



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

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2018-43040250-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2018-43040250-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma BALIARDA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DIPROVAL / DIVALPROATO DE SODIO Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS GASTRORRESISTENTES, DIVALPROATO DE SODIO 125 mg – 250 mg – 500 mg; aprobada por Certificado N° 49.694.

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

Que 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 1°.** – Autorízase a la firma BALIARDA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DIVALPROATO DE SODIO Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS GASTRORRESISTENTES, DIVALPROATO DE SODIO

125 mg – 250 mg – 500 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-52206452-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-52206670-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 49.694, 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-2018-43040250-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio  
Date: 2019.08.07 16:16:25 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,  
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.07 16:16:27 -0300'



Proyecto de Prospecto

**DIPROVAL 125 / 250 / 500**

**DIVALPROATO DE SODIO**

Comprimidos recubiertos gastroresistentes

Industria Argentina

Venta bajo receta

### FÓRMULA

Cada comprimido gastroresistente de *DIPROVAL 125* contiene: divalproato de sodio 134,55 mg (equivalente a 125 mg de ácido valproico).

Excipientes: Aerosil 200, povidona, Ac-Di-Sol, talco, estearato de magnesio, Eudragit L30 D55 (laca al 30%), trietilcitrate, polietilenglicol 6000, Tween 80, dióxido de titanio, laca amarillo ocaso, c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido gastroresistente de *DIPROVAL 250* contiene: divalproato de sodio 269,05 mg (equivalente a 250 mg de ácido valproico).

Excipientes: dióxido de silicio coloidal, almidón pregelatinizado, talco, povidona, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato 55, trietilcitrate, dióxido de titanio, vainillina, c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido gastroresistente de *DIPROVAL 500* contiene: divalproato de sodio 538,10 mg (equivalente a 500 mg de ácido valproico).

Excipientes: dióxido de silicio coloidal, povidona, almidón pregelatinizado, talco, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato 55, trietilcitrate, dióxido de titanio, laca rojo punzó, laca índigo carmín, vainillina, c.s.p. 1 comprimido.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Anticonvulsivante (Código ATC: NO3AG).

### INDICACIONES

#### *Epilepsia:*

- Tratamiento de convulsiones complejas en adultos, adolescentes y niños mayores de 10 años, como monoterapia o como terapia adyuvante.
- Tratamiento de las crisis de ausencia, simples o complejas, como monoterapia o como terapia adyuvante.
- Terapia adyuvante de crisis múltiples que incluyen crisis de ausencia.

#### *Manía:*

- Tratamiento de episodios de manía asociados con trastorno bipolar.

La eficacia de divalproato de sodio fue establecida en estudios de tres semanas de duración con pacientes internados por manía aguda que cumplieran con los criterios del DSM-III-R para el desorden bipolar.

La seguridad y eficacia de divalproato de sodio en el tratamiento prolongado (más de tres semanas) de la manía, no han sido evaluadas sistemáticamente en estudios clínicos controlados. Por lo tanto, los médicos

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

IF-2019-38165893-APN-DGA#ANMAT  
Dr. Marcelo G. Tassone  
Co-Director Técnico  
Metrícula N° 12627  
Página 2 de 108



que elijan divalproato de sodio para su empleo por periodos prolongados deberán reevaluar continuamente la utilidad a largo plazo del fármaco para el paciente en particular.

*Migraña:*

- Profilaxis de migraña en adultos.

No hay evidencia de la efectividad de divalproato de sodio en el tratamiento de la migraña aguda.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

ACCION FARMACOLÓGICA

Divalproato de sodio es un compuesto estable de coordinación formado por partes iguales de ácido valproico y valproato de sodio. En el tracto gastrointestinal, divalproato de sodio se disocia en valproato produciendo la misma actividad farmacológica que el ácido valproico. El mecanismo por el cual el divalproato de sodio ejerce su acción terapéutica no ha sido dilucidado. Se ha sugerido que su actividad antiepiléptica se debe a concentraciones cerebrales aumentadas de ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) posiblemente ocasionada por una disminución de su metabolismo o una disminución en la recaptación en los tejidos cerebrales.

FARMACOCINÉTICA

*Absorción:* dosis orales equivalentes de divalproato de sodio y ácido valproico liberan cantidades equivalentes de ión valproato.

Tras la administración oral, la absorción de divalproato de sodio es rápida y casi completa en el tracto gastrointestinal, siendo su biodisponibilidad de alrededor del 90-100%. La  $C_{max}$  pico se alcanza aproximadamente a las 3-4 horas. Cuando la droga es administrada con las comidas se observa un leve retraso de la absorción, que no afecta la absorción total.

La relación entre la dosis y la concentración total de valproato es no lineal, la concentración no aumenta en forma proporcional a la dosis sino que aumenta en menor grado debido a la saturación de los sitios de unión a las proteínas plasmáticas. Sin embargo, la farmacocinética de la droga libre es lineal.

*Distribución:* valproato se distribuye rápidamente en los tejidos. Se une en aproximadamente un 90% a las proteínas plasmáticas. El grado de unión a proteínas plasmáticas es dosis dependiente y la fracción libre puede aumentar de un 10% a un 18,5%.

*Metabolismo:* el metabolismo de valproato es fundamentalmente hepático. El principal metabolito formado en el hígado es el conjugado glucurónico.

*Eliminación:* la eliminación de valproato y sus metabolitos ocurre principalmente por vía urinaria, cantidades menores son eliminadas en las heces y el aire espirado. En pacientes adultos, el 30-50% de la dosis administrada es excretada por orina como conjugados de ácido glucurónico. La  $\beta$ -oxidación es la principal vía metabólica (40%). En general, menos del 15-20% de la dosis se elimina por otros mecanismos oxidativos y, solo un pequeño porcentaje de la dosis (<3%) se elimina por orina como droga sin metabolizar.

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

IF-2019-38763893-APN-DGA#ANMAT

Dr. Marcelo G. Tassone

Cc-Director Técnico

Página 3 de 16 Matricula N° 12627





*Poblaciones especiales:*

*Neonatos:* dentro de los primeros dos meses de vida los neonatos presentan una capacidad marcadamente disminuida para eliminar el valproato en comparación con los niños mayores y los adultos.

*Pacientes pediátricos:* pacientes pediátricos (entre 3 meses y 10 años) poseen un clearance de valproato 50% más elevado, expresado por peso, que los adultos. Niños mayores de 10 años presentan parámetros farmacocinéticos similares a los de los adultos.

*Pacientes de edad avanzada:* pacientes de edad avanzada (68 a 89 años) presentan una reducción del clearance de valproato del 39% en comparación con adultos jóvenes. Mientras que la fracción libre de la droga se ve aumentada en un 44%.

*Insuficiencia hepática:* pacientes con cirrosis o con hepatitis aguda presentan disminuciones significativas del clearance de valproato y aumentos en su vida media.

La insuficiencia hepática se asocia también a una disminución de la concentración de albúmina plasmática y a un aumento de la fracción libre de valproato (2 a 2,6 veces mayor). En consecuencia, el monitoreo de la concentración de valproato total puede resultar engañoso ya que la concentración de la fracción libre puede ser muy elevada en pacientes con hepatopatía mientras que la concentración total puede parecer normal.

*Insuficiencia renal:* el clearance de valproato libre se encuentra ligeramente reducido en pacientes con insuficiencia renal. Asimismo, la unión a las proteínas plasmáticas se ve considerablemente reducida. Por lo tanto, el monitoreo de la concentración de valproato total puede llevar a conclusiones erróneas.

## **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

### ***Epilepsia***

#### ***- Convulsiones parciales complejas***

*Monoterapia (terapia inicial):* divalproato de sodio no ha sido estudiado sistemáticamente como monoterapia inicial.

La dosis inicial recomendada es de 10 a 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 reacciones adversas impida incrementos posteriores. La dosis máxima recomendada es de 60 mg/kg/día.

De no alcanzar una respuesta clínica satisfactoria, se recomienda medir la concentración plasmática de valproato, para determinar si la misma se encuentra dentro del rango terapéutico usualmente efectivo (50-100 µg/ml).

El riesgo de presentar trombocitopenia se incrementa significativamente con concentraciones plasmáticas de valproato mayores a 110 µg/ml en mujeres y 135 µg/ml en hombres. Se debe evaluar la relación riesgo/beneficio de un mejor control de las convulsiones con dosis mayores de divalproato de sodio contra un mayor riesgo de presentar esta reacción adversa (véase ADVERTENCIAS).

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

IF-2019-38765893-APN-DGA#ANMAT  
Dr. Marcelo G. Passone  
Co-Director Técnico  
Matrícula N° 12627



*Cambio a monoterapia:* la dosis inicial recomendada de divalproato de sodio es de 10 a 15 mg/kg/día, con incrementos de 5 a 10 mg/kg/día a intervalos de una semana hasta alcanzar la respuesta clínica deseada. La dosis máxima recomendada es de 60 mg/kg/día.

De no alcanzar una respuesta clínica satisfactoria, se recomienda medir la concentración plasmática de valproato, para determinar si la misma se encuentra dentro del rango terapéutico usualmente efectivo (50-100 µg/ml).

Las dosis de drogas antiepilépticas (DAE) que se administran concomitantemente, pueden reducirse aproximadamente un 25% cada 2 semanas, pudiendo realizarse al inicio del tratamiento con divalproato de sodio o postergarse 1 o 2 semanas más, si se presume la aparición de convulsiones con dicha reducción. La velocidad y duración de la suspensión de la DAE concomitante puede variar para cada paciente. Se debe monitorear cuidadosamente a estos pacientes en busca de un aumento de la frecuencia de convulsiones.

