



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** 1-47-2233-18-5

---

VISTO el Expediente N° 1-47-2233-18-5 del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S.A. solicita se autorice una nueva forma farmacéutica para la especialidad medicinal denominada DIVALPREX / DIVALPROATO DE SODIO Certificado N° 56.610

Que lo solicitado se encuadra en los términos de la Ley N° 16.463, Decreto reglamentario N° 9.763/64, Decreto N° 150/92 (t.o Decreto N° 177/93) y normas complementarias.

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

Que el Instituto Nacional de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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 GADOR S.A. para las especialidades medicinales que se denominarán DIVALPREX ER 250 - DIVALPREX ER 500 / DIVALPROATO DE SODIO (EQUIVALENTE A 250 mg DE ACIDO VALPROICO) 269,05 mg - DIVALPROATO DE SODIO (EQUIVALENTE A 500 mg DE ACIDO VALPROICO) 538,1 mg, la nueva forma farmacéutica de COMPRIMIDOS DE LIBERACION EXTENDIDA, según datos característicos del producto que se detallan en el Anexo de Autorización de Modificaciones que se corresponde con GEDO N° IF-2021-97127191-APN-DFYGR#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Establécese que el Anexo de autorización de modificaciones forma parte integral de la presente disposición y deberá correr agregado al Certificado N° 56.610 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 3°.- Acéptanse los rótulos primarios para DIVALPREX ER 250 según GEDO N° IF-2018-21129889-APN-DERM#ANMAT, DIVALPREX ER 500 según GEDO IF-2018-21129704-APN-DERM#ANMAT, rótulos secundarios para DIVALPREX ER 250 según GEDO IF-2018-21128889-APN-DERM#ANMAT, para DIVALPREX ER 500 según GEDO IF-2018-21129063-APN-DERM#ANMAT; prospectos según GEDO N° IF-2018-23377335-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente según GEDO N° IF-2018-21130026-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la nueva forma farmacéutica autorizada por la presente Disposición, el titular de la misma deberá notificar a esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación en los términos de la Disposición ANMAT N° 9707/19.

ARTICULO 5°.- Inscríbese la nueva forma farmacéutica autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales.

ARTICULO 6°.- Regístrese, notifíquese electrónicamente al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición, rótulos, prospectos, información para el paciente y anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-2233-18-5

rl

## **ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES**

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autoriza a la firma GADOR S.A., para la Especialidad Medicinal con Certificado de Autorización N° 56.610, la nueva forma farmacéutica cuyos datos a continuación se detallan:

- NOMBRE COMERCIAL (I): DIVALPREX ER 250
- NOMBRE/S GENERICOS Y CONCENTRACION: DIVALPROATO DE SODIO (EQUIVALENTE A 250 mg DE ACIDO VALPROICO) 269,05 mg
- FORMA FARMACÉUTICA: COMPRIMIDOS DE LIBERACION EXTENDIDA
- VIA DE ADMINISTRACIÓN: ORAL
- EXCIPIENTES: HIDROXIPROPILMETILCELULOSA K 15 M CR 227,5 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 70,965 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 101 62,985 mg, SILICA COLOIDAL ANHIDRA 19,5 mg, Componentes que corresponden a 4,862 mg de OPADRY YS 1 7003 BLANCO:  
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 3cP 1,4586 mg,  
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 6cP 1,4586 mg, DIOXIDO DE TITANIO 1,50722 mg, POLIETILENGLICOL 400 0,38896 mg, POLISORBATO 80 0,04862 mg, Componentes que corresponden a 0,138 mg de OPAGLOS GS 2 0700: ETANOL 0,08556 mg, GOMA LACA 0,03588 mg, CERA BLANCA 0,00828 mg, CERA CARNAUBA 0,00828 mg.
- ENVASE PRIMARIO: BLÍSTER DE ALUMINIO / PVC-PCTFE (ACLAR).

