 6 mujeres bajo tratamiento con Valproato (200 mg 2 veces al día) durante 2 meses no reveló ninguna interacción farmacocinética.
Topiramato: el uso combinado aumenta el riesgo de hiperamonemia con o sin encefalopatía. Los síntomas habituales son alteración en el nivel de consciencia, alteraciones cognitivas, letargo o vómitos. En la mayoría de los casos los síntomas desaparecen al suspender la medicación. Los pacientes con defectos congénitos del metabolismo o disminución de la actividad mitocondrial del hígado pueden presentar un riesgo incrementado.

REACCIONES ADVERSAS
Las frecuencias de acontecimientos adversos se clasifican de acuerdo a lo siguiente: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1 / 1.000 a < 1/100), raras (≥ 1 / 10.000 a < 1 / 1.000), muy raras (<1 / 10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).
Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Frecuentes: trombocitopenia
Raras: hipoplasia eritroide, leucopenia, pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

De frecuencia desconocida: reacción alérgica (que van desde erupciones a una reacción de hipersensibilidad)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Raras: obesidad

La hiperamonemia aislada y moderada puede ocurrir con frecuencia, pero por lo general es transitoria y no debe causar el cese del tratamiento. Se ha reportado hiperamonemia asociada con síntomas neurológicos.

Desórdenes psiquiátricos

Raras: confusión

De frecuencia desconocida: hiperactividad

Trastornos del sistema nervioso

Raras: sedación, estupor (a veces acompañada de alucinaciones y convulsiones), diplopía

Muy raras: coma, encefalopatía, síntomas extrapiramidales (incluyendo parkinsonismo), demencia reversible asociado con la atrofia cerebral reversible

Trastornos del oído y del laberinto

Raras: pérdida de la audición

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: vasculitis

Trastornos gastrointestinales

De frecuencia desconocida: náuseas, gastralgia, diarrea, pancreatitis

Náuseas, gastralgia, puede presentarse diarrea al inicio del tratamiento, pero por lo general se puede superar mediante la administración de los comprimidos con o después de las comidas.

Trastornos hepatobiliares

De frecuencia desconocida: trastorno del hígado, insuficiencia hepática

Trastorno de piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Trastornos de la uña o del lecho ungueal

Raras: exantema, rash

Muy raras: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica

De frecuencia desconocida: pérdida de cabello, síndrome de erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Se han notificado casos de disminución de la densidad mineral ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en los pacientes en tratamiento a largo plazo con ácido valproico. El mecanismo por el que el ácido valproico afecta el metabolismo óseo no ha sido identificado.

Trastornos del aparato reproductor y mamario

Muy raras: amenorrea, ginecomastia

Trastornos congénitos, familiares y genéticos

Muy raras: Síndrome de Fanconi

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Raras: edema

De frecuencia desconocida: edema periférico

Resultados de laboratorio

Muy raras: disminución del fibrinógeno en sangre

De frecuencia desconocida: aumento de peso (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES"), aumento del tiempo de sangrado

Riesgo de Malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo (ver sección "FERTILIDAD, EMBARAZO y LACTANCIA").

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

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

Comunicación de efectos adversos:

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

También se pueden comunicar los efectos adversos al Laboratorio Ivax Argentina SA a través del teléfono del Programa de Apoyo a Paciente, 0800-666-3342 o al Sistema Nacional de Farmacovigilancia a través del teléfono (+54-11) 4340-0866 o la página web https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia.

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

SOBREDOSIFICACIÓN

Se han notificado casos de sobredosis accidental y suicida. A concentraciones plasmáticas de hasta 5 a 6 veces los niveles terapéuticos máximos, es poco probable que se observen otros síntomas además de náuseas, vómitos y mareos.

En sobredosis masiva, es decir, con concentraciones plasmáticas de 10 a 20 veces los niveles terapéuticos máximos, puede haber depresión grave del SNC o coma con hipotonía muscular, hiporreflexia, miosis, deterioro de la función respiratoria y acidosis metabólica. Los síntomas pueden, sin embargo, ser variables y se han reportado convulsiones en presencia de niveles plasmáticos muy elevados. Se ha reportado edema cerebral. En casos con sobredosis muy elevadas, ha habido casos de muerte.

Se recomienda el manejo de la sobredosis por parte del profesional sanitario, incluyendo vómito inducido, lavado gástrico, ventilación asistida y otras medidas de apoyo. La hemodiálisis y la hemoperfusión han sido utilizados con éxito. La naloxona intravenosa se ha utilizado también en asociación con carbón activado administrado por vía oral.

En caso de sobredosis, consultar con los siguientes Centros Toxicológicos:

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez: 011 4962 6666 / 2247.

Hospital Posadas: 011 4658 3001 al 20.

Hospital Fernández: 011 4801 7767.

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor de 25°C.

PRESENTACION

Envases conteniendo 20, 30, 40, 50, 500 y 1000 comprimidos recubiertos entéricos, siendo los dos últimos de uso hospitalario exclusivo.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 42.530

LABORATORIOS IVAX ARGENTINA S.A.

Suipacha 1111 Piso 18 (1008) – Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica: Rosana Colombo - Farmacéutica

NO DEJE ESTE NI NINGÚN OTRO MEDICAMENTO AL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Fecha de última revisión del prospecto:

[LOGO]

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-94214429-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 18 de Octubre de 2019

Referencia: EX-2019-69353817- IVAX - Prospectos - Certificado N42.530.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.18 13:40:07 -03:00

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.18 13:40:09 -03:00

teva

ORIGINAL

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

VALNAR
DIVALPROATO DE SODIO
Comprimidos recubiertos entéricos

INDUSTRIA ARGENTINA VENTA BAJO RECETA

FORMULA:

VALNAR 250 mg

Cada comprimido recubierto entérico contiene:

Divalproato de Sodio (equivalente a 250 mg ácido valpróico) 269,1 mg

Almidón glicolato sódico	40,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	33,000 mg
Polivinilpirrolidona	31,000 mg
Hidroxipropil celulosa ftalato	3,000 mg
Etilcelulosa	12,500 mg
Oxido de titanio	0,200 mg
Laca rojo Punzó 4R	0,350 mg
Hidróxido de sodio	0,130 mg
Laca Inidigotina E132	1,800 mg
Talco medicinal	5,200 mg
Trietilcitrato	488,000 µl
Alcohol etílico 96°*	158,000 µl
Agua purificada*	

*Se evaporan durante el proceso.

VALNAR 500 mg

Cada comprimido recubierto entérico contiene:

Divalproato de Sodio (equivalente a 500 mg ácido valpróico) 538,2 mg

Almidón glicolato sódico	142.800 mg
Polivinilpirrolidona	66.000 mg
Dióxido de silicio coloidal	80.000 mg
Opadry II 85 F19250 Clear	16.540 mg
Opadry Enteric White 94058837	84.104 mg
Laca alumínica rojo punzó 4R al 30%	0.190 mg
Laca de indigotina al 30%	0.072 mg

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

ADVERTENCIA

VALNAR (divalproato de sodio) puede dañar seriamente al feto cuando se toma durante el embarazo. Si es mujer con capacidad de gestación, debe usar un método eficaz para el control de la natalidad (anticoncepción), sin interrupciones durante todo el tratamiento con VALNAR. Su médico hablará esto con usted pero debe seguir también la advertencia de este prospecto.

Programe una cita urgente con su médico si desea quedarse embarazada o si piensa que está embarazada.
No deje de tomar VALNAR a menos que su médico se lo diga, ya que su enfermedad puede empeorar.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted

- Conserve este prospecto, ya que pude tener que volver a leerlo.
- Esta información no reemplaza la información brindada por su médico.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Si se encuentra consumiendo otros medicamentos, DEBE CONSULTAR E INFORMAR A SU MÉDICO.

¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?
Valnar contiene el principio activo Divalproato de Sodio y es un medicamento para el tratamiento de la epilepsia, manía y prevención de migraña.

Divalproato de sodio se utiliza en el tratamiento de:

- diferentes tipos de epilepsia de adultos y niños.
- manía, que es un trastorno por el que puede sentirse muy excitado, eufórico, agitado, entusiasta o hiperactivo. La manía aparece en una enfermedad denominada "trastorno bipolar". Este medicamento no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años para el tratamiento de la manía.
- migraña: Valnar está indicado en como tratamiento preventivo en estos tipos de dolores de cabeza cuando tienen alta intensidad y frecuencia.

Este medicamento solo se podrá dispensar con receta médica.

¿QUÉ ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE TOMAR VALNAR Y DURANTE EL

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

TRATAMIENTO?
¿Quiénes no deben tomar Valnar?

No debe utilizar este medicamento:

- Si es alérgico (hipersensible) al divalproato de sodio o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Si padece actualmente cualquier enfermedad del hígado o páncreas.
- Si ha padecido previamente cualquier enfermedad del hígado
- Si alguno de sus parientes próximos tiene antecedentes de enfermedad del hígado (hepatitis) grave, principalmente debida a medicamentos.
- Si tiene historia de algún familiar fallecido por alteración de la función del hígado durante el tratamiento con valproato sódico.
- Si padece porfiria del hígado (un trastorno metabólico muy raro).

Trastorno bipolar y migraña
Para el trastorno bipolar y migraña, no debe utilizar VALNAR si está embarazada.

Para el trastorno bipolar y migraña, si es mujer con capacidad de gestación, no debe tomar VALNAR, a menos que use un método eficaz para el control de la natalidad (anticoncepción) durante todo el tratamiento con VALNAR. No deje de tomar VALNAR o su anticonceptivo, hasta que haya hablado esta con su médico. Su médico le aconsejará (ver a continuación en "Embarazo, lactancia y fertilidad - Advertencia importante para las mujeres").

Epilepsia
Para epilepsia, no debe utilizar VALNAR si está embarazada, a menos que no funcione ningún otro tratamiento.
Para epilepsia, si es mujer con capacidad de gestación, no debe tomar VALNAR, a menos que use un método eficaz para el control de la natalidad (anticoncepción) durante todo el tratamiento con VALNAR No deje de tomar VALNAR o su anticonceptivo, hasta que haya hablado esto con su médico. Su médico le aconsejará (ver a continuación en "Embarazo, lactancia y fertilidad - Advertencia importante para las mujeres").

Si no está seguro, hable con su médico o farmacéutico antes de tomar Valnar.

¿Qué debo tener en cuenta antes de tomar Valnar y durante el tratamiento?

- Su médico debe realizar exámenes de su hígado antes de que usted inicie el tratamiento y periódicamente durante los 6 primeros meses, especialmente en pacientes de riesgo.
- Si se administra valproato sódico, a niños menores de 3 años y en edad escolar tratados simultáneamente con otros fármacos antiepilépticos además de valproato sódico, o que padecen otra enfermedad neurológica o metabólica y formas graves de epilepsia.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

- Se debe tener especial cuidado si se administra valproato sódico a niños menores de 3 años se debe evitar especialmente la administración conjunta de aspirina.
- Si sufre un deterioro de las funciones del riñón o hipoproteinemia (disminución de los niveles de proteínas en sangre), es posible que su médico desee controlar los niveles de valproato en sangre o bien adaptar la dosis.
- Se puede producir un aumento de peso al inicio del tratamiento.
- **Si usted es mujer en edad fértil: La decisión de tomar VALPROATO SÓDICO 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 sección de Embarazo, lactancia y fertilidad).**

Informe a su médico si usted:

- Si usted 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 estómago, náuseas, ictericia (coloración amarilla de la piel u ojos), hinchazón de las piernas o empeoramiento de la epilepsia o sensación de malestar generalizado. En este caso, deberá consultar a su médico inmediatamente. En un número muy pequeño de pacientes valproato sódico puede afectar al hígado o al páncreas. La alteración de la función del hígado junto con la alteración del páncreas aumenta el riesgo de desenlace mortal.
- Si padece lupus eritematoso sistémico.
- Si padece cualquier trastorno del metabolismo, 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 padece alteraciones de la sangre (coagulación sanguínea o trombocitopenia). Se recomienda la realización de un análisis de sangre (hemograma completo) antes del inicio del tratamiento o antes de una intervención quirúrgica y en casos de hematomas o hemorragias espontáneos.
- 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, contacte inmediatamente con su médico.

¿Puedo tomar Valnar con otros medicamentos?

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que está tomando o planea tomar. Ello incluye medicamentos bajo receta, medicamentos de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

Algunos medicamentos pueden alterar el efecto de valproato sódico o viceversa. Entre estos medicamentos se incluyen:

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

- Neurolépticos (fármacos utilizados para tratar trastornos psiquiátricos).
- 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, fenitoina, primidona, lamotrigina (el riesgo de aparición de erupción cutánea puede incrementarse cuando se administran conjuntamente lamotrigina y ácido valproico), carbamazepina.
- Zidovudina (fármaco utilizado para tratar infecciones por VIH y SIDA).
- Mefloquina (fármaco utilizado para tratar o prevenir la malaria).
- Aspirina (Ver sección "¿Qué debo tener en cuenta antes de tomar Valnar y durante el tratamiento?")
- Anticoagulantes (fármacos utilizados para prevenir la formación de coágulos de sangre).
- Cimetidina (fármaco utilizado para tratar las úlceras de estómago).
- Eritromicina, ertapenem, meropenem, imipenem (antibióticos).
- Nimodipina (fármaco utilizado en el tratamiento de la hipertensión, angina de pecho y trastornos de los vasos sanguíneos).
- Etosuximida, felbamato (fármacos utilizados para el tratamiento de la epilepsia).

La actividad de éstos y otros medicamentos puede quedar afectada por valproato sódico o bien pueden afectar directamente la actividad de valproato sódico. Es posible que usted necesite diferentes dosis de medicamento o bien puede necesitar tomar medicamentos distintos. Su médico o farmacéutico le aconsejará.

No ingerir bebidas alcohólicas.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Advertencia importante para las mujeres:

Trastorno bipolar y migraña

- Para el trastorno bipolar y migraña, no debe utilizar VALNAR si está embarazada.
- Para el trastorno bipolar y migraña, si es mujer con capacidad de gestación, no debe tomar VALNAR, a menos que use un método eficaz para el control de la natalidad (anticoncepción) durante todo el tratamiento con VALNAR. No deje de tomar VALNAR o su anticonceptivo, hasta que haya hablado esto con su médico. Su médico le aconsejará.

Epilepsia

- Para epilepsia, no debe utilizar VALNAR si está embarazada, a menos que no funcione ningún otro tratamiento.

- Para epilepsia, si es mujer con capacidad de gestación, no debe tomar

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

VALNAR, a menos que use un método eficaz para el control de la natalidad (anticoncepción) durante todo el tratamiento con VALNAR. No deje de tomar VALNAR o su anticonceptivo, hasta que haya hablado esto con su médico. Su médico le aconsejará.

Riesgos del valproato cuando se toma durante el embarazo independientemente de la enfermedad para la que lo utilice

Hable con su médico inmediatamente si está planeando tener un bebé o está embarazada.
Valproato conlleva un riesgo cuando se toma durante el embarazo. Con la dosis más alta, el riesgo es mayor, pero todas las dosis tienen un riesgo.
Valproato puede causar defectos congénitos graves y puede afectar a la forma en la que el niño se desarrolla y crece. Los defectos congénitos que se han notificado incluyen espina bífida (donde los huesos de la espina dorsal no se desarrollan adecuadamente); malformaciones del cráneo y de la cara, del corazón, de riñón, del aparato urinario, de los órganos sexuales y defectos de las extremidades.
Si toma valproato durante el embarazo tiene un riesgo mayor que otras mujeres de tener un niño con defectos congénitos que requiera tratamiento médico. Como valproato ha sido utilizado durante muchos años, se sabe que, de las mujeres que toman valproato, alrededor de 10 bebés de cada 100 tendrán defectos congénitos, en comparación con 2 a 3 bebés de cada 100 nacidos de mujeres que no tienen epilepsia.
Se estima que hasta el 30-40% de los niños en edad preescolar cuyas madres tomaron valproato durante el embarazo pueden tener problemas de desarrollo en la infancia. Los niños afectados pueden hablar y caminar con lentitud, ser intelectualmente menos capacitados que otros niños y tener dificultades del lenguaje y la memoria.
En los niños expuestos a valproato se diagnostican con mayor frecuencia trastornos de espectro autista y existen algunas evidencias de que estos niños podrían desarrollar síntomas de Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH).
Antes de recetarle este medicamento, su médico le habrá explicado qué le puede ocurrir a su bebé si usted se queda embarazada mientras toma valproato. Si decide más tarde que quiere tener un bebé, no debe dejar de tomar su medicamento o su método anticonceptivo hasta que lo hable con su médico.
Si es un padre o cuidador de una niña en tratamiento con valproato, debe contactar con su médico cuando su niña en tratamiento con valproato tenga la menarca.
Consulte a su médico sobre la toma de ácido fólico mientras intenta tener un bebé. El ácido fólico puede disminuir el riesgo general de espina bífida y de abortos tempranos que existen durante todos los embarazos. Sin embargo, es poco probable que reduzca el riesgo de defectos congénitos asociados con el uso de valproato.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

Elija y lea las situaciones que le afectan de las descritas a continuación:

- ESTOY COMENZANDO EL TRATAMIENTO CON VALNAR.
- ESTOY TOMANDO VALNAR Y NO TENGOINTENCIÓN DE TENER UN BEBÉ.
- ESTOY TOMANDO VALNAR Y TENGOINTENCIÓN DE TENER UN BEBÉ.
- ESTOY EMBARAZADA Y ESTOY TOMANDO VALNAR

ESTOY COMENZANDO EL TRATAMIENTO CON VALNAR

Si esta es la primera vez que le han recetado VALNAR, su médico le habrá explicado los riesgos para el feto si usted se queda embarazada.
Si usted tiene capacidad de gestación, necesitará asegurarse de utilizar un método anticonceptivo eficaz sin interrupción durante todo su tratamiento con VALNAR. Consulte a su médico si necesita consejo sobre anticoncepción.

Mensajes importantes:

- **Se debe excluir el embarazo antes de comenzar el tratamiento con VALNAR, mediante el resultado de una prueba de embarazo, confirmada por su médico.**

- **Debe usar un método para el control de la natalidad eficaz (anticoncepción) durante todo el tratamiento con VALNAR.**

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

- Debe realizar consultas regulares (al menos anuales) con un especialista con experiencia en el tratamiento del trastorno bipolar o epilepsia o migraña. Durante esta visita, su médico se asegurará de que conozca y haya entendido todos los riesgos y advertencias relacionados con el uso de valproato durante el embarazo.

- **Informe a su médico si quiere tener un bebé.**

- **Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.**

ESTOY TOMANDO VALNAR Y NO TENGO INTENCIÓN DE TENER UN BEBÉ

Si continúa el tratamiento con VALNAR pero no planea tener un bebé, asegúrese

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

de utilizar un método anticonceptivo eficaz sin interrupción durante todo su tratamiento con VALNAR. Consulte a su médico si necesita consejo sobre anticoncepción.

Mensajes importantes:

- Debe usar un método para el control de la natalidad eficaz (anticoncepción) durante todo el tratamiento con VALNAR.
- Debe hablar con su médico sobre anticoncepción (control de la natalidad). Su médico le dará información sobre cómo prevenir un embarazo y puede derivarla a un especialista para que le aconseje sobre el control de la natalidad.
- Debe realizar consultas regulares (al menos anuales) con un especialista con experiencia en el tratamiento del trastorno bipolar o epilepsia o migraña. Durante esta visita, su médico se asegurará de que conozca y haya entendido todos los riesgos y advertencias relacionados con el uso de valproato durante el embarazo.
- Informe a su médico si quiere tener un bebé.
- Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

ESTOY TOMANDO VALNAR Y TENGO INTENCIÓN DE TENER UN BEBÉ

Si está planeando tener un bebé, primero programe una cita con su médico.

No deje de tomar VALNAR o su método anticonceptivo, hasta que lo hable con su médico. Su médico le aconsejará.

Los bebés nacidos de madres que han estado en tratamiento con valproato tienen riesgos importantes de defectos congénitos y problemas de desarrollo que pueden ser gravemente debilitantes. Su médico le derivará a un especialista con experiencia en el tratamiento del trastorno bipolar o migraña o epilepsia, para que las opciones de tratamiento alternativo se puedan evaluar desde el principio. Su especialista puede realizar varias acciones para que su embarazo se desarrolle de la mejor manera posible y los riesgos para usted y el feto se reduzcan tanto como sea posible.
Su especialista puede decidir que cambie la dosis de VALNAR o que cambie a otro medicamento, o que deje su tratamiento con VALNAR mucho tiempo antes de quedarse embarazada - para asegurarse que su enfermedad está estable.

Consulte a su médico sobre la toma de ácido fólico cuando está intentando tener un bebé. El ácido fólico puede disminuir el riesgo general de espina bífida y de aborto temprano que existe en todos los embarazos. Sin embargo, no es probable

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

que se reduzca el riesgo de defectos congénitos asociados al uso de valproato.

Mensajes importantes:

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

ESTOY EMBARAZADA Y ESTOY TOMANDO VALNAR

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

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

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

En circunstancias excepcionales cuando <Nombre comercial> sea la única opción de tratamiento durante el embarazo será estrechamente monitoreada, tanto para el manejo de su enfermedad subyacente como para comprobar cómo se está desarrollando el feto. Usted y su pareja pueden recibir asesoramiento y apoyo en relación al embarazo con exposición a valproato.

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

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

Mensajes importantes:

- Programe una cita urgente con su médico si está embarazada o si piensa que puede estar embarazada.

- No deje de tomar VALNAR a menos que su médico se lo diga.

- Asegúrese de que la remitan a un especialista con experiencia en el tratamiento de epilepsia, trastorno bipolar o migraña para evaluar la necesidad de opciones de tratamiento alternativas.

- Debe tener asesoramiento sobre los riesgos de VALNAR durante el embarazo, incluyendo teratogenicidad y efectos del desarrollo en niñas.

- Asegúrese de que le remiten a un especialista en control prenatal para detectar la posible aparición de malformaciones.

Lactancia
Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

El valproato sódico pasa a la leche materna. 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 Valproato sódico, especialmente los trastornos de la sangre (ver sección ¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER VALNAR?).

CONDUCCIÓN Y USO DE MÁQUINAS
Observe su respuesta a la medicación porque en algunos casos se ha producido somnolencia o ligero mareo, especialmente al inicio del tratamiento o en combinación con otros fármacos antiepilépticos o benzodiazepinas, a las dosis habituales. Si así fuera, absténgase de conducir y manejar maquinaria peligrosa.

¿CÓMO DEBO TOMAR VALNAR?
El tratamiento con VALNAR se debe iniciar y supervisar por un médico especializado en el tratamiento de la epilepsia o trastorno bipolar o migraña.

Tome Valnar exactamente como se lo indicó el médico, a las horas del día que correspondan, respetando las dosis y duración. Deberá tomarlos enteros, sin masticar.

Su médico le indicará la duración de su tratamiento con Valproato sódico. Asegúrese de realizar las revisiones periódicas con su médico. Esto es muy importante, ya que la dosis que Usted está tomando puede necesitar modificaciones a lo largo del tiempo. Valproato sódico 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 valproato sódico, se

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

establecen de acuerdo con el peso corporal, su situación concreta y el criterio del médico prescriptor.

¿QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS?
Si por alguna razón usted ha tomado más divalproato de sodio que debiera, contacte a su médico o vaya al hospital inmediatamente. Recuerde que debe tener la caja con usted para que quede claro qué medicamentos ha tomado. También puede comunicarse a los centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4962-6666/2247; Hospital Posadas: (01) 4654-6648 / 4658-7777".

Una sobredosis de valproato sódico puede ser peligrosa. Entre los síntomas por intoxicación destacan confusión, sedación o incluso coma, debilidad muscular y falta de reflejos. Por ello acuda al centro hospitalario más cercano donde se le trataran los síntomas y se le realizará una monitorización cardio-respiratoria.
Si olvidó tomar Valproato sódico:
En caso de olvido de una dosis, espere a la siguiente. Pero no tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.
Si se interrumpe el tratamiento con Valproato sódico:
La suspensión brusca del tratamiento con VALPROATO DE SODIO, sin indicación expresa de su médico puede ser perjudicial para usted, ya que se podrían desencadenar episodios con convulsiones con graves consecuencias.

¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER VALNAR?
Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.
Si tiene alguna de las siguientes reacciones adversas, es posible que necesite con urgencia atención médica. Contacte un médico o vaya al hospital más cercano inmediatamente:

Los efectos adversos muy frecuentes que afectan a más de 1 persona de cada 10 son:
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, náuseas y diarrea.

Los efectos adversos frecuentes que afectan a más de 1 persona de cada 100 son:
- Trastornos de la sangre: reducción del número de plaquetas (trombocitopenia),
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: incremento de peso,
- Trastornos hepáticos: cambios en las pruebas del hígado,
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: pérdida de cabello (transitorio y relacionado con la dosis). Alteraciones de las uñas

Los efectos adversos poco frecuentes que afectan a más de 1 persona de cada 1.000 son:
- Trastornos del sistema nervioso: incoordinación de movimientos (ataxia), somnolencia
- Trastornos de la función del hígado.

Los efectos adversos raros que afectan a menos de 1 persona de cada 10.000 son:

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

- Trastornos de la sangre: anemia (disminución del número de glóbulos rojos en la sangre) y disminución del número de glóbulos blancos en sangre (leucopenia),
- Trastornos del oído: sordera.

Los efectos adversos muy raros que afectan a menos de 1 persona de cada 100.000 son:
- Trastornos de la sangre: problemas de coagulación,
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: disminución de sodio en sangre (hiponatremia),
- Trastornos del sistema nervioso: empeoramiento de la función mental provocando confusión y cambios en el intelecto o razonamiento (demencia reversible), trastorno del cerebro reversible caracterizado por temblor y dificultad en la marcha, el movimiento y la coordinación, temblor transitorio y somnolencia, hiperamoniemia (aumento del amonio en sangre) que puede estar relacionada con síntomas del sistema nervioso, hiperactividad o irritabilidad (sobre todo en niños al inicio del tratamiento). En casos aislados o asociados a un aumento de las crisis convulsivas durante el tratamiento, se han descrito casos de confusión que disminuyen tras la suspensión del tratamiento y la reducción de la dosis
- Trastornos gastrointestinales: inflamación del páncreas (pancreatitis) que puede llegar a ser mortal,
- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: lesiones en la piel como manchas rojas, ampollas e incluso descamación,
- Trastornos del riñón: orinar involuntariamente (enuresis), eliminación excesiva de ciertos compuestos a través de la orina (síndrome de Fanconi) dando lugar a deshidratación por orinar con mayor frecuencia.
- Trastornos generales: hinchazón de tobillos, pies y piernas por acumulación de líquidos (edema periférico).

Otros efectos adversos de frecuencia no determinada:
- Trastornos inmunológicos: reacciones alérgicas
- Trastornos de los vasos: vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos).
- Trastornos del aparato reproductor: falta de menstruación y menstruaciones irregulares
- Trastornos del sistema nervioso: sedación (efecto tranquilizante), trastornos extrapiramidales (realización de movimientos involuntarios).

Informe a su médico inmediatamente si aparece cualquiera de las siguientes reacciones adversas graves, ya que es posible que Usted necesite atención médica urgente:

- Comportamiento extraño asociado o no a una mayor frecuencia o gravedad de los ataques convulsivos, pérdida de energía, particularmente si está tomando fenobarbital (medicamento utilizado para el tratamiento de las convulsiones) al mismo tiempo o si la dosis de valproato sódico se ha aumentado repentinamente.
- Vómitos repetidos, fatiga extrema, dolor de abdomen, somnolencia, debilidad, pérdida de apetito, dolor intenso en la parte superior del estómago, náuseas, ictericia (coloración amarilla de la piel u ojos), hinchazón de las piernas o

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

empeoramiento de la epilepsia o sensación de malestar generalizado.
- Problemas de coagulación de la sangre:
- Aparición espontánea de hematomas o sangrado.
- Descamación o alteraciones de la piel.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte inmediatamente a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.
También puede comunicar los efectos adversos al Laboratorio Ivax Argentina a través del teléfono del Programa de Apoyo a Paciente, 0800-666-3342, o al Sistema Nacional de Farmacovigilancia a través del teléfono (+54-11) 4340-0866 o la página web https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia.
Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

¿CÓMO DEBO CONSERVAR VALNAR?
Conservar en su envase original, a temperatura no mayor de 25ºC.

RECORDATORIO
"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas."

PRESENTACIONES
Envases conteniendo 20, 30, 40, 50, 500 y 1000 comprimidos recubiertos entéricos, siendo los dos últimos de uso hospitalario exclusivo.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 42.530
IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 - Piso 18 (C1008) Ciudad Autónoma de Bs. As.
Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp
o llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha de última revisión:

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-94215789-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 18 de Octubre de 2019

Referencia: EX-2019-69353817- IVAX - inf. pacientes - Certificado N42.530.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.18 13:42:35 -03:00

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.18 13:42:37 -03:00