*Terapia adyuvante:* se puede adicionar la terapia con divalproato de sodio al régimen terapéutico anticonvulsivante del paciente, con una dosis inicial recomendada de 10 a 15 mg/kg/día e, incrementos de 5 a 10 mg/kg/día a intervalos de una semana hasta alcanzar la respuesta clínica deseada. La dosis máxima recomendada es de 60 mg/kg/día. Si la dosis diaria total de divalproato de sodio supera los 250 mg, se deberá administrar en tomas divididas.

De no alcanzar una respuesta clínica satisfactoria, se recomienda medir la concentración plasmática de valproato, para determinar si la misma se encuentra dentro del rango terapéutico usualmente efectivo (50-100 µg/ml).

- *Crisis de ausencia, simples o complejas*

La dosis inicial recomendada de divalproato de sodio es de 10 a 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 reacciones adversas impida incrementos posteriores. La dosis máxima recomendada es de 60 mg/kg/día. Si la dosis diaria total de divalproato de sodio supera los 250 mg, se deberá administrar en tomas divididas.

De no alcanzar una respuesta clínica satisfactoria, se recomienda medir la concentración plasmática de valproato. No se ha establecido una buena correlación entre dosis diaria, concentración plasmática y efecto terapéutico. Sin embargo, se considera que las concentraciones plasmáticas terapéuticas de valproato para la mayoría de los pacientes con crisis de ausencia se encuentran en el rango de 50 a 100 µg/ml, aunque algunos pacientes pueden beneficiarse con dosis superiores o inferiores a éstas.

Durante el incremento de la dosis de divalproato de sodio, las concentraciones plasmáticas de fenobarbital y/o fenitoína pueden resultar afectadas (véase *Interacciones medicamentosas*).

*Interrupción del tratamiento:* véase ADVERTENCIAS.

*Cambio de ácido valproico a divalproato de sodio:* en pacientes que hayan recibido previamente ácido valproico, el tratamiento con divalproato de sodio deberá iniciarse a la misma dosis diaria y régimen de

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

IF-2019-38765893-APN-DGA#ANMAT  
Dr. Marcelo G. Tassone  
Co-Director Técnico  
Matrícula N° 12627  
Página 5 de 168





administración. Una vez estabilizado el paciente con divalproato de sodio, podrá elegirse un esquema de administración de dos o tres tomas al día.

### **Manía**

La dosis inicial recomendada es de 750 mg/día, en dosis 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 (entre 50 - 125 µg/ml).

Las concentraciones máximas se alcanzan generalmente dentro de los 14 días.

La dosis máxima recomendada es de 60 mg/kg/día.

No se ha establecido la duración del tratamiento de la manía con divalproato de sodio. Existe consenso general de que el tratamiento debe continuarse más allá de la resolución de los episodios agudos con el fin de mantener una respuesta clínica adecuada y evitar recaídas. Sin embargo, no se ha establecido la seguridad y eficacia de divalproato de sodio para el tratamiento de la manía a largo plazo.

### **Migraña**

La dosis inicial recomendada es de 250 mg, dos veces al día. En algunos pacientes, puede ser beneficioso aumentar la dosis hasta un máximo de 1000 mg/día. No se ha demostrado mayor beneficio con dosis superiores.

*Pacientes bajo tratamiento con rufinamida:* en pacientes estabilizados previamente con rufinamida, se recomienda administrar una dosis inicial menor de valproato y titular las dosis subsiguientes de acuerdo a la respuesta clínica de cada paciente hasta lograr una dosis clínicamente efectiva.

### **Poblaciones especiales:**

*Insuficiencia renal:* no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

*Pacientes de edad avanzada:* debido a una disminución en el clearance de valproato libre y a una mayor propensión a presentar somnolencia en este grupo etario, la dosis inicial deberá ser menor a la recomendada para adultos jóvenes. La dosis de mantenimiento se determinará para cada paciente de manera individual, en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad.

Se recomienda evaluar cuidadosamente el beneficio de administrar dosis elevadas frente a la posibilidad de una mayor incidencia de reacciones adversas.

*Niñas y mujeres con capacidad de gestación:* valproato se debe iniciar y supervisar por el médico que la trate por epilepsia o trastorno bipolar o migraña. Valproato 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 Embarazos con valproato (véase ADVERTENCIAS).

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

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

IF-2019-38765893-APN-BGA#ANMAT  
Dr. Mariana G. Tassone  
Co-Director Técnico  
Matrícula N° 12827



*Modo de administración:*

Los comprimidos deben ingerirse enteros con agua, sin partir, moler o masticar.

Se recomienda la administración de este medicamento con las comidas o aumentar la dosis lentamente a partir de un nivel inicial bajo en pacientes con irritación del tracto gastrointestinal.

**CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a divalproato de sodio, sus derivados o cualquiera de los componentes del producto. Enfermedad hepática o insuficiencia hepática severa. Desordenes mitocondriales con mutaciones en la ADN polimerasa  $\gamma$  (POLG), incluyendo niños menores de 2 años, con sospecha de desordenes asociados a mutaciones en POLG (véase ADVERTENCIAS). Trastornos del ciclo de la urea.

DIPROVAL 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 profilaxis 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.

**ADVERTENCIAS**

**Plan de Prevención de Embarazo:**

Valproato 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.

DIPROVAL 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 profilaxis de las crisis de migraña:


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

**Condiciones del Plan de Prevención de Embarazo:**

El médico tratante debe asegurar que:

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

IF-2019-38765893-APN-DGA#ANMAT  
Dr.  Marcelo G. Fassone  
Co-Director Técnico  
Matrícula N° 12627





- se deben evaluar las circunstancias individuales en cada caso, involucrar a la paciente en la discusión, garantizar su compromiso, discutir las alternativas terapéuticas y asegurar el entendimiento de los riesgos y las medidas necesarias para minimizarlos.
- en todas las pacientes se debe valorar la posibilidad de embarazo.
- la paciente ha entendido y conoce los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluyendo la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos a valproato en el útero.
- la paciente entiende que necesita realizarse una prueba de embarazo **antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo**, si fuera necesario.
- la paciente recibe asesoramiento sobre anticoncepción.
- la paciente es capaz de cumplir con la necesidad de utilizar un método anticonceptivo eficaz (véase ANTICONCEPCIÓN), sin interrupción durante todo el tratamiento con valproato.
- la paciente entiende la necesidad de una revisión regular del tratamiento (al menos anualmente) por el médico que la trata por epilepsia o trastorno 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 médico tratante considere que existen razones convincentes que indican que no hay riesgo de embarazo.

#### Niñas

- los médicos tratantes deben asegurar que los padres/cuidadores de las niñas entienden la necesidad de contactar con el médico, cuando la niña tenga la menarca.
- el médico tratante 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 han tenido la menarca, el médico tratante debe reevaluar la terapia con valproato anualmente y considerar las posibles alternativas de tratamiento. Si valproato es el único tratamiento apropiado, se debe tratar la necesidad de utilizar un método anticonceptivo eficaz y las demás condiciones del Plan de Prevención de Embarazo. El médico tratante debe hacer todos los

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

IF-2019-38765893-APN-DGA#ANMAT

Dr. Marcelo G. Tassone

Cd. Director Técnico

Matrícula N° 12627



esfuerzos posibles para cambiar a las niñas a un tratamiento alternativo antes de llegar a la edad adulta.

#### Prueba de embarazo

**Se debe excluir el 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 la prueba de embarazo (prueba de embarazo en plasma), confirmado por un médico, para descartar el uso involuntario durante el embarazo.

En mujeres en edad fértil, la prueba debe ser realizada antes de comenzar el tratamiento con valproato. El resultado negativo debe ser confirmado por el médico tratante, para evitar el uso no intencionado 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 todo el tratamiento con valproato.**

A estas pacientes se les debe proporcionar información completa sobre la prevención del embarazo y se les debe aconsejar sobre anticoncepción, si no están usando métodos anticonceptivos efectivos. Se debe utilizar al menos un método anticonceptivo eficaz (preferiblemente una forma independiente del usuario, como un dispositivo intrauterino o un implante) o dos formas complementarias de anticoncepción, que incluya un método de barrera.

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

#### Revisiones anuales del tratamiento por el médico tratante

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

#### Planificación de embarazo

Para la indicación de epilepsia, si una mujer planea quedar embarazada, el médico que la trata por 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 de valproato sobre el feto para apoyar a su toma de decisiones informada con respecto a la planificación familiar.

Para las indicaciones de trastorno bipolar y profilaxis de migraña, si una mujer planea quedar embarazada, se debe consultar al médico que la trata por trastorno bipolar o 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.

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

IF-2019-38765891-APN/DGA/ANMAT  
Dr. Marcelo C. Fassone  
Co-Director Técnico  
Matrícula N° 12627





**En caso de embarazo**

**Si una mujer en tratamiento con valproato quedara embarazada, debe ser referida inmediatamente a su médico 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 derivadas a un médico con experiencia 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 su médico en caso de embarazo planificado o sospecha de embarazo.

*Efectos hepáticos:* se han producido casos fatales de insuficiencia hepática en pacientes tratados con divalproato de sodio. Habitualmente estos eventos se registraron durante los primeros seis meses de tratamiento. La hepatotoxicidad severa o fatal puede ser precedida por síntomas inespecíficos, como malestar general, debilidad, letargo, edema facial, anorexia y vómitos. En pacientes con epilepsia podría perderse el control de las crisis, por lo que deberán ser monitoreados cuidadosamente.

Antes de iniciar el tratamiento con divalproato de sodio y, a intervalos regulares durante el mismo (especialmente durante los primeros seis meses), deberán realizarse pruebas de funcionalidad hepática, las que deberán complementarse con los resultados de cuidadosos exámenes físicos e historia clínica.

Pacientes que reciben múltiples anticonvulsivantes, con antecedentes de hepatopatía o con historia de enfermedad hepática familiar, niños (especialmente menores de 2 años ó con trastornos metabólicos congénitos) o, pacientes con severos trastornos convulsivos acompañados de retardo mental o enfermedad cerebral orgánica, están más expuestos a presentar deterioro de la función hepática durante el tratamiento con divalproato de sodio. Por lo tanto, si se decide administrar divalproato de sodio en estos pacientes, se deberá evaluar cuidadosamente la relación riesgo/beneficio y administrar como monoterapia.

Ante la sospecha o evidencia de disfunción hepática severa, se deberá discontinuar inmediatamente el tratamiento con el producto.

*Desordenes mitocondriales conocidos o sospechados:* la administración de divalproato de sodio en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios, causados por mutaciones en POLG, conocidos o sospechados, puede ocasionar insuficiencia hepática aguda y muerte (véase CONTRAINDICACIONES). La mayor cantidad de casos fue observada en niños y adolescentes.

Antes de iniciar un tratamiento con divalproato de sodio se deberá evaluar la presencia de desordenes mitocondriales, especialmente en pacientes con historia familiar de desordenes mitocondriales asociados a mutaciones en POLG ó síntomas sugestivos (como encefalopatía sin explicación, epilepsia refractaria, estatus epiléptico, retrasos en el desarrollo, regresión psicomotora, neuropatía sensitivomotora, ataxia cerebelar, oftalmoplegia o, migraña con aura occipital).

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

IF-2019-38765893-APN-DGA#ANMAT  
Dr. Marcelo G. Tassone  
Co-Director Técnico  
Matrícula N° 12627  
Página 10 de 168



En niños de 2 años, con sospecha de desordenes mitocondriales, divalproato de sodio deberá ser administrado únicamente cuando otras terapias anticonvulsivas hayan fallado. Se deberá realizar un monitoreo cuidadoso de estos pacientes frente a la aparición de signos y síntomas de insuficiencia hepática. Ante la sospecha o evidencia de disfunción hepática severa, se deberá discontinuar inmediatamente el tratamiento con el producto. En algunos casos, la disfunción hepática ha progresado a pesar de haberse interrumpido la administración de la droga.

*Pancreatitis:* se han reportado casos de pancreatitis severa en pacientes tratados con divalproato de sodio. Algunos de éstos, se han descrito como cuadros hemorrágicos de progresión rápida. Los casos de pancreatitis fueron reportados poco después de iniciado el tratamiento o, después de varios años de uso.

Los familiares o quienes cuiden a los pacientes, deberán ser alertados acerca de la necesidad de informar inmediatamente al médico tratante sobre la aparición de dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia. Ante el diagnóstico de pancreatitis, divalproato de sodio deberá ser discontinuado y se instituirá un tratamiento alternativo para la enfermedad de base.

*Trombocitopenia:* la administración de divalproato de sodio ha sido asociada a trombocitopenia dosis dependiente. Durante estudios clínicos, con divalproato de sodio como monoterapia, se ha observado que la probabilidad de trombocitopenia aumenta significativamente a  $C_{min}$  totales de  $\geq 110 \mu\text{g/ml}$  en mujeres y,  $\geq 135 \mu\text{g/ml}$  en varones. Por lo tanto, se deberá evaluar el beneficio de administrar dosis superiores frente a la posibilidad de una mayor incidencia de reacciones adversas.

Asimismo, divalproato de sodio ha sido asociado con otras discrasias sanguíneas, incluyendo mielodisplasia.

Dado que se han reportado casos de citopenia, inhibición de la segunda fase de la agregación plaquetaria y, anormalidades en las pruebas de coagulación (como niveles disminuidos de fibrinógeno), se recomienda realizar pruebas de coagulación y hemograma completo, antes de iniciar el tratamiento con divalproato de sodio y, a intervalos regulares durante el mismo. Asimismo se deben realizar dichos controles en pacientes tratados con divalproato de sodio que serán sometidos a procedimientos quirúrgicos o, durante el embarazo. Ante la aparición de hemorragias, hematomas o trastornos de la coagulación/hemostasia, se deberá reducir la dosis de divalproato de sodio o suspender el tratamiento.

*Trastornos del ciclo de la urea:* la administración de divalproato de sodio en pacientes con trastornos del ciclo de la urea puede ocasionar encefalopatía hiperamonémica fatal (véase CONTRAINDICACIONES). Por lo tanto, antes de iniciar un tratamiento con divalproato de sodio se deberá considerar la evaluación de trastornos del ciclo de la urea en pacientes con:

1) antecedente de encefalopatía o coma sin explicación, encefalopatía asociada con una carga proteica, encefalopatía asociada al embarazo o postparto, retraso mental sin explicación o, antecedentes de niveles plasmáticos elevados de amonio o glutamina;

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

IF-2019-38765893-APN-DGA#ANMAT  
Dr. Marcelo G. Tassone  
Co-Director Técnico  
Matrícula N° 12627





- 2) vómitos y letargo cíclico, episodios de irritabilidad extrema, ataxia, BUN (nitrógeno ureico en sangre) bajo o supresión proteica;
- 3) antecedentes familiares de trastornos del ciclo de la urea o de muertes infantiles sin explicación (particularmente varones);
- 4) otros signos o síntomas de trastornos del ciclo de la urea.

*Interrupción del tratamiento:* no deberán suspenderse el tratamiento con divalproato de sodio de manera abrupta en aquellos pacientes en los que este destinado a prevenir crisis mayores, ya que puede precipitar un estado epiléptico con hipoxia y riesgo de muerte.

### PRECAUCIONES

*Ideación y comportamiento suicida:* las DAE, pueden aumentar el riesgo de ideación o, comportamiento suicida cualquiera sea la indicación para la cual hayan sido prescritas. Pacientes que reciban divalproato de sodio deben ser supervisados frente la posible aparición o empeoramiento de una depresión preexistente, pensamientos o comportamientos suicidas y/o, ante cualquier cambio inusual en el humor o el comportamiento.

Datos combinados de estudios clínicos controlados con placebo mostraron que los pacientes tratados con DAE tenían aproximadamente el doble de riesgo de presentar ideación o comportamiento suicida (0,43%) en comparación con el grupo placebo (0,24%). Hubo 4 casos de suicidio en pacientes tratados con DAE, mientras que ningún caso se presentó en los pacientes tratados con placebo.

El aumento del riesgo de ideación y comportamiento suicida se observó desde la primera semana de tratamiento y, continuó por lo menos durante 24 semanas. El mismo no ha sido sistemáticamente evaluado por períodos más prolongados.

El riesgo relativo de aparición de comportamiento o ideación suicida resultó superior en estudios de epilepsia, en comparación con aquellos que evaluaron desordenes psiquiátricos. Sin embargo, el riesgo absoluto fue similar en ambos casos.

Si se toma la decisión de administrar divalproato de sodio o, cualquier otra DAE, se deberá evaluar cuidadosamente el beneficio de dicho tratamiento frente al aumento de la posibilidad de aparición de comportamiento o ideación suicida. Tanto epilepsia, como otros desordenes para las cuales se prescriben DAE, se encuentran de por sí asociados con morbilidad, mortalidad y aumento del riesgo de suicidio. Por lo tanto, en caso de aparición de pensamiento o comportamiento suicida durante el tratamiento, el médico debe tener en cuenta que estos síntomas pueden estar relacionados con la enfermedad por la cual el paciente está siendo tratado.

En consecuencia, los familiares o quienes cuiden a los pacientes, deberán ser alertados acerca del potencial incremento del riesgo de ideación suicida e, instruirlos sobre la importancia de reportar inmediatamente al médico cualquier signo de empeoramiento de una depresión preexistente, cambios inusuales en el humor o en el comportamiento, ideación, comportamiento suicida ó autoflagelación.

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

IF-2019-38765893-APN-DGA#ANMAT  
Dr. Marcelo G. Tassone  
Co-Director Técnico  
Maticula N° 12627



*Hiperamonemia:* se han comunicado casos de hiperamonemia en ausencia de pruebas anormales de funcionalidad hepática. Frente a la aparición de letargo y vómitos, cambios en el estado mental o hipotermia, se deberá considerar la presencia de encefalopatía hiperamonémica. Por lo tanto, frente a la elevación de amonio plasmático, el tratamiento con divalproato de sodio deberá ser suspendido. En tales casos, se recomienda investigar la posibilidad de que el paciente presente algún trastorno del ciclo de la urea (véase ADVERTENCIAS).

Las elevaciones asintomáticas de amonio plasmático son más frecuentes y, cuando se presentan, requieren un monitoreo cuidadoso. Frente a la persistencia de hiperamonemia, se deberá considerar la discontinuación del tratamiento con divalproato de sodio.

*Hiperamonemia y encefalopatía asociada con el uso concomitante de topiramato:* la administración conjunta de topiramato y divalproato de sodio ha sido asociada con la aparición de hiperamonemia, con o sin encefalopatía, en pacientes que han tolerado cada una de las drogas por separado. Los síntomas clínicos de la encefalopatía hiperamonémica incluyen: alteraciones agudas en los niveles de conciencia y/o de la función cognitiva, con letargo y vómitos. Hipotermia también puede ser una manifestación de hiperamonemia. En la mayoría de los casos, los síntomas desaparecen con la suspensión de uno u otro fármaco.

Pacientes con defectos congénitos del metabolismo o actividad mitocondrial hepática reducida pueden presentar mayor riesgo de hiperamonemia con o sin encefalopatía (véase ADVERTENCIAS).

Pacientes que presenten de manera inexplicable cualquiera de los síntomas anteriormente descritos deberán ser controlados, bajo la sospecha de encefalopatía hiperamonémica, mediante la determinación del amonio plasmático. Frente a elevaciones persistentes, el tratamiento con divalproato de sodio deberá ser suspendido.

*Hipotermia:* asociada al tratamiento con divalproato de sodio se ha reportado hipotermia con o sin hiperamonemia. Esta reacción adversa ocurre también en pacientes que reciben tratamiento concomitante con topiramato y divalproato de sodio, al comenzar el tratamiento con topiramato o al aumentar la dosis de esta droga. La hipotermia puede manifestarse clínicamente con la aparición de los siguientes síntomas: letargo, confusión, coma o, alteraciones significativas a nivel de otros sistemas orgánicos (como cardiovascular, respiratorio). La evaluación clínica deberá incluir el análisis de los niveles de amoníaco en sangre.

Se deberá considerar la discontinuación del tratamiento con divalproato de sodio frente a la presencia de signos y síntomas de hipotermia.

*Reacción de hipersensibilidad multiorgánica:* se han reportado reacciones de hipersensibilidad multiorgánica potencialmente mortales, en pacientes bajo tratamiento con divalproato de sodio.

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

IF-2019-38765893-APN-DGA#ANMAT  
Dr. Maurizio G. Tassone

Co-Director Técnico  
Matrícula N° 12627





Los signos y síntomas más típicos fueron: fiebre y erupción asociadas con el compromiso de otros sistemas orgánicos. Otras manifestaciones incluyen: linfadenopatía, hepatitis, nefritis, anomalías hematológicas, miocarditis, miositis, eosinofilia.

Si se sospecha de una reacción de hipersensibilidad multiorgánica, se debe discontinuar el tratamiento con divalproato de sodio y no deberá reanudarse hasta que la etiología de los signos y síntomas observados no haya sido determinada.

*Efecto sobre cetonuria y la función tiroidea:* valproato es eliminado parcialmente como un cetometabolito en la orina, lo que puede llevar a una falsa interpretación de cetonuria.

Se han observado alteraciones en las pruebas de función tiroidea en pacientes bajo tratamiento con divalproato de sodio, pero se desconoce su significado clínico.

*Efectos sobre la replicación del virus HIV y CMV:* estudios *in vitro* sugieren la estimulación de valproato en la replicación de los virus HIV y CMV bajo ciertas condiciones experimentales. Sin embargo, se desconoce el significado clínico de estas observaciones.

No obstante, estos datos deberían tenerse en cuenta al interpretar los resultados del control de la carga viral en pacientes con HIV que reciben divalproato de sodio o durante el seguimiento clínico de los pacientes con CMV.

*Eliminación de fármacos a través de las heces:* pacientes que presentan desordenes funcionales o anatómicos del tracto gastrointestinal, con acortamiento del tiempo de tránsito, podrían excretar fármacos en las heces. Se ha reportado presencia de fármacos en las heces en caso de diarreas. Por lo tanto, se recomienda monitorear los niveles plasmáticos de valproato en aquellos pacientes con antecedentes de excreción de fármacos en las heces o, cuando su condición clínica lo amerite. Si dicha excreción resultase relevante, se podría considerar una terapia alternativa.

*Efectos sobre la capacidad para conducir u operar maquinarias:* dado que divalproato de sodio puede producir depresión del SNC, especialmente cuando se lo combina con alcohol u otros depresores centrales, aquellos pacientes que operen maquinarias, conduzcan vehículos, desempeñen tareas peligrosas o que requieran completa alerta mental, deberán tener precaución ya que la administración de divalproato de sodio puede provocar somnolencia, alterando su capacidad de reacción.

#### *Poblaciones especiales*

*Población pediátrica:* la experiencia ha indicado que los niños menores de 2 años están expuestos a un riesgo considerablemente mayor de hepatotoxicidad fatal, especialmente si reúnen las condiciones mencionadas precedentemente (véase ADVERTENCIAS – *Efectos hepáticos*). Si se administra divalproato de sodio en estos pacientes, se debe realizar con extrema precaución y como monoterapia. La incidencia de hepatotoxicidad fatal en pacientes de más de 2 años decrece considerablemente a medida que aumenta la edad. Los niños pequeños especialmente aquellos que reciben fármacos que actúan como inductores enzimáticos necesitarán dosis de mantenimiento más elevadas para alcanzar las concentraciones deseadas

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

IF-2019-38765897-0PN-DGA#ANMAT

Dr. Marcelo G. Tassone

C-Director Técnico

Página 14 de 18 Matrícula N° 12627



de valproato libre y total. Por lo tanto, se deberá tomar en consideración aquellos factores que afectan el metabolismo hepático y la unión proteica, al determinar las concentraciones plasmáticas de valproato total.

*Pacientes de edad avanzada:* no se dispone de información suficiente para avalar la seguridad y eficacia de divalproato de sodio en la profilaxis de migraña en pacientes mayores de 65 años.

En un estudio multicéntrico, se ha observado somnolencia en pacientes de edad avanzada con demencia tratados con divalproato de sodio en comparación con placebo. Asimismo, dicha somnolencia fue asociada con una alimentación reducida y pérdida de peso. Por lo tanto, en este grupo etario se recomienda realizar aumentos de la dosis de manera más escalonada con un adecuado monitoreo de la ingestión de alimentos y fluidos, nivel de deshidratación, aparición de somnolencia o, presencia de otras reacciones adversas. Se deberá considerar una disminución de la dosis o una discontinuación del tratamiento en pacientes con ingestión inadecuada de alimentos ó excesiva somnolencia.

***Fertilidad, Embarazo y Lactancia:***

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 niños expuestos durante el embarazo.

***-Malformaciones congénitas***

Los datos derivados de dos metanálisis muestran que del 8% al 13% de los hijos de mujeres con epilepsia 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 la 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.

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

La administración de suplementos de folato 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 el desarrollo neurocognitivo***

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

IF-2019-38763893-APN-SGA#asomat  
Dr.   
Co-Director Técnico  
Matrícula N° 12827





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

Estudios en niños en edad preescolar con antecedentes de exposición a valproato en el útero muestran que hasta el 30-40% 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 a valproato en el útero fue un promedio de 7-10 puntos menor que el de niños expuestos a otros antiepilépticos. Aunque no se puede excluir la influencia de otros factores, existe evidencia en 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 de estudio y podrían presentar una mayor tendencia a desarrollar síntomas del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), aunque los datos sobre esto último son más limitados.

#### **Teratogenicidad y efectos sobre el desarrollo mental:**

*Si una mujer planea un embarazo:* para la indicación de epilepsia, si una mujer planea quedar embarazada, el médico que la trata por 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 de valproato sobre el feto para ayudar a su toma de decisiones informada con respecto a la planificación familiar.

Para las indicaciones de trastorno bipolar y migraña, si una mujer planea quedar embarazada, se debe consultar al médico que la trata por trastorno bipolar o migraña y se debe interrumpir el tratamiento con valproato, si fuera necesario, cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción y antes de interrumpir la anticoncepción.

*Mujeres embarazadas:* valproato como tratamiento para el trastorno bipolar y profilaxis de las crisis de migraña está contraindicado para su uso durante el embarazo.

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

Si una mujer bajo tratamiento con valproato queda embarazada, debe ser referida inmediatamente a su médico tratante para considerar otras posibles alternativas terapéuticas. Durante el embarazo, las

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

IF-2019-3876583-700-DGA#ANMAT

Dr. Marcelo G. Tassone  
Página 16 de 68 Director Técnico  
Matrícula N° 12627



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 de valproato en el embarazo y después de una cuidadosa consideración del tratamiento alternativo, en circunstancias excepcionales una mujer embarazada debe 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. Es preferible el uso de formulaciones de liberación prolongada a otras formulaciones para evitar picos altos de concentraciones plasmáticas.

**Todas las pacientes con un embarazo expuesto a valproato, y sus parejas, deben ser referidas a un médico con experiencia 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 de nacimiento o malformaciones debido a la exposición a valproato.

Si se emplea divalproato durante el embarazo, deberán ser cuidadosamente controlados los parámetros de coagulación.

*Lactancia:* valproato es excretado en la leche materna. Por lo tanto, se recomienda administrar con precaución durante la lactancia.

***Interacciones medicamentosas:***

*Inductores de citocromo P450:* drogas que afectan el nivel de expresión de enzimas hepáticas, particularmente aquellas que elevan los niveles de glucuroniltransferasa, pueden aumentar el clearance de valproato; fenitoína, carbamazepina y fenobarbital (o primidona) pueden duplicar el clearance. Por lo tanto, pacientes bajo monoterapia generalmente presentarán vidas medias más largas y concentraciones más elevadas de valproato, que pacientes que reciben politerapia con DAE. En consecuencia, se recomienda monitorear cuidadosamente las concentraciones de valproato durante la politerapia.

*Inhibidores de citocromo P450:* inhibidores de citocromo P450, como los antidepresivos, ejercen poco efecto sobre el clearance de valproato debido a que la oxidación mediada por enzimas microsomales es una vía metabólica secundaria de relativamente poca importancia, en comparación con la glucuronización y la  $\alpha$ -oxidación.

*Alcohol/depresores del SNC:* valproato puede potenciar la actividad depresora del alcohol sobre el SNC.

*Aspirina:* la administración de aspirina a dosis antipiréticas (11-16 mg/kg) con divalproato de sodio, en pacientes pediátricos, reduce la unión a proteínas plasmáticas e inhibe el metabolismo de valproato. En presencia de aspirina, la fracción libre de valproato se cuadruplica y, el clearance se reduce en un 8,3%. Por

ALEJANDRO SARAFUGLU

Autorizado

IF-2019-38765993-APN-D.GA#ANMAT  
Dr. Alejandro Sarafoglu  
Co-Director Técnico  
Matrícula N° 12627



lo tanto, se recomienda evaluar cuidadosamente si la coadministración de estos dos fármacos se justifica clínicamente.

*Contraconceptivos que contienen estrógenos:* los contraconceptivos hormonales que contienen estrógenos podrían aumentar el clearance de valproato, lo que podría resultar en un aumento de la frecuencia de convulsiones. Por lo tanto, se recomienda monitorear cuidadosamente la concentración de valproato cuando se coadministre o, se discontinúe, un producto que contenga estrógenos.

*Carbamazepina/carbamazepina-10,11-epóxido:* el uso concurrente de divalproato de sodio con estos fármacos puede resultar en una disminución del 17% en los niveles séricos de carbamazepina y, en un aumento del 45% de carbamazepina-10,11-epóxido.

*Clonazepam:* el empleo concomitante de divalproato de sodio y clonazepam puede inducir estados de ausencia en pacientes con antecedentes de crisis de ausencia.

*Etosuximida:* valproato inhibe el metabolismo de etosuximida. La administración de una dosis única de 500 mg de etosuximida con divalproato de sodio, en voluntarios sanos, incrementó un 25% la vida media de eliminación de etosuximida y, redujo un 15% el clearance total, en comparación con la administración de etosuximida sola. Por lo tanto, se recomienda el monitoreo de las concentraciones plasmáticas de ambas drogas, especialmente si se administran conjuntamente con otros anticonvulsivantes.

*Antibióticos carbapenems:* se ha reportado una reducción clínicamente significativa en las concentraciones plasmáticas de valproato en pacientes tratados con antibióticos carbapenem (ertapenem, imipenem, meropenem) que podría resultar en una pérdida del control de las crisis convulsivas. Se recomienda monitorear frecuentemente las concentraciones plasmáticas de valproato luego de iniciado el tratamiento con carbapenem. Se deberá considerar un tratamiento antibacteriano o anticonvulsivante alternativo si las concentraciones de valproato disminuyen significativamente.

*Felbamato:* el uso conjunto de divalproato de sodio y felbamato puede aumentar en un 35-51% la  $C_{max}$  de valproato. Puede ser necesario disminuir la dosis de valproato cuando se inicie la administración de felbamato.

*Lamotrigina:* la vida media de eliminación de lamotrigina aumentó de 26 a 70 horas cuando se administró conjuntamente con divalproato de sodio. Deberá reducirse la dosis de lamotrigina cuando se co-administren ambas drogas. El uso concurrente de lamotrigina con divalproato de sodio puede incrementar el riesgo de reacciones dermatológicas graves.

*Litio:* la coadministración de divalproato de sodio (500 mg, dos veces al día) y carbonato de litio (300 mg, tres veces al día) en voluntarios sanos (hombres) no afectó la cinética del estado estacionario de litio.

*Barbitúricos/fenobarbital/primidona:* valproato puede aumentar los niveles séricos de fenobarbital, a través del deterioro del clearance no renal y por inhibición de su metabolismo. Este fenómeno puede resultar en una severa depresión del SNC. Dicha combinación también produce depresión del SNC sin una significativa elevación de los niveles séricos de ambas drogas. Pacientes que reciben concomitantemente

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

IF-2019-387659-Dr. Marcelo G. Tassone  
Director Técnico  
Matricula N° 12627





barbitúricos deberían ser monitoreados cuidadosamente para detectar signos de neurotoxicidad. Se recomienda monitorear los niveles séricos de fenobarbital y, en caso de ser necesario, disminuir su dosis.

Primidona es metabolizada a un barbitúrico, por lo tanto, puede interactuar con valproato de forma idéntica o similar a fenobarbital.

*Fenitoína:* el uso concurrente de divalproato de sodio con fenitoína puede resultar en crisis convulsivas o toxicidad por fenitoína debido a que valproato puede interferir con la unión a proteínas de fenitoína y, ésta, puede a través de inducción enzimática, disminuir los niveles de valproato. Valproato puede aumentar en un 60% las concentraciones plasmáticas de fenitoína libre y disminuir su clearance intrínseco en un 25%. Por lo tanto, el uso concurrente requiere un monitoreo del paciente y, de ser necesario, un ajuste de dosis.

*Propofol:* la administración conjunta de divalproato de sodio con propofol puede aumentar los niveles plasmáticos de éste último. Por lo tanto, se recomienda reducir la dosis de propofol y, realizar un monitoreo cuidadoso de los pacientes en busca de signos de sedación o depresión respiratoria, durante la terapia conjunta.

*Rufinamida:* análisis farmacocinéticos poblacionales han demostrado que el clearance de rufinamida disminuye en presencia de valproato. La concentración plasmática de rufinamida aumenta en función de la dosis de divalproato de sodio, de <16% a 70%. Por lo tanto, en pacientes tratados con rufinamida, se debe iniciar el tratamiento con valproato a dosis bajas y aumentar su dosis en función de la respuesta clínica del paciente. Asimismo, si el paciente se encontraba estabilizado con valproato, la terapia concomitante con rufinamida deberá iniciarse a dosis <10 mg/kg/día (en pacientes pediátricos) ó 400 mg/día (en adultos).

*Warfarina:* durante un estudio *in vitro* se observó que valproato aumentó la fracción libre de warfarina hasta un 32,6%. Se desconoce la relevancia terapéutica de esta observación, sin embargo, se recomienda controlar los parámetros de coagulación cuando se administre divalproato de sodio a pacientes que reciben anticoagulantes.

*Rifampicina:* en pacientes tratados con rifampicina (600 mg/día, durante 5 días), se observó un incremento del 40% del clearance de valproato, luego de la administración de una dosis oral única (7 mg/kg). Puede requerirse un ajuste de la dosis de divalproato de sodio cuando ambas drogas se administran de manera conjunta.

*Antiácidos:* la coadministración de 500 mg de divalproato de sodio con antiácidos, no reveló ningún efecto sobre la absorción de valproato:

*Clorpromazina:* la administración concomitante de 100-300 mg/día de clorpromazina y divalproato de sodio (200 mg, 2 veces al día) en pacientes con esquizofrenia se vio acompañada por un incremento del 15% de los niveles plasmáticos de valproato.

*Haloperidol:* la administración conjunta de haloperidol (6-10 mg/día) con divalproato de sodio (200 mg, 2 veces al día) a pacientes con esquizofrenia no reveló cambios significativos en los niveles plasmáticos de valproato.

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

IF-2019-38765893-APN-DGA#ANMAT  
Dr. Marcelo G. Tassone  
Co-Director Técnico  
Matricula N° 12627





*Cimetidina / ranitidina:* cimetidina y ranitidina no afectan el clearance de valproato.

*Diazepam:* durante la administración conjunta, valproato desplaza a diazepam de sus sitios de unión a albúmina plasmática e inhibe su metabolismo. Por lo tanto, la coadministración de divalproato de sodio (1500 mg diarios) aumenta la fracción libre de diazepam (10 mg) en un 90%. Asimismo, el clearance plasmático y el volumen de distribución de diazepam libre se reducen en un 25% y 20%, respectivamente, en presencia de valproato. Sin embargo, la vida media de eliminación de diazepam no se ve alterada.

*Tolbutamida:* experimentos *in vitro* revelaron que la administración conjunta de tolbutamida con divalproato de sodio provoca un aumento del 20-50% en la fracción libre de tolbutamida. Sin embargo, la importancia clínica de este hallazgo es desconocida.

*Zidovudina:* en 6 pacientes con HIV-seropositivos, el clearance de zidovudina (100 mg, cada 8 horas) disminuyó en un 38% después de la administración de divalproato de sodio (250 a 500 mg, cada 8 horas). Sin embargo, la vida media de zidovudina no se vio alterada.

*Acetaminofeno:* divalproato de sodio no afectó ninguno de los parámetros farmacocinéticos de acetaminofeno cuando éste fue administrado concomitantemente a 3 pacientes con epilepsia.

*Clozapina:* no se observaron interacciones medicamentosas durante la administración concomitante de divalproato de sodio con clozapina, en pacientes con psicosis.

*Amitriptilina/nortriptilina:* la administración de una dosis oral única de 50 mg de amitriptilina a 15 voluntarios sanos (10 hombres y 5 mujeres) que recibieron divalproato de sodio (500 mg, 2 veces al día) produjo una disminución del 21% del clearance plasmático de amitriptilina y del 34% del clearance neto de nortriptilina. Por lo tanto, se recomienda monitorear las concentraciones plasmáticas de amitriptilina cuando se administre concomitantemente con divalproato de sodio. Asimismo, se recomienda considerar una reducción de la dosis de amitriptilina/nortriptilina cuando se administren conjuntamente con divalproato de sodio.

*Lorazepam:* la administración concomitante de divalproato de sodio (500 mg, 2 veces al día) y lorazepam (1 mg, 2 veces al día) en voluntarios sanos (hombres) se vio acompañada por una disminución del 17% en el clearance plasmático de lorazepam.

*Olanzapina:* la administración concomitante de divalproato de sodio (500 mg, 2 veces al día) con olanzapina (5 mg) en voluntarios sanos provocó una reducción del 15% de la  $C_{max}$  y del 35% del ABC de olanzapina. Sin embargo, no es necesario realizar un ajuste de dosis.

*Anticonceptivos orales:* la administración de una dosis única de etinilestradiol (50 µg) / levonorgestrel (250 µg) en 6 mujeres bajo tratamiento con divalproato de sodio (200 mg, 2 veces al día) durante 2 meses no reveló ninguna interacción farmacocinética.

*Topiramato:* la administración concomitante de divalproato de sodio con topiramato se asocia con hiperamonemia con o sin encefalopatía (véase PRECAUCIONES), o con hipotermia en pacientes que

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

IF-2019-38765893-APN-DGA#ANMAT  
Dr. María Soledad Tassone  
Directora Técnica  
Matrícula N° 12627



toleran bien ambas drogas por separado. Se recomienda determinar los niveles de amoníaco en sangre en pacientes que reporten hipotermia.

## REACCIONES ADVERSAS

**Riesgo de malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo (véase “Fertilidad, Embarazo y Lactancia”):**

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

### *Comunicación de efectos adversos:*

Si la paciente experimenta cualquier tipo de reacción adversa, debe consultar inmediatamente al médico incluso si se trata de posibles reacciones adversas que no aparecen en este prospecto.

También se pueden comunicar las reacciones adversas a Baliarda S.A. a través del teléfono (+54 11) 4122-5818 o a través de la página <https://www.baliarda.com.ar/esp/farmacovigilancia.aspx>, o al Sistema Nacional de Farmacovigilancia a través de ANMAT responde 0800-333-1234 o la página web <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>.

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

En estudios clínicos controlados, las reacciones adversas más comúnmente reportadas, para cada indicación en particular, fueron:

### *Epilepsia:*

#### *- Convulsiones parciales complejas (como terapia adyuvante):*

Debido a que divalproato de sodio fue asociado a otras DAE, no es posible determinar si las siguientes reacciones se deben a divalproato de sodio solo o a la combinación de fármacos. Las reacciones adversas observadas con una incidencia  $\geq 5\%$  fueron: cefalea, astenia, fiebre, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, anorexia, dispepsia, constipación, somnolencia, temblor, mareos, diplopía, ambliopía, visión borrosa, ataxia, nistagmo, inestabilidad emocional, pensamientos anormales, amnesia, síntomas gripales, infección respiratoria, bronquitis, rinitis, alopecia, pérdida de peso.

#### *- Convulsiones parciales complejas (como monoterapia):*

Las reacciones adversas observadas, con una incidencia  $\geq 5\%$  fueron: astenia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, dispepsia, trombocitopenia, equimosis, aumento de peso, edema periférico, temblor, somnolencia, mareos, insomnio, nerviosismo, amnesia, nistagmo, depresión, infección respiratoria, faringitis, disnea, alopecia, ambliopía, visión borrosa, tinnitus.

Otras reacciones adversas observadas, con una incidencia entre 1-5% fueron:

*Cardiovasculares:* taquicardia, hipertensión, palpitaciones.

*Digestivas:* aumento del apetito, flatulencia, hematemesis, eructos, pancreatitis, absceso periodontal.

*Hematológicas:* petequias.

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

IF-2019-38765893-APN-DGA#ANMAT  
Dr. Marcelo G. Tassone  
Co-Director Técnico  
Matrícula N° 12627  
Página 21 de 168





*Metabólico-nutricionales:* aumento de ALT y AST.

*Musculoesqueléticas:* mialgias, espasmos, artralgia, calambres en la piernas, miastenia.

*Neurológicas:* ansiedad, confusión, alteraciones en la marcha, hipertonía, incoordinación, sueños anormales, trastornos de la personalidad.

*Respiratorias:* sinusitis, aumento de la tos, neumonía, epistaxis.

*Sensoriales:* alteración del sentido del gusto, visión anormal, sordera, otitis media.

*Dermatológicas:* rash, prurito, piel seca.

*Genitourinarias:* incontinencia urinaria, vaginitis, dismenorrea, amenorrea.

*Otras:* dolor de espalda, dolor de pecho, malestar.

### **Manía**

Las reacciones adversas observadas, con una incidencia  $\geq 5\%$  fueron: náuseas, somnolencia, mareos, vómitos, injurias accidentales, astenia, dolor abdominal, dispepsia, erupción cutánea.

Otras reacciones adversas observadas, con una indecencia entre 1-5% fueron:

*Cardiovasculares:* hipertensión, hipotensión, palpitación, hipotensión postural, taquicardia, vasodilatación.

*Digestivas:* anorexia, incontinencia fecal, flatulencia, gastroenteritis, glositis, absceso periodontal.

*Hematológicas:* equimosis.

*Metabólico-nutricionales:* edema.

*Musculoesqueléticas:* artralgia, artrosis, calambres en las piernas, espasmos musculares.

*Neurológicas:* trastornos en la marcha, agitación, ataxia, catatonía, diplopía, disartria, hipertonía, hipoquinesia, parestesias, hiperreflexia, disquinesia tardía, vértigo.

*Psiquiátricas:* sueños anómalos, confusión, depresión, alucinaciones, insomnio, pensamientos anormales.

*Respiratorias:* disnea, rinitis.

*Dermatológicas:* alopecia, lupus eritematoso discoide, piel seca, forunculosis, rash maculopapilar, seborrea.

*Sensoriales:* ambliopía, conjuntivitis, sordera, ojos secos, dolor de oído, dolor de ojos, tinnitus.

*Urogenitales:* dismenorrea, disuria, incontinencia urinaria.

*Otras:* dolor de pecho, escalofríos, fiebre, dolor de cuello, rigidez de cuello.

### **Migraña**

Las reacciones adversas observadas, con una incidencia  $\geq 5\%$  fueron: náuseas, dispepsia, diarrea, vómitos, dolor abdominal, aumento del apetito, astenia, somnolencia, mareos, temblor, aumento de peso, dolor de espalda, alopecia.

Otras reacciones adversas observadas, con una incidencia entre 1-5% fueron:

*Cardiovasculares:* vasodilatación.

*Digestivas:* anorexia, constipación, sequedad bucal, flatulencia, desordenes gastrointestinales, estomatitis.

*Hematológicas:* equimosis.

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

IF-2019-38765823-APN-GT/PS/SS/MDT  
Co. Director Técnico  
Matricula N° 12627



*Metabólicas:* edema periférico, aumento de enzimas hepáticas (ALT, AST).

*Musculoesqueléticas:* calambres musculares, mialgia.

*Neurológicas:* amnesia, parestesias, trastornos en el habla, vértigo.

*Psiquiátricas:* sueños anormales, confusión, depresión, inestabilidad emocional, insomnio, nerviosismo, pensamientos anormales.

*Respiratorias:* aumento de la tos, disnea, rinitis, sinusitis.

*Dermatológicas:* prurito, rash.

*Sensoriales:* conjuntivitis, trastornos auditivos, disgeusia, tinnitus.

*Urogenitales:* cistitis, metrorragia, hemorragia vaginal.

*Otras:* dolor de pecho, escalofríos, fiebre, edema facial, malestar.

#### **Reacciones adversas postcomercialización**

Desde la introducción de divalproato de sodio en el mercado, se han reportado las siguientes reacciones adversas (que pueden no tener relación causal con la droga):

*Dermatológicas:* cambio en la textura o color del cabello, fotosensibilidad, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, trastornos en las uñas, síndrome de Stevens-Johnson.

*Psiquiátricas:* malestar emocional, psicosis, agresión, hiperactividad psicomotora, hostilidad, trastorno de atención, trastornos en el aprendizaje, deterioro del comportamiento.

*Neurológicas:* convulsiones paradójicas, parkinsonismo, decaimiento cognitivo agudo o subagudo, cambios en el comportamiento (apatía o irritabilidad) con pseudoatrofia cerebelar, encefalopatía aguda o subaguda sin hiperamonemia.

*Musculoesqueléticas:* fracturas, densidad ósea disminuida, osteopenia, osteoporosis, debilidad.

*Endócrinas:* irregularidades menstruales, amenorrea secundaria, hiperandrogenismo, hirsutismo, aumento de los niveles de testosterona, aumento del tamaño mamario, galactorrea, inflamación de la glándula parótida, enfermedad poliquística ovárica, disminución de las concentraciones de carnitina, hiponatremia, secreción inadecuada de ADH.

*Hematológicas:* linfocitosis relativa, macrocitosis, leucopenia, anemia (incluyendo macrocítica con o sin deficiencia de ácido fólico), supresión de la médula ósea, pancitopenia, anemia aplásica, agranulocitosis, porfiria intermitente aguda.

*Metabólico-nutricionales:* aumento de peso.

*Genitourinarias:* aspermia, azoospermia, reducción del recuento espermático, movilidad espermática reducida, infertilidad (en hombres), morfología espermática anormal, enuresis, infecciones del tracto urinario.

*Sensoriales:* sordera.

*Otras:* reacción alérgica, anafilaxia, retardo en el desarrollo, dolor óseo, bradicardia, vasculitis cutánea.

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

ALEJANDRO SARAFOGLU

Apoderado

IF-2019-3876327-APN-DGTA-MAT  
Co-Inspector Técnico  
Matricula N° 12627



La sobredosis de divalproato de sodio puede producir somnolencia, bloqueo cardíaco, coma profundo e hipernatremia. Se han comunicado casos fatales; sin embargo, algunos pacientes con niveles plasmáticos de hasta 2120 µg/ml se recuperaron.

En los casos de sobredosificación, la fracción de droga no unida a proteína es alta y, la hemodiálisis o la hemodiálisis junto con hemoperfusión pueden eliminar gran parte de la droga. El beneficio de realizar lavado gástrico o provocar emesis según depende del tiempo transcurrido desde la ingestión del fármaco. Se deberá aplicar medidas generales de apoyo prestando particular atención en prevenir una hipovolemia y al mantenimiento de una adecuada diuresis.

Naloxona puede revertir los efectos depresores de la sobredosis de divalproato de sodio sobre el SNC. Debido a que naloxona teóricamente también podría revertir los efectos antiepilépticos de valproato, deberá emplearse con precaución en pacientes con epilepsia.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hospital Posadas (T.E. 4654-6648 / 4658-7777) y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (TE. 4962-2247/6666).

#### **PRESENTACIÓN**

Envases conteniendo 20, 30, 50 y 60 comprimidos recubiertos gastroresistentes.

*DIPROVAL 125*: Comprimidos redondos de color amarillo.

*DIPROVAL 250*: Comprimidos oblongos de color blanco.

*DIPROVAL 500*: Comprimidos oblongos de color rosa.

*Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.*

Condiciones de conservación: mantener a temperatura no superior a 30°C. Proteger de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 49.694

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

Última revisión: .....

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

  
Dr. Marcelo G. Tassone  
Co-Director Técnico  
Matrícula N° 12627



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

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2018-43040250- BALIARDA - prospectos - Certificado N49694

---

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.06.04 15:40:50 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.06.04 15:40:53 -0300'





BALIARDA S.A.

Proyecto de Información para el paciente

**DIPROVAL 125 / 250 / 500**

**DIVALPROATO DE SODIO**

Comprimidos recubiertos gastroresistentes

Industria Argentina

Venta bajo receta

**ADVERTENCIA**

**Diproval, 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 Diproval. Su médico hablará esto con usted pero debe seguir también la advertencia de este prospecto.**

**Programe una cita urgente con su médico si desea quedar embarazada o si piensa que está embarazada.**

**No deje de tomar Diproval a menos que su médico se lo diga, ya que su enfermedad puede empeorar.**

**Antes de comenzar a tomar este medicamento, lea detenidamente esta información, dado que contiene información importante para usted.**

Conserve este prospecto, dado que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda CONSULTE A SU MÉDICO.

Este medicamento ha sido indicado sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas, aún si poseen su mismo problema, ya que puede perjudicarlas.

Si considera que alguno de las reacciones adversas que sufre es grave o si tiene cualquier reacción adversa no mencionada en este prospecto, **INFÓRMELO INMEDIATAMENTE A SU MÉDICO.**

**¿Qué contiene DIPROVAL?**

Contiene *divalproato de sodio*, una sustancia con acción anticonvulsiva.

**¿En qué pacientes está indicado el uso de DIPROVAL?**

DIPROVAL está indicado para:

*Epilepsia:*

- Tratamiento de convulsiones parciales complejas en adultos, adolescentes y niños mayores de 10 años, como monoterapia o como terapia adyuvante.
- Tratamiento de las crisis de ausencia, simples o complejas, como monoterapia o como terapia adyuvante.
- Terapia adyuvante de crisis múltiples que incluyen crisis de ausencia.

*Manía:*

- Tratamiento de episodios de manía asociados con trastorno bipolar.

*Migraña:*

- Profilaxis de migraña en adultos.

**¿En qué casos no debo tomar DIPROVAL?**

No debe tomar DIPROVAL si usted:

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

IF-2019-38765893-APN-DGA#ANMAT

Dr. Marcelo G. Tassone

Cd. Director Técnico

Matrícula N° 12627

Página 114 de 168







- Es alérgico a divalproato de sodio, a sus derivados o a cualquier otro componente del producto (ver "Información adicional").
- Tiene problemas severos en el hígado.
- Tiene una alteración metabólica conocida como trastorno del ciclo de la urea.

DIPROVAL está contraindicado en las siguientes situaciones:

#### Epilepsia

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

#### Trastorno bipolar y migraña

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

#### **¿Debo informarle a mi médico si padezco algún otro problema de salud?**

Sí, usted debe informarle si:

- Presenta alguno de los siguientes síntomas de manera repentina e inexplicable: malestar general, debilidad, letargo (leve reducción en el estado de alerta o leve confusión mental), edema facial, pérdida del apetito, vómitos, dolor abdominal, ataxia (falta de coordinación en los movimientos).
- Se encuentra bajo tratamiento con múltiples anticonvulsivantes.
- Tiene antecedentes personales o familiares de enfermedades en el hígado.
- Padece trastornos convulsivos serios.
- Tiene antecedentes de pancreatitis.
- Tiene antecedentes de alteraciones del recuento de células y/o plaquetas en la sangre.
- Presenta hemorragias, moretones o alteración de sus pruebas de coagulación sanguínea.
- Tiene antecedentes de niveles elevados de amonio o glutamina en sangre.
- Se encuentra bajo tratamiento con topiramato.
- Presenta disminución de su temperatura corporal.
- Presenta una reacción alérgica severa (con aparición de fiebre, erupción, inflamación de los ganglios).
- Padece una infección por HIV o CMV.
- Tiene problemas en los riñones.

#### **¿Debo informarle a mi médico si estoy embarazada o podría estarlo, o si planeo quedar embarazada?**

ALEJANDRO SARAFUGLU

IF-2019-38765893-APN-DGA#ANMAT

Apoderado

Dr. Marcelo S. Tassone  
Co-Director Técnico  
Matrícula N° 12627



**Advertencia importante para las mujeres:**

Epilepsia

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

Trastorno bipolar y migraña

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

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

**Riesgos de valproato cuando se toma durante el embarazo (independiente de la indicación):**

- 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 una 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 de nacimiento 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, del 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 de nacimiento 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 de nacimiento. En comparación con los 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 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 hable con su médico.

ALEJANDRO SARAFUGLU

IF-2019-38765893-APN-DGA#ANMAT  
Dr. Marcelo E. Tassone  
Co-Director Técnico  
Matrícula N° 12627





- Si es un padre o cuidador de una niña en tratamiento con valproato, debe contactarse con el médico cuando la niña tenga la menarca (primera menstruación).

-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 de nacimiento asociados con el uso de valproato.

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

- ESTOY COMENZANDO EL TRATAMIENTO CON DIPROVAL
- ESTOY TOMANDO DIPROVAL Y NO TENGO INTENCIÓN DE TENER UN BEBÉ
- ESTOY TOMANDO DIPROVAL Y TENGO INTENCIÓN DE TENER UN BEBÉ
- ESTOY EMBARAZADA Y ESTOY TOMANDO DIPROVAL

**ESTOY COMENZANDO EL TRATAMIENTO CON DIPROVAL**

Si esta es la primera vez que le han recetado Diproval, su médico le habrá explicado los riesgos para el feto si usted queda embarazada.

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

**Importante:**

- **Se debe excluir el embarazo antes de comenzar el tratamiento con Diproval, 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 Diproval.**
- 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 derivarla a un médico especialista para que le aconseje sobre el control de la natalidad.
- Debe realizar consultas regulares (al menos anuales) con el médico que la trata por epilepsia o trastorno bipolar 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 DIPROVAL Y NO TENGO INTENCIÓN DE TENER UN BEBÉ**

Si continúa el tratamiento con Diproval pero no planea tener un bebé, asegúrese de utilizar un método anticonceptivo eficaz sin interrupción durante todo su tratamiento con Diproval. Consulte a su médico si necesita consejo sobre anticoncepción.

**Importante:**

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

IF-2019-38765893-APN-DGA#ANMAT

Dr. Marcelo E. Tassone

Co-Director Técnico

Página 118 de 168 Matrícula N° 12627





- Debe usar un método para el control de la natalidad eficaz (anticoncepción) durante todo el tratamiento con Diproval.
- Debe hablar con su médico sobre anticoncepción (control de la natalidad). Su médico le dará información sobre cómo prevenir un embarazo y puede derivarlo a un médico especialista para que le aconseje sobre el control de la natalidad.
- Debe realizar consultas regulares (al menos anuales) con el médico que la trata por epilepsia o trastorno bipolar 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 DIPROVAL Y TENGO INTENCIÓN DE TENER UN BEBÉ**

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

No deje de tomar Diproval 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 la derivará a un médico con experiencia en el tratamiento de epilepsia o trastorno bipolar o migraña, para que las opciones de tratamiento alternativo se puedan evaluar desde el principio. El médico 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.

El médico puede decidir que cambie la dosis de Diproval o que cambie a otro medicamento, o que deje su tratamiento con Diproval mucho tiempo antes de quedar embarazada – para asegurarse que su enfermedad está estable.

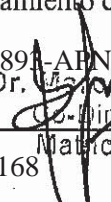
Consulte a su médico sobre la toma de ácido fólico cuando está intentando tener un bebé. El ácido fólico puede disminuir el riesgo general de espina bífida y de aborto temprano que existe en todos los embarazos. Sin embargo, no es probable que se reduzca el riesgo de defectos de nacimiento asociados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

#### **Importante:**

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

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

IF-2019-38765891-APN-DGA#ANMAT  
Dr.  Marcelo S. Tassone  
Co-Director Técnico  
Matrícula N° 12627





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

### **ESTOY EMBARAZADA Y ESTOY TOMANDO DIPROVAL**

No deje de tomar Diproval 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 le aconsejará.

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

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

En circunstancias excepcionales cuando Diproval 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 de nacimiento asociados al uso de valproato.

#### **Importante:**

- Programe una cita urgente con su médico si está embarazada o si piensa que puede estar embarazada.
- No deje de tomar Diproval a menos que su médico se lo diga.
- Asegúrese de que la remitan a un médico con experiencia en el tratamiento de epilepsia o trastorno bipolar o migraña para evaluar la necesidad de opciones de un tratamiento alternativo.
- Debe tener asesoramiento sobre los riesgos de Diproval durante el embarazo, incluyendo teratogenicidad y efectos del desarrollo en niños.
- Asegúrese de que la remiten a un médico con experiencia en control prenatal para detectar la posible aparición de malformaciones.

#### **¿Debo informarle a mi médico si estoy amamantando?**

Sí, debe informarle si está amamantando.

#### **¿Debo informarle a mi médico si estoy tomando otros medicamentos?**

Sí, debe informarle todos los medicamentos que está tomando, incluyendo aquellos de venta libre, vitaminas o suplementos dietarios. Esto es importante ya que el valproato de sodio, puede afectar la acción y depuración de otros medicamentos y/o éstos pueden afectar la acción del producto. En especial infórmele si está bajo tratamiento con: fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona, aspirina, contraceptivos que contienen estrógenos, clonazepam, etosuximida, ertapenem, imipenem, meropenem, felbamato, lamotrigina, propofol, rufinamida, warfarina, rifampicina, clorpromazina, haloperidol, diazepam, zidovudina, amitriptilina, nortriptilina, lorazepam, topiramato.

#### **¿Qué dosis debo tomar de DIPROVAL y por cuánto tiempo?**

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

IF-2019-38765893-APUDGA#ANMAT  
Dr. Marcelo G. Tassone  
Co-Director Técnico  
Matrícula N° 12627





Debe tomar la dosis exacta de DIPROVAL y durante el tiempo que su médico le ha indicado.

Su dosis dependerá de su enfermedad y de sus necesidades.

El tratamiento con Diproval se debe iniciar y supervisar por un médico con experiencia en el tratamiento de epilepsia o trastorno bipolar o migraña.

**¿Si padezco problemas de riñón, es necesario modificar la dosis?**

No, no es necesario modificar su dosis.

**¿En los pacientes de edad avanzada es necesario modificar la dosis?**

Sí, es probable que usted requiera una dosis inicial menor.

**¿Cómo debo tomar DIPROVAL?**

Los comprimidos deben ingerirse con agua, sin partir, moler o masticar.

Si usted tiene molestias gastrointestinales, ingiera el comprimido con las comidas.

**¿Qué debo hacer si necesito interrumpir el tratamiento con DIPROVAL?**

Si usted necesita interrumpir el tratamiento, su médico le indicará como proceder de manera segura. En general, la dosis debe reducirse gradualmente para evitar reacciones no deseadas.

No deje de tomar DIPROVAL repentinamente sin haber hablado con su médico.

**¿Qué debo hacer si olvido tomar una dosis de DIPROVAL?**

Si usted olvidó tomar una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde. En caso de alcanzar el horario de la siguiente toma, no ingiera más que una dosis.

Nunca tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

**¿Qué debo hacer si tomo una dosis de DIPROVAL mayor a la indicada por mi médico?**

Si toma más de la cantidad indicada de DIPROVAL, consulte a su médico.

En caso de sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hospital Posadas (TE 4654-6648/4658-7777) y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (TE. 4962-2247/6666).

**¿Debo adoptar alguna precaución con alimentos o bebidas durante el tratamiento con DIPROVAL?**

Se aconseja no tomar alcohol.

**¿Puedo conducir, operar maquinarias pesadas o realizar tareas peligrosas durante el tratamiento con DIPROVAL?**

Debido a que DIPROVAL puede provocar somnolencia y alterar su capacidad de reacción, evite realizar tareas peligrosas o que requieran completa alerta mental hasta que conozca cómo le afecta el producto.

**¿Cuáles son las reacciones adversas que puede ocasionarme el tratamiento con DIPROVAL?**

Como todos los medicamentos DIPROVAL puede causar reacciones adversas en algunos pacientes.

Las reacciones adversas que se han observado con mayor frecuencia con divalproato de sodio incluyen: dolor de cabeza, cansancio generalizado, náuseas, vómitos, dolor abdominal, pérdida de apetito, malestar estomacal, diarrea, aumento del apetito, aumento de peso, somnolencia, temblores, mareos, disminución de la visión, visión borrosa, nistagmo (movimientos rápidos e involuntarios de los ojos), falta de coordinación,

IF-2019-38765893-APN-DGA#ANMAT

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

Página 123 de 168

Dr. Marcelo G. Tassone  
Co-Director Técnico  
Matrícula N° 12627





inestabilidad emocional, pensamientos anormales, amnesia, síntomas gripales, infección respiratoria, faringitis, dificultada para respirar, caída de cabello, bajo número de plaquetas en sangre, hematomas (moretones), tinnitus (zumbido en el oído), edema en pies y manos, insomnio, nerviosismo, depresión, injurias accidentales, erupciones en la piel, dolor de espalda.

Si usted presenta cualquier otra reacción adversa no mencionada aquí, consulte a su médico.

#### **¿Qué debo hacer si mi estado de ánimo empeora?**

Consulte inmediatamente a su médico si usted nota un empeoramiento de sus síntomas: experimenta preocupación extrema, inquietud, dificultad para dormir o permanecer dormido, presenta un comportamiento agresivo, irritabilidad, impulsividad o piensa en hacerse daño.

Asegúrese que sus familiares o la persona encargada de cuidarlo conozcan estos síntomas, de modo que puedan llamar al médico si usted no puede buscar ayuda por sí mismo.

#### **¿Cómo debo conservar DIPROVAL?**

DIPROVAL debe conservarse a una temperatura no superior a 30°C, preferentemente en su envase original. Proteger de la humedad.

No utilice DIPROVAL después de su fecha de vencimiento.

*Mantenga este y todo otro medicamento fuera del alcance de los niños.*

#### **INFORMACIÓN ADICIONAL**

Cada comprimido recubierto gastroresistente de *DIPROVAL 125* contiene: divalproato de sodio 134,55 mg (equivalente a 125 mg de ácido valproico). Excipientes: Aerosil 200, povidona, Ac-Di-Sol, talco, estearato de magnesio, Eudragit L30 D55 (laca al 30%), trietilcitrate, polietilenglicol 6000, Tween 80, dióxido de titanio, laca amarillo ocaso, c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido recubierto gastroresistente de *DIPROVAL 250* contiene: divalproato de sodio 269,05 mg (equivalente a 250 mg de ácido valproico). Excipientes: dióxido de silicio coloidal, almidón pregelatinizado, talco, povidona, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato 55, trietilcitrate, dióxido de titanio, vainillina, c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido recubierto gastroresistente de *DIPROVAL 500* contiene: divalproato de sodio 538,10 mg (equivalente a 500 mg de ácido valproico). Excipientes: dióxido de silicio coloidal, povidona, almidón pregelatinizado, talco, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato 55, trietilcitrate, dióxido de titanio, laca rojo punzó, laca índigo carmín, vainillina, c.s.p. 1 comprimido.

#### **Contenido del envase y aspecto del producto:**

*DIPROVAL 125 / 250 / 500*

Envases conteniendo 20, 30, 50 y 60 comprimidos recubiertos gastroresistentes.

*DIPROVAL 125*: Comprimidos redondos de color amarillo.

*DIPROVAL 250*: Comprimidos oblongos de color blanco.

*DIPROVAL 500*: Comprimidos oblongos de color rosa.

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

IF-2019-38765893-AR-NCA#ANMAT  
Dr. ~~Arturo C. Fassone~~  
Co-Director Técnico  
Matrícula N° 12627



BALIARDA S.A.

*Si necesitara mayor información sobre reacciones adversas, interacciones con otros medicamentos, contraindicaciones, precauciones o cualquier otro aspecto, podrá consultar el prospecto de DIPROVAL en la página web de Baliarda: [www.baliarda.com.ar](http://www.baliarda.com.ar).*

Ante cualquier inconveniente con el producto, 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. También se pueden comunicar las reacciones adversas a Baliarda S.A. a través del teléfono (+54 11) 4122-5818 o a través de la página <https://www.baliarda.com.ar/esp/farmacovigilancia.aspx>.

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 49.694

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico

Baliarda S.A. Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

Última revisión: .....

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

IF-2019-38765893-APN-DGA#ANMAT

Dr. Marcelo G. Tassone

Página 125 de 168  
Co-Director Técnico  
Matrícula N° 12627



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

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2018-43040250- BALIARDA - Inf. pacientes - Certificado N49694

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.06.04 15:41:12 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.06.04 15:41:14 -0300'