- PRESENTACIÓN Y CONTENIDO POR UNIDAD DE VENTA: ESTUCHE DE CARTULINA CON BLISTER Y PROSPECTO EN EL INTERIOR DEL ENVASE CONTENIENDO 30, 50, 60, 100, 500 y 1000 COMPRIMIDOS DE LIBERACION EXTENDIDA, SIENDO LOS DOS ULTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.
- PERIODO DE VIDA ÚTIL: 24 (VEINTICUATRO) MESES.
- FORMA DE CONSERVACIÓN: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA ENTRE 15°C y 30°C
- CONDICION DE EXPENDIO: VENTA BAJO RECETA.
- LUGAR DE ELABORACIÓN: GADOR S.A. (Darwin 429, Ciudad Autónoma de Buenos Aires) -Elaboración completa.
- NOMBRE COMERCIAL (II): DIVALPREX ER 500
- NOMBRE/S GENERICOS Y CONCENTRACION: DIVALPROATO DE SODIO (EQUIVALENTE A 500 mg DE ACIDO VALPROICO) 538,1 mg.
- FORMA FARMACÉUTICA: COMPRIMIDOS DE LIBERACION EXTENDIDA.
- VIA DE ADMINISTRACIÓN: ORAL.
- EXCIPIENTES: HIDROXIPROPILMETILCELULOSA K 15 M CR 350 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 36,9 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 101 45 mg, SILICA COLOIDAL ANHIDRA 30 mg, Componentes que corresponden a 18,067 mg de OPADRY YS 1 7003 BLANCO:

HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 3cP 5,4201 mg,  
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 6cP 5,4201 mg, DIOXIDO DE TITANIO  
5,60077 mg, POLIETILENGLICOL 400 1,44536 mg, POLISORBATO 80  
0,18067 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 10 1,549 mg Componentes  
que corresponden a 0,384 mg de OPAGLOS GS 2 0700: ETANOL 0,23808  
mg, GOMA LACA 0,09984 mg, CERA BLANCA 0,02304 mg, CERA  
CARNAUBA 0,02304 mg.

- ENVASE PRIMARIO: BLÍSTER DE ALUMINIO / PVC-PCTFE (ACLAR).
- PRESENTACIÓN Y CONTENIDO POR UNIDAD DE VENTA: ESTUCHE DE CARTULINA CON BLISTER Y PROSPECTO EN EL INTERIOR DEL ENVASE CONTENIENDO 30, 50, 60, 100, 500 y 1000 COMPRIMIDOS DE LIBERACION EXTENDIDA, SIENDO LOS DOS ULTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.
- PERIODO DE VIDA ÚTIL: 24 (VEINTICUATRO) MESES.
- FORMA DE CONSERVACIÓN: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA ENTRE 15°C y 30°C.
- CONDICION DE EXPENDIO: VENTA BAJO RECETA.
- LUGAR DE ELABORACIÓN: GADOR S.A. (Darwin 429, Ciudad Autónoma de Buenos Aires) -Elaboración completa.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Expediente N° 1-47-2233-18-5



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

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

**Número:**

**Referencia:** ANEXO Dispositivo NFF 1-47-2233-18-5

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.10.12 19:22:14 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.10.12 19:22:15 -03:00

**ORIGINAL**



**PROYECTO DE PROSPECTO**

**DIVALPREX® ER**

**DIVALPROATO DE SODIO  
(Equivalente a ACIDO VALPROICO)**

**COMPRIMIDOS DE LIBERACION EXTENDIDA**

Industria Argentina

Venta bajo receta

**COMPOSICION**

Cada comprimido de liberación extendida de **DIVALPREX® ER 250** contiene:

Divalproato de sodio (equivalente a 250 mg de Acido valproico).....	269,05 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa K 15 M CR.....	227,5 mg
Lactosa monohidrato.....	70,965 mg
Celulosa microcristalina PH 101.....	62,985 mg
Silica coloidal anhidra.....	19,5 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 3cP <sup>1)</sup> .....	1,4586 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 6cP <sup>1)</sup> .....	1,4586 mg
Dióxido de titanio <sup>1)</sup> .....	1,50722 mg
Polietilenglicol 400 <sup>1)</sup> .....	0,38896 mg
Polisorbato 80 <sup>1)</sup> .....	0,04862 mg
Etanol <sup>2)</sup> .....	0,08556 mg
Goma laca <sup>2)</sup> .....	0,03588 mg
Cera blanca <sup>2)</sup> .....	0,00828 mg
Cera carnauba <sup>2)</sup> .....	0,00828 mg

<sup>1)</sup> Componentes que corresponden a **4,862 mg de Opadry YS 1 7003 blanco**.

<sup>2)</sup> Componentes que corresponden a **0,138 mg de Opaglos GS 2 0700**.

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. Nº 9957

**ORIGINAL**



Cada comprimido de liberación extendida de **DIVALPREX® ER 500** contiene:

Divalproato de sodio (equivalente a 500 mg de Acido valproico).....	538,1 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa K 15 M CR.....	350 mg
Lactosa monohidrato.....	36,9 mg
Celulosa microcristalina PH 101.....	45 mg
Silica coloidal anhidra.....	30 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa 3cP <sup>1)</sup> .....	5,4201 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa 6cP <sup>1)</sup> .....	5,4201 mg
Dióxido de titanio <sup>1)</sup> .....	5,60077 mg
Polietilenglicol 400 <sup>1)</sup> .....	1,44536 mg
Polisorbato 80 <sup>1)</sup> .....	0,18067 mg
Oxido de hierro amarillo10.....	1,549 mg
Etanol <sup>2)</sup> .....	0,23808 mg
Goma laca <sup>2)</sup> .....	0,09984 mg
Cera blanca <sup>2)</sup> .....	0,02304 mg
Cera carnauba <sup>2)</sup> .....	0,02304 mg

<sup>3)</sup> Componentes que corresponden a **18,067 mg** de **Opadry YS 1 7003 blanco**.

<sup>4)</sup> Componentes que corresponden a **0,384 mg** de **Opaglos GS 2 0700**.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiepiléptico y preventivo de la migraña. Antimaníaco. Código ATC: N03AG01.

### INDICACIONES

**Manía:** Los comprimidos de Divalproato de sodio ER están indicados para el tratamiento de los episodios maníacos agudos o mixtos asociados con el trastorno bipolar, con o sin signos psicóticos.

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

ORIGINAL



Un episodio maniaco es un período caracterizado por humor irritable, expansivo o anormal y persistentemente elevado. Los síntomas típicos de manía incluyen verborragia, hiperactividad motora, escasa necesidad de sueño, fuga de ideas, delirio de grandeza, juicio pobre, agresividad y posible hostilidad.

Un episodio mixto está caracterizado por los criterios de un episodio maniaco junto con aquellos de un episodio de depresión mayor (humor deprimido, pérdida de interés o placer en casi todas las actividades).

La eficacia de Divalproato de sodio ER está basada en parte en estudios llevados a cabo en esta indicación y fue confirmada en un estudio de tres semanas de duración en pacientes que reunían los criterios del DSM-IV TR para el trastorno bipolar I, de tipo maniaco o mixto, quienes fueron internados por manía aguda.

La efectividad de Divalproato de sodio ER para el uso a largo plazo en manía, es decir, más de 3 semanas, no ha sido demostrada en estudios clínicos controlados. Por lo tanto, los médicos que decidan la utilización de Divalproato de sodio ER por períodos prolongados deberán reevaluar continuamente los riesgos y beneficios a largo plazo de la droga en cada caso en particular.

**Epilepsia:** Divalproato de sodio ER está indicado como monoterapia y como terapia adjunta en tratamiento de adultos y niños de 10 años o más con crisis parciales complejas, ya sean aisladas o bien asociadas con otros tipos de crisis.

Los comprimidos de Divalproato de sodio de liberación extendida, también están indicados para el uso como terapia única o adjunta en el tratamiento de crisis de ausencia simple y compleja en adultos y niños de 10 años o más y adicionalmente, en adultos y niños de 10 años o más con múltiples tipos de crisis que incluyan las crisis de ausencia.

**Migraña:** Divalproato de sodio ER está indicado para la prevención de la migraña en

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

**ORIGINAL**



adultos. No existe evidencia que avale la utilidad de Divalproato de sodio ER en el tratamiento del episodio agudo de este tipo de cefalea.

## **ACCION FARMACOLÓGICA**

### ***Mecanismo de acción***

El Divalproato de sodio se disocia a ión Valproato en el tracto gastrointestinal. Aún no se ha establecido el mecanismo por el cual el Valproato ejerce su acción terapéutica. Se ha sugerido que su acción antiepiléptica se debe al aumento de las concentraciones de Ácido gama-aminobutírico (GABA) en el cerebro.

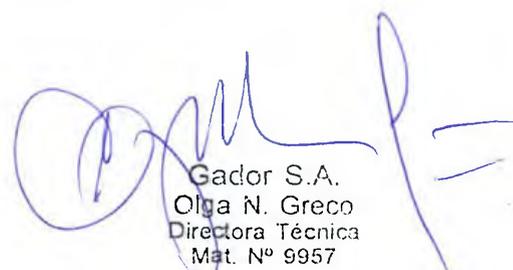
### ***Farmacodinamia***

La relación entre concentración plasmática y respuesta clínica no está bien documentada. Un factor contribuyente es la unión a las proteínas no lineal dependiente de la concentración del Valproato, lo que afecta el clearance de la droga. Por lo tanto, el monitoreo de la concentración sérica de Valproato total no constituye un índice confiable de los compuestos bioactivos del Valproato. Por ejemplo, debido a que la unión del Valproato a las proteínas plasmáticas depende de la concentración, la fracción libre aumenta aproximadamente entre un 10% con concentraciones de 40 mcg/ml y un 18,5% con concentraciones de 130 mcg/ml. En ancianos, en pacientes con hiperlipemia y en aquéllos con enfermedades hepáticas o renales, la fracción libre es más elevada que la esperada.

*Manía:* En un estudio clínico controlado contra placebo en manía aguda, los pacientes fueron dosificados hasta lograr la respuesta clínica, con concentraciones plasmáticas valle de entre 85 y 125 mcg/ml (ver *Posología y Forma de Administración*).

*Epilepsia:* Comúnmente, se considera que el rango terapéutico en la epilepsia es de 50 a 100 mcg/ml de Valproato total, a pesar de que algunos pacientes pueden ser controlados con concentraciones plasmáticas menores o mayores.

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

ORIGINAL



## Farmacocinética

**Absorción/Biodisponibilidad:** La biodisponibilidad absoluta de los comprimidos de Divalproato de sodio ER administradas como una dosis única después de las comidas, fue aproximadamente del 90% en relación a la infusión intravenosa.

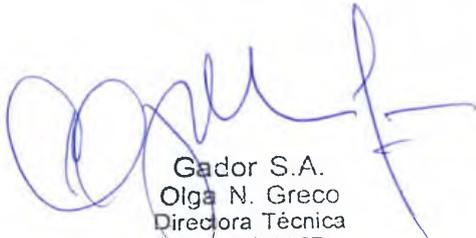
Cuando se administra en iguales dosis totales diarias, la biodisponibilidad de Divalproato de sodio ER es menor que la del Divalproato de sodio (comprimidos recubiertos gastroresistentes). En estudios de dosis múltiples en sujetos sanos (N=82) y en pacientes con epilepsia (N=86), cuando se administró en ayuno y sin ayuno Divalproato de sodio ER una vez al día, produjo un promedio de biodisponibilidad del 89% en relación a una dosis diaria total e igual de Divalproato de sodio administrado 2, 3 ó 4 veces al día. El tiempo medio para alcanzar las concentraciones máximas de Valproato ( $C_{max}$ ) después de la administración de Divalproato de sodio ER, variaron de 4 a 17 hs. Después de la administración de varias dosis únicas diarias de Divalproato de sodio ER, la fluctuación entre las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas de Valproato, fue de 10-20% inferior a la de Divalproato de sodio convencional administrado 2,3 ó 4 veces por día.

### *Conversión de Divalproato de sodio a Divalproato de sodio ER:*

Cuando el Divalproato de sodio ER es dado en dosis de 8 a 20 % mayores a la dosis diaria total de Divalproato de sodio, ambas formulaciones son bioequivalentes. En 2 estudios cruzados, aleatorizados, fueron comparadas dosis diarias múltiples de Divalproato de sodio con dosis diarias únicas de un 8 a 20% mayores de Divalproato de sodio ER. En dichos estudios los regímenes de Divalproato de sodio ER y Divalproato de sodio fueron equivalentes en relación al área bajo la curva. Adicionalmente, la  $C_{max}$  de Valproato fue menor y la  $C_{min}$  fue mayor o igual para Divalproato de sodio ER en relación a los regímenes de Divalproato de sodio (ver tabla).

### *Biodisponibilidad de los comprimidos de Divalproato ER relativo al Divalproato de sodio*

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

ORIGINAL



cuando la dosis de Divalproato ER es de 8 a 20 % mayor.

Población	Regímenes	BIODISPONIBILIDAD RELATIVA		
		AUC <sub>24</sub>	C <sub>max</sub>	C <sub>min</sub>
Voluntarios sanos (N=35)	Divalproato de sodio ER vs. Divalproato de sodio 1000 y 1500 mg Divalproato de sodio ER vs. 875 y 1250 mg Divalproato de sodio	1,059	0,882	1,173
Pacientes con epilepsia con drogas antiepilépticas concomitantes inductoras de enzimas (N=64)	1000 a 5000 mg Divalproato de sodio ER vs. 875 a 4250 mg Divalproato de sodio	1,008	0,899	1,022

Drogas antiepilépticas concomitantes (fueron evaluadas Topiramato, Fenobarbital, Carbamazepina, Fenitoína y Lamotrigina), que inducen el sistema de la citocromo P450, no alteraron significativamente la biodisponibilidad de Valproato cuando se realizó la conversión de Divalproato de sodio a Divalproato de sodio ER.

**Distribución:**

*Unión a proteínas:* La unión del Valproato a proteínas plasmáticas depende de la concentración y la fracción libre aumenta aproximadamente entre un 10% con concentraciones de 40 mcg/ml y un 18,5% con concentraciones de 130 mcg/ml. La unión del Valproato a las proteínas disminuye en los ancianos, en pacientes con hepatopatías crónicas, pacientes con deterioro renal y en presencia de otras drogas (por ejemplo, Aspirina). Por el contrario, el Valproato puede desplazar a ciertas drogas que se unen a las proteínas (por ejemplo la Fenitoína, Carbamazepina, Warfarina y Tolbutamida) (ver Precauciones, Interacciones Medicamentosas).

*Distribución en el SNC:* Las concentraciones de Valproato en el líquido cefalorraquídeo (LCR) se aproximan a las concentraciones libres en el plasma (alrededor del 10% de la concentración total).

**Metabolismo:** El Valproato es metabolizado casi en su totalidad por el hígado. En pacientes adultos que reciben monoterapia, el 30-50% de una dosis administrada

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat N° 9357

ORIGINAL



aparece en la orina como conjugado glucurónico, La otra vía metabólica principal es la Beta-oxidación en las mitocondrias, lo que generalmente representa más del 40% de la dosis. Normalmente, menos del 15-20% de la dosis se elimina por otros mecanismos oxidativos. Menos del 3% de la dosis administrada se excreta intacta en la orina.

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

**Eliminación:** El clearance plasmático medio y el volumen de distribución del Valproato total son de 0,56 litro/h/1,73 m<sup>2</sup> y 11 litros/1,73 m<sup>2</sup>, respectivamente. El clearance plasmático medio y el volumen de distribución del Valproato libre son de 4,6 litros/h/1,73 m<sup>2</sup> y 92 litros/1,73 m<sup>2</sup>. La vida media terminal promedio del Valproato como monoterapia osciló entre 9 a 16 horas después de la administración oral de 250 mg a 1000 mg.

Los valores citados se aplican principalmente a pacientes que no reciben drogas que afectan los sistemas enzimáticos del metabolismo hepático. Por ejemplo, los pacientes que reciben agentes antiepilépticos inductores de enzimas (Carbamazepina, Fenitoína y Fenobarbital) depurarán el Valproato en forma más rápida. Debido a estos cambios en el clearance del Valproato, deberá intensificarse el monitoreo de las concentraciones antiepilépticas cada vez que se agreguen o se suspendan fármacos antiepilépticos concomitantes.

**Poblaciones especiales:**

**Niños:** El perfil farmacocinético de valproato seguido de la administración de divalproato de sodio ER fue caracterizado en un estudio multicéntrico, abierto, sin ayunar y de dosis múltiple en niños y adolescentes. Las dosis de divalproato de sodio ER una vez al día oscilaron entre 250-1750 mg. La administración de divalproato de sodio ER una vez al

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

# ORIGINAL



día en pacientes pediátricos (10 a 17 años) produjo perfiles de tiempo-concentración plasmáticos de Valproato similar a aquellos que han sido observados en adultos. Los pacientes pediátricos (entre 3 meses y 10 años) poseen un 50% más de clearance, expresado en el peso (es decir, ml/min/kg), que los adultos. Los niños mayores de 10 años presentan parámetros farmacocinéticos similares a los de los adultos.

**Ancianos:** Se ha demostrado que la capacidad de los pacientes de edad avanzada (rango etario: 68 a 89 años) para eliminar Valproato es reducida en comparación con la de los pacientes adultos jóvenes (entre 22 y 26 años). El clearance intrínseco se reduce en un 39% y la fracción libre aumenta en un 44%. Por consiguiente, deberá reducirse la dosis inicial en los ancianos (ver Posología y Forma de Administración).

**Sexo:** No existen diferencias en el clearance de la fracción libre, corregido por área de superficie corporal, entre hombres y mujeres ( $4,8 \pm 0,17$  y  $4,7 \pm 0,07$  litros/h por  $1,73 \text{ m}^2$ , respectivamente).

**Raza:** No se han evaluado los efectos de la raza sobre la cinética del Valproato.

**Enfermedades hepáticas:** Las enfermedades hepáticas alteran la capacidad de eliminar Valproato. En un estudio, el clearance del Valproato libre disminuyó un 50% en 7 pacientes con cirrosis y un 16% en 4 pacientes con hepatitis aguda, en comparación con 6 pacientes sanos. En dicho estudio, la vida media del Valproato aumentó de 12 a 18 horas.

Las enfermedades hepáticas también están asociadas con menores concentraciones de albúmina y mayores fracciones libres (incremento de 2 a 2,6 veces) de Valproato. Por consiguiente, el monitoreo de las concentraciones totales puede dar lugar a interpretaciones falsas, ya que en pacientes con hepatopatías las concentraciones libres pueden ser muy elevadas, mientras que las concentraciones totales pueden parecer normales (ver *Advertencias, Contraindicaciones*).

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

**ORIGINAL**



**Enfermedades renales:** Se ha informado de una ligera reducción (27%) en el clearance del Valproato libre en pacientes con insuficiencia renal (clearance de creatinina <10 ml/min); sin embargo, la hemodiálisis generalmente reduce las concentraciones de Valproato en alrededor de un 20%.

Por lo tanto, no sería necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

En estos pacientes, la unión a las proteínas se ve considerablemente reducida, por lo que el monitoreo de las concentraciones totales puede llevar a interpretaciones erróneas.

### **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

DIVALPREX® ER es un producto de liberación extendida para administración oral una vez al día. Los comprimidos de DIVALPREX® ER deben ingerirse enteros, sin masticar.

#### **Manía**

La dosis Inicial recomendada de DIVALPREX® ER es de 25 mg/kg/día administrada una vez al día. Esta dosis deberá aumentarse tan rápidamente como sea posible hasta alcanzar la menor dosis terapéutica que produzca el efecto clínico deseado o el rango de concentraciones plasmáticas deseadas. En un estudio clínico controlado contra placebo en manía aguda o tipo mixto, los pacientes se dosificaron hasta llegar a una respuesta clínica, con concentraciones plasmáticas valle de entre 85 y 125 mcg/ml. La dosis máxima recomendada es de 60 mg/kg/día.

No hay evidencias disponibles de estudios controlados que orienten al médico en el manejo a más largo plazo de un paciente que mejore durante el tratamiento con Divalproato de sodio ER de un episodio maniaco agudo. Si bien existe consenso de que el tratamiento farmacológico más allá de una respuesta aguda resulta deseable, tanto para el mantenimiento de la dosis inicial como para la prevención de nuevos episodios maniacos, no hay datos que avalen los beneficios de Divalproato de sodio ER en tales

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

ORIGINAL



tratamientos durante períodos más largos (es decir, más allá de 3 semanas).

### ***Epilepsia***

DIVALPREX® ER Como la dosificación de Divalproato de sodio se titula en forma ascendente, las concentraciones de Fenobarbital, Carbamazepina, Fenitoína, Clonazepam, Diazepam, Etosuximida, Lamotrigina y/o Tolbutamida pueden verse afectadas (ver *Precauciones - Interacciones Medicamentosas*).

**Crisis Parciales Complejas (CPC):** Para adultos y niños de 10 o más años de edad.

### **Monoterapia (terapia inicial)**

El Divalproato de sodio no ha sido sistemáticamente estudiado como terapia inicial.

El tratamiento debe iniciarse con dosis de 10 a 15 mg/kg/día, con incrementos de 5 a 10 mg/kg/semana hasta alcanzar una respuesta clínica óptima; generalmente dicha respuesta se alcanza con dosis diarias inferiores a 60 mg/kg/día. Si no se logra una respuesta óptima, deberán medirse los niveles plasmáticos para determinar si están o no dentro de los niveles aceptados en general (50 a 100 mcg/ml). No pueