



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

DISPOSICIÓN N° 9674

BUENOS AIRES, 30 AGO. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-009927-12-7 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones ROEMMERS S.A.I.C.F. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

[Handwritten marks]



DISPOSICIÓN N° 9674

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

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Gestión de Información Técnica.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos dependiente del Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.



DISPOSICIÓN N° 9674

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial IMPROVAL y nombre/s genérico/s DIVALPROATO DE SODIO, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por ROEMMERS S.A.I.C.F., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º- Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.



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

DISPOSICIÓN N° 9 6 7 4

ARTICULO 4º- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º- Regístrese. Inscribáse en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-009927-12-7

DISPOSICIÓN N°: 9 6 7 4


Dr. ROBERTO LEDESMA
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL
INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°: **9 6 7 4**

Nombre comercial: IMPROVAL.

Nombre/s genérico/s: DIVALPROATO DE SODIO.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: CALLE JOSE E. RODO 6424, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: IMPROVAL.

Clasificación ATC: N03AG01.

Indicación/es autorizada/s: Epilepsia: es utilizado en el tratamiento de las crisis de ausencia simples o complejas. También puede ser utilizada, junto a otras drogas anticonvulsivantes en el manejo de otro tipo de epilepsias incluyendo las crisis de ausencia y crisis mixtas. En las epilepsias generalizadas tónico-clónicas se la considera como droga de elección. Manía: está indicado como tratamiento



9674

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

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

Concentración/es: 134.55 mg de DIVALPROATO DE SODIO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DIVALPROATO DE SODIO 134.55 mg.

Excipientes: DIOXIDO DE SILICIO 42.5 mg, POVIDONA 14.625 mg, TALCO 6.75 mg, DIOXIDO DE TITANIO 1.85 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 24.825 mg, MONOGLICERIDOS DIACETILADOS 1.26 mg, COLORANTE ROJO ALLURA LACA ALUMINICA 0.03 mg, HIPROMELOSA FTALATO 13.11 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30, 50, 60 Y 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30, 50, 60 Y 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 36 meses.



9674

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

Forma de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA INFERIOR A 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: IMPROVAL.

Clasificación ATC: N03AG01.

Indicación/es autorizada/s: Epilepsia: es utilizado en el tratamiento de las crisis de ausencia simples o complejas. También puede ser utilizada, junto a otras drogas anticonvulsivantes en el manejo de otro tipo de epilepsias incluyendo las crisis de ausencia y crisis mixtas. En las epilepsias generalizadas tónico-clónicas se la considera como droga de elección. Manía: está indicado como tratamiento de los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar. Migraña: IMPROVAL está indicado para la profilaxis de la cefalea migrañosa. No hay evidencias que avale la utilidad del Divalproato de sodio como tratamiento agudo de este tipo de cefalea. Debido a que el Divalproato de sodio puede ser perjudicial para el feto, se deberá considerar su uso en mujeres con potencial de quedar embarazadas después de haber evaluado los riesgos/beneficios del tratamiento.

Concentración/es: 269.06 mg de DIVALPROATO DE SODIO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DIVALPROATO DE SODIO 269.06 mg.



9674

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

Excipientes: DIOXIDO DE SILICIO 85 mg, POVIDONA 29.25 mg, TALCO 13.5 mg, DIOXIDO DE TITANIO 3.7 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 49.65 mg, MONOGLICERIDOS DIACETILADOS 2.52 mg, COLORANTE ROJO ALLURA LACA ALUMINICA 0.06 mg, HIPROMELOSA FTALATO 26.22 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30, 50, 60 Y 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30, 50, 60 Y 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA INFERIOR A 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: IMPROVAL.

Clasificación ATC: N03AG01.

Indicación/es autorizada/s: Epilepsia: es utilizado en el tratamiento de las crisis de ausencia simples o complejas. También puede ser utilizada, junto a otras



9674

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

drogas anticonvulsivantes en el manejo de otro tipo de epilepsias incluyendo las crisis de ausencia y crisis mixtas. En las epilepsias generalizadas tónico-clónicas se la considera como droga de elección. Manía: está indicado como tratamiento de los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar. Migraña: IMPROVAL está indicado para la profilaxis de la cefalea migrañosa. No hay evidencias que avale la utilidad del Divalproato de sodio como tratamiento agudo de este tipo de cefalea. Debido a que el Divalproato de sodio puede ser perjudicial para el feto, se deberá considerar su uso en mujeres con potencial de quedar embarazadas después de haber evaluado los riesgos/beneficios del tratamiento.

Concentración/es: 538.1 mg de DIVALPROATO DE SODIO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DIVALPROATO DE SODIO 538.1 mg.

Excipientes: DIOXIDO DE SILICIO 170 mg, POVIDONA 58.5 mg, TALCO 27 mg, DIOXIDO DE TITANIO 7.4 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 99.3 mg, MONOGLICERIDOS DIACETILADOS 5.04 mg, COLORANTE ROJO ALLURA LACA ALUMINICA 0.12 mg, HIPROMELOSA FTALATO 52.44 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30, 50, 60 Y 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

[Handwritten signature]



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

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30, 50, 60 Y 100
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA
INFERIOR A 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN Nº:

9 6 7 4

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N° **9 6 7 4**

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'R. Lebe'.

Dr. ROBERTO LEBE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



30 AGO. 2015 9 6 7 4 00000047



INDUSTRIA ARGENTINA

CONTENIDO: Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Improval 125
Divalproato de Sodio
Comprimidos recubiertos
Vía oral
VENTA BAJO RECETA

Fórmula:

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

Posología: Ver prospecto interior.

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

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:

Directora Técnica: Mirta Beatriz Fariña – Farmacéutica

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

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

ROEMMERS S.A.I.C.F.

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

www.roemmers.com.ar

Fecha de Vencimiento:

Partida N°:

NOTA: Este mismo proyecto de rótulo se utilizará para los envases conteniendo 50, 60 y 100 comprimidos recubiertos.

ROEMMERS SAICF
JORGELINA D'ANGELO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA N° 12.663

GRACIELA B. SHINYASHKI
APODERADA



9674 00000043



INDUSTRIA ARGENTINA

CONTENIDO: Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Improval 250
Divalproato de Sodio
Comprimidos recubiertos
Vía oral
VENTA BAJO RECETA

Fórmula:

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

Posología: Ver prospecto interior.

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

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°:

Directora Técnica: Mirta Beatriz Fariña – Farmacéutica

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

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


ROEMMERS S.A.I.C.F.

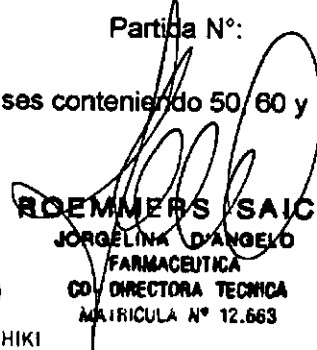
Fray J. Sarmiento 2350, B1636AKJ, Olivos, Pcia. de Buenos Aires
www.roemmers.com.ar

Fecha de Vencimiento:

Partida N°:

NOTA: Este mismo proyecto de rótulo se utilizará para los envases conteniendo 50/60 y 100 comprimidos recubiertos.


GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA


ROEMMERS SAICF
JORGELINA D'ANGELO
FARMACEUTICA
CD. DIRECTORA TECNICA
MATRICULA N° 12.663



00000049

9674

INDUSTRIA ARGENTINA

CONTENIDO: Envases conteniendo 30
comprimidos recubiertos.

Improval 500
Divalproato de Sodio
Comprimidos recubiertos
Vía oral
VENTA BAJO RECETA

Fórmula:

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

Posología: Ver prospecto interior.

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

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:

Directora Técnica: Mirta Beatriz Fariña – Farmacéutica

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

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

ROEMMERS S.A.I.C.F.

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

www.roemmers.com.ar

Fecha de Vencimiento:

Partida N°:

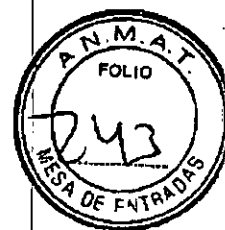
NOTA: Este mismo proyecto de rótulo se utilizará para los envases conteniendo 50, 60 y
100 comprimidos recubiertos.

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

ROEMMERS SAICF
JORGELINA D'ANGELO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA N° 12.663



9674



INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

Improval
Divalproato de Sodio
Comprimidos recubiertos
Vía oral

FORMULAS

Improval 125

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

Improval 250

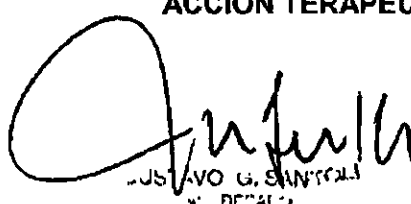
Cada comprimido recubierto contiene: Divalproato de sodio 269,060 mg (equivalente a Acido Valproico 250,000 mg). Excipientes: Povidona 29,250 mg; Dióxido de silicio 85,000 mg; Almidón pregelatinizado 49,650 mg; Talco 13,500 mg; Dióxido de titanio 3,700 mg; Ftalato de hipromelosa 26,220 mg; Monoglicéridos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

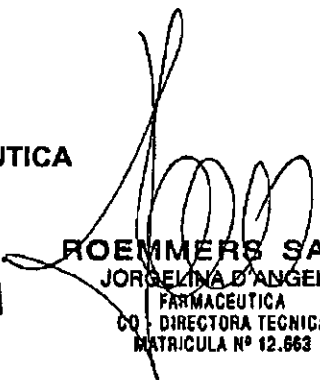
Improval 500

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Anticonvulsivante.


JUSTO G. SANTOLALLA
FARMACÉUTICO


ROEMMERS SAICF
JORGELINA D'ANGELO
FARMACEUTICA
CO. DIRECTORA TECNICA
MATRICULA Nº 12.663



ROEMMERS

9674



INDICACIONES

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

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

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

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

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

Farmacocinética:

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

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

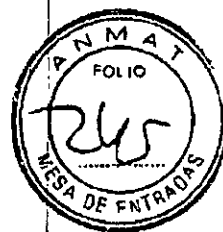
GUSTAVO

ROEMMERS SAICF
JORGELINA D'ANGELO
FARMACEUTICA
CO - DIRECTORA TECNICA
MATRICULA N° 12.683



ROEMMERS

9674



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

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

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

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

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

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

CONTRAINDICACIONES

El ácido valproico no deberá administrarse a pacientes con enfermedad hepática o disfunción hepática significativa. Está contraindicado en pacientes con trastornos del ciclo de

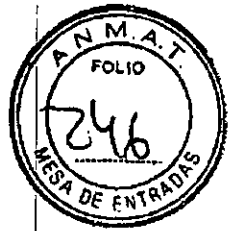
GUSTAVO...

ROEMMERS SAICF
JORGELINA D'ANGELO
FARMACÉUTICA
CO. DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA N° 12.883



ROEMMERS

9674



la urea y en aquellos con conocida hipersensibilidad a la droga o a alguno de los componentes de la especialidad medicinal.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Hepatotoxicidad: el ácido valproico puede causar un serio daño hepático o potencialmente una hepatotoxicidad fatal. La función hepática deberá evaluarse al comienzo del tratamiento o durante el mismo, por lo que se sugiere evaluarla especialmente durante los 6 primeros meses del inicio del tratamiento. La terapia con ácido valproico deberá suspenderse ante la evidencia o sospecha de algún tipo de alteración de la función hepática (principalmente las pruebas que reflejan la síntesis de proteínas). Existe riesgo de hepatotoxicidad en niños y pacientes que reciben ácido valproico como coadyuvante de un tratamiento antiepiléptico, con enfermedades metabólicas congénitas, severos trastornos convulsivos acompañados de retardo mental o enfermedad orgánica cerebral. La frecuencia de la hepatotoxicidad fatal decrece con la edad.

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

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

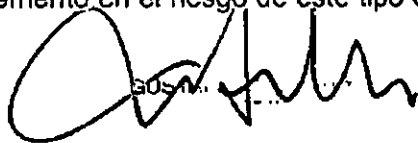
ROEMMERS SAICF
JORGE LINA D'ANGELO
FARMACEUTICA
CO - DIRECTORA TECNICA
MATRICULA Nº 12.663

infantiles inexplicables (varones principalmente), -pacientes con otros signos o síntomas de trastornos del ciclo de la urea.

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

Embarazo, Fertilidad y Lactancia: El ácido valproico puede producir efectos teratogénicos. Existen datos que sugieren una incidencia aumentada de malformaciones congénitas asociadas con el uso de ácido Valproico en mujeres con trastornos convulsivos durante el embarazo, en comparación con mujeres embarazadas, con trastornos convulsivos, que no utilizaron drogas antiepilépticas durante el mismo; en mujeres embarazadas con trastornos convulsivos que utilizaron otras drogas anticonvulsivantes; y en comparación con la población en general. El uso de ácido Valproico, en mujeres en edad fértil, será evaluado y se considerarán los riesgos contra los beneficios potenciales del tratamiento. La incidencia de defectos del tubo neural en el feto está aumentada en mujeres embarazadas que reciben valproato en el primer trimestre de embarazo. Se han informado de otras anomalías congénitas (defectos craneofaciales, malformaciones cardiovasculares, otras anomalías que involucran distintos órganos y sistemas) compatibles e incompatibles con la vida han sido reportados en niños de mujeres tratadas con ácido valproico durante el embarazo; no hay suficientes datos disponibles para determinar la incidencia de estas anomalías. También se ha informado a cerca de que los niños nacidos de madres, quienes fueron tratadas con ácido Valproico durante el embarazo, tienen un mayor riesgo de tener puntajes bajos en los test cognitivos, en comparación con otros niños nacidos de madres quienes estaban expuestas a otra medicación anticonvulsiva. La mayor incidencia de defectos congénitos en mujeres con trastornos convulsivos tratadas con drogas antiepilépticas no puede considerarse como una relación causa/efecto. Se sugiere que las medicaciones antiepilépticas no debieran ser suspendidas en forma abrupta en pacientes embarazadas que reciban la droga para prevenir crisis epilépticas mayores debido a la alta posibilidad de precipitar el status epiléptico con presencia de hipoxia y riesgo de muerte. En los casos en los que la severidad y la frecuencia del trastorno convulsivo fueran tales que el retiro de la medicación no ofreciera ningún riesgo serio para la pacientes, se podrá considerar la interrupción del fármaco antes y durante el embarazo. Sin embargo, aún hasta un ataque convulsivo leve puede presentar cierto riesgo para el feto/embrión en desarrollo. Debido a que el ácido valproico se distribuye en la leche, la droga debe ser usada con precaución durante la lactancia; los potenciales riesgos para el lactante son desconocidos.

Ideas y comportamiento suicida: En base a un reporte internacional a cerca de comportamientos suicidas e ideas suicidas con drogas antiepilépticas (DAES), se ha observado un incremento en el riesgo de este tipo de conductas luego de aproximadamente



ROEMMERS SAICF
JORCELINA D'ANGELO
FARMACEUTICA
GO - DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA Nº 12.663

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

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

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

La influencia de ácido valproico sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias es importante. Se debe advertir al paciente la posibilidad de que el ácido valproico cause la aparición de somnolencia, especialmente en casos de politerapia anticonvulsiva o en asociación con benzodiazepinas.

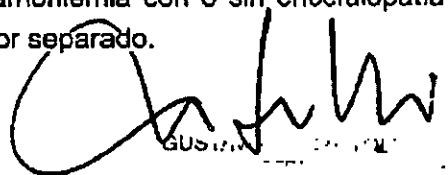
Interacciones Medicamentosas:

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

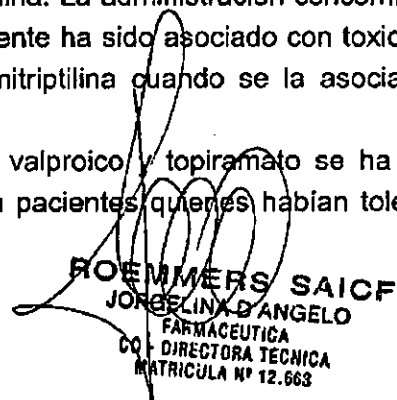
Diazepam: el ácido valproico desplaza al diazepam de su sitio de unión a proteínas e inhibe su metabolismo. La coadministración del ácido valproico aumenta la fracción libre del diazepam. El clearance plasmático y el volumen de distribución del diazepam libre se reducen en presencia del ácido valproico.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

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

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



GUSTAVO

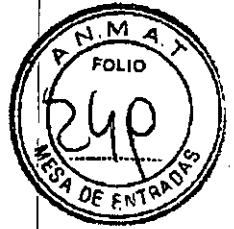


ROEMMERS SAICF
JORGELINA D'ANGELO
FARMACEUTICA
CQ DIRECTORA TECNICA
MATRICULA Nº 12.663



ROEMMERS

9674



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

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

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

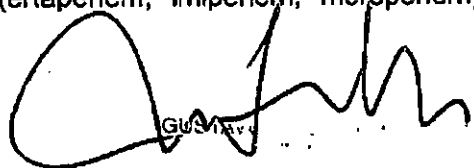
Fenobarbital: la administración concomitante de fenobarbital y ácido valproico puede resultar en un incremento de las concentraciones séricas del fenobarbital (a través de la inhibición del catabolismo hepático) con posible aparición de sedación grave y una excesiva somnolencia. Esta combinación producir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

Carbamazepina: se ha descrito que la administración conjunta de ácido valproico y carbamazepina causa toxicidad clínica, el ácido valproico puede incrementar los niveles de carbamazepina hasta un nivel tóxico a pesar de que los niveles de carbamazepina se mantengan dentro del rango terapéutico.

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

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

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


GUSTAVO

ROEMMERS SAICF
JORGELINA D'ANGELO
FARMACEUTICA
CO - DIRECTORA TECNICA
MATRICULA Nº 12.888



ROEMMERS

9674



control de las convulsiones. Se recomienda controlar frecuentemente las concentraciones plasmáticas de ácido valproico al inicio del tratamiento con estos antibióticos.

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

Tolbutamida: estudio in Vitro se agregó tolbutamida a muestras de plasma tomadas de pacientes tratados con ácido valproico, la fracción libre de tolbutamida aumentó 20 a 50%.

Se desconoce la relevancia clínica de dicho desplazamiento. Antiácidos: habitualmente, el ácido valproico en asociación con antiácidos no reveló ningún efecto sobre la absorción del ácido valproico.

Clorpromazina: un estudio reveló un aumento leve en los niveles de ácido valproico cuando se asociaba a clorpromazina. Haloperidol: un estudio reveló que no se registraron variaciones significativas en los niveles mínimos de ácido valproico.

Las siguientes drogas no se han revelado interacciones clínicamente significativas cuando se asociaron con ácido valproico: Acetaminofen, Clozapina, Litio, Lorazepam, Anticonceptivos

esteroides orales.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas más frecuentemente descritas son las molestias gastrointestinales (dolor, náuseas y diarrea) que suelen ocurrir al comienzo del tratamiento, aunque normalmente desaparecen a los pocos días, sin discontinuar el tratamiento.

Se han observado casos graves (e incluso fatales) de daño hepático, particularmente en niños tratados con dosis altas o en combinación con otros antiepilépticos.

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

También se informaron casos de anorexia, calambres abdominales y constipación.

Pancreatitis: (ver precauciones y advertencias)

Sistema Nervioso: se observaron efectos sedantes en pacientes que recibían ácido valproico como monoterapia, y en mayor frecuencia en pacientes tratados con terapia combinada.

La sedación suele desaparecer con la reducción de la otra medicación antiepiléptica. Se ha observado temblor (posiblemente relacionado con la dosis), alucinaciones, ataxia, cefalea, nistagmo, diploplia, asterixis, disartria, confusión, mareos,

vértigo, hipoestesia, incoordinación y parkinsonismo. Coma, ha sido reportado raramente en caso como monoterapia o en combinación con fenobarbital.

Raramente pacientes han desarrollado encefalopatía con o sin fiebre sin evidencias de disfunción hepática o concentraciones anormales de ácido valproico.

Otros reportes han descrito atrofia cerebral reversible y demencia.

Alteraciones hepáticas: elevaciones menores de las transaminasas hepáticas y LDH ocurren en forma frecuente en pacientes tratados con ácido valproico.

Ocasionalmente el incremento de la concentración de la bilirrubinemia y cambios en otros parámetros hepáticos podría reflejar una potencial hepatotoxicidad seria (ver precauciones y advertencias).

ROEMMERS SAICF
JORSELINA D'ANGELO
FARMACEUTICA
CD - DIRECTORA TECNICA
MATRICULA Nº 12.663



ROEMMERS

9674



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

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

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

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

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

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

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

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

SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

GUSTAVO A. ...

ROEMMERS SAICF
JORGELINA D'ANGELO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA N° 12.662



ROEMMERS

9674



PRESENTACIONES

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

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

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

Fecha de última revisión:

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

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°:**

Directora Técnica: Mirta Beatriz Fariña – Farmacéutica

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

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

ROEMMERS S.A.I.C.F.

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

www.roemmers.com.ar

UBI...

**ROEMMERS SAICF
JORGELINA D'ANGELO
FARMACÉUTICA
CO DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA N° 12.883**

PROSPECTO: INFORMACION PARA EL PACIENTE

IMPROVAL
DIVALPROATO DE SODIO
Comprimidos recubiertos
Vía oral

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, **CONSULTE A SU MÉDICO Y/O FÁRMACÉUTICO.**
- Este medicamento se le ha recetado a usted sólo para su problema médico actual y no se lo recomiende a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarle.

QUE ES IMPROVAL Y PARA QUE SE UTILIZA

IMPROVAL pertenece al grupo de los medicamentos denominados antiepilépticos.

IMPROVAL está indicado en:

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

ANTES DE USAR IMPROVAL

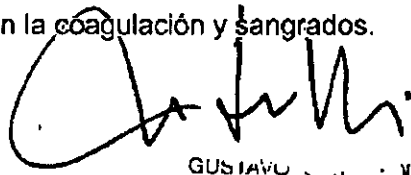
No tome IMPROVAL

- Si es alérgico al divalproato de sodio o a cualquiera de los demás componentes del medicamento.
- Si padece de cualquier enfermedad o patología severa del hígado.
- Si padece de un trastorno metabólico relacionado con el metabolismo de la urea.


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

Tenga especial cuidado con IMPROVAL si Ud.:

- Padece de alguna enfermedad hepática.
- Padece alguna enfermedad del páncreas.
- Padece algún trastorno metabólico donde aumenten los niveles en sangre de urea o amonio.
- Padece alguna enfermedad que altere la cantidad de plaquetas en sangre o problemas en la coagulación y sangrados.



GUSTAVO

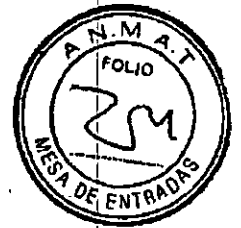


ROEMMERS SAICF
JORGELINA D'ANGELO
FARMACEUTICA
CO - DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA Nº 12.663



ROEMMERS

9674



- Padece durante el tratamiento con IMPROVAL pensamientos de suicidio o de autolesionarse. Si esto ocurriera, consulte a su médico inmediatamente.

Uso de otros medicamentos

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

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

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

Embarazo: Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar IMPROVAL.

No debe tomar este medicamento si está embarazada o es una mujer en edad fértil, a menos que su médico se lo indique explícitamente.

Se sabe que las madres epilépticas presentan un riesgo mayor de tener hijos con alguna malformación. Este riesgo está aún más aumentado si se está tomando ácido Valproico.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con IMPROVAL. Si Uds. quedara embarazada durante el tratamiento con IMPROVAL, informe inmediatamente a su médico.

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

El ácido Valproico pasa a la leche materna, por lo que IMPROVAL debe ser usado con precaución durante la lactancia. No obstante deberá consultar con su médico la conveniencia de mantener o suspender la lactancia.

GUSTAVO C. S. S. H.

ROEMMERS SAICF
JORGELINA D'ANGELO
FARMACEUTICA
CO - DIRECTORA TECNICA
MATRICULA N° 12.663



ROEMMERS

9674



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

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

COMO TOMAR IMPROVAL

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

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

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

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

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

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

NO SUPERAR LOS 60 mg/Kg/día.

Tratamiento de Episodios maníacos asociados a Trastorno Bipolar:

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

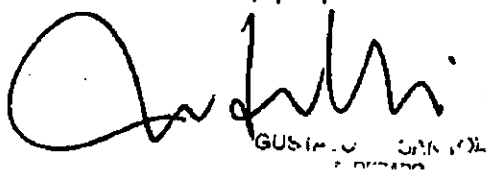
NO SUPERAR LOS 60 mg/Kg/día.

Tratamiento preventivo de la cefalea migrañosa:

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

POSIBLES EFECTOS INDESEABLES

Al igual que todos los medicamentos, IMPROVAL puede producir efectos indeseables. Los efectos indeseables más frecuentes, que pueden ocurrir al comienzo del tratamiento son:


GUSTAVO


ROEMMERS SAICF
JORGELINA D'ANGELO
FARMACEUTICA
CO - DIRECTORA TECNICA
MATRICULA Nº 12.683



Roemmers

9674



- Dolor abdominal.
- Náuseas
- Diarrea

Éstos síntomas normalmente desaparecen a los pocos días de suspender el tratamiento. Otro efecto grave es el daño hepático, particularmente en niños tratados con dosis altas o cuando se combina IMPROVAL con otros fármacos antiepilépticos.

Otros efectos indeseables descriptos son:

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

ROEMMERS SAICF
JORGELINA D'ANGELO
FARMACEUTICA
CO - DIRECTORA TECNICA
MATRICULA Nº 12.663



9674



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

INFORMACION ADICIONAL

IMPROVAL 125 - Cada comprimido recubierto contiene:

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

IMPROVAL 250 - Cada comprimido recubierto contiene:

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

IMPROVAL 500 - Cada comprimido recubierto contiene:

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

MODO DE CONSERVACIÓN

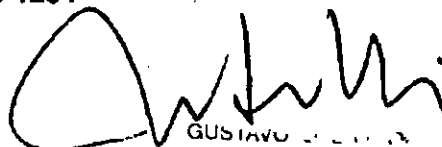
Producto Medicinal. Mantener fuera del alcance de los niños.

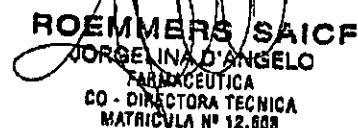
Conservar en lugar seco a temperatura inferior a 30°C.

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

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

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


GUSTAVO


ROEMMERS SAICF
JORGE INA D'ANGELO
FARMACÉUTICA
CO - DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA Nº 12.888



ROEMMERS

9674



MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°:

Director Técnico: Mirta Beatriz Fariña - Farmacéutica

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

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

ROEMMERS SAICF
JORGELINA D'ANGELO
FARMACÉUTICA
CD. DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA N° 12.663

USIN-L



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-009927-12-7

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° **9674**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1., por ROEMMERS S.A.I.C.F., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: IMPROVAL.

Nombre/s genérico/s: DIVALPROATO DE SODIO.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: CALLE JOSE E. RODO 6424, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: IMPROVAL.



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

Clasificación ATC: N03AG01.

Indicación/es autorizada/s: Epilepsia: es utilizado en el tratamiento de las crisis de ausencia simples o complejas. También puede ser utilizada, junto a otras drogas anticonvulsivantes en el manejo de otro tipo de epilepsias incluyendo las crisis de ausencia y crisis mixtas. En las epilepsias generalizadas tónico-clónicas se la considera como droga de elección. Manía: está indicado como tratamiento de los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar. Migraña: IMPROVAL está indicado para la profilaxis de la cefalea migrañosa. No hay evidencias que avale la utilidad del Divalproato de sodio como tratamiento agudo de este tipo de cefalea. Debido a que el Divalproato de sodio puede ser perjudicial para el feto, se deberá considerar su uso en mujeres con potencial de quedar embarazadas después de haber evaluado los riesgos/beneficios del tratamiento.

Concentración/es: 134.55 mg de DIVALPROATO DE SODIO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DIVALPROATO DE SODIO 134.55 mg.

Excipientes: DIOXIDO DE SILICIO 42.5 mg, POVIDONA 14.625 mg, TALCO 6.75 mg, DIOXIDO DE TITANIO 1.85 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 24.825 mg, MONOGLICERIDOS DIACETILADOS 1.26 mg, COLORANTE ROJO ALLURA LACA ALUMINICA 0.03 mg, HIPROMELOSA FTALATO 13.11 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.



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

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30, 50, 60 Y 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30, 50, 60 Y 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA INFERIOR A 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: IMPROVAL.

Clasificación ATC: N03AG01.

Indicación/es autorizada/s: Epilepsia: es utilizado en el tratamiento de las crisis de ausencia simples o complejas. También puede ser utilizada, junto a otras drogas anticonvulsivantes en el manejo de otro tipo de epilepsias incluyendo las crisis de ausencia y crisis mixtas. En las epilepsias generalizadas tónico-clónicas se la considera como droga de elección. Manía: está indicado como tratamiento de los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar. Migraña: IMPROVAL está indicado para la profilaxis de la cefalea migrañosa. No hay evidencias que avale la utilidad del Divalproato de sodio como tratamiento agudo de este tipo de

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'M' followed by a flourish.



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

cefalea. Debido a que el Divalproato de sodio puede ser perjudicial para el feto, se deberá considerar su uso en mujeres con potencial de quedar embarazadas después de haber evaluado los riesgos/beneficios del tratamiento.

Concentración/es: 269.06 mg de DIVALPROATO DE SODIO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DIVALPROATO DE SODIO 269.06 mg.

Excipientes: DIOXIDO DE SILICIO 85 mg, POVIDONA 29.25 mg, TALCO 13.5 mg, DIOXIDO DE TITANIO 3.7 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 49.65 mg, MONOGLICERIDOS DIACETILADOS 2.52 mg, COLORANTE ROJO ALLURA LACA ALUMINICA 0.06 mg, HIPROMELOSA FTALATO 26.22 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30, 50, 60 Y 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30, 50, 60 Y 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA INFERIOR A 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.



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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: IMPROVAL.

Clasificación ATC: N03AG01.

Indicación/es autorizada/s: Epilepsia: es utilizado en el tratamiento de las crisis de ausencia simples o complejas. También puede ser utilizada, junto a otras drogas anticonvulsivantes en el manejo de otro tipo de epilepsias incluyendo las crisis de ausencia y crisis mixtas. En las epilepsias generalizadas tónico-clónicas se la considera como droga de elección. Manía: está indicado como tratamiento de los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar. Migraña: IMPROVAL está indicado para la profilaxis de la cefalea migrañosa. No hay evidencias que avale la utilidad del Divalproato de sodio como tratamiento agudo de este tipo de cefalea. Debido a que el Divalproato de sodio puede ser perjudicial para el feto, se deberá considerar su uso en mujeres con potencial de quedar embarazadas después de haber evaluado los riesgos/beneficios del tratamiento.

Concentración/es: 538.1 mg de DIVALPROATO DE SODIO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DIVALPROATO DE SODIO 538.1 mg.

Excipientes: DIOXIDO DE SILICIO 170 mg, POVIDONA 58.5 mg, TALCO 27 mg, DIOXIDO DE TITANIO 7.4 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 99.3 mg, MONOGLICERIDOS DIACETILADOS 5.04 mg, COLORANTE ROJO ALLURA LACA ALUMINICA 0.12 mg, HIPROMELOSA FTALATO 52.44 mg.

M A



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

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30, 50, 60 Y 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30, 50, 60 Y 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA INFERIOR A 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a ROEMMERS S.A.I.C.F. el Certificado N° **58089**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **30 AGO. 2016** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

9674

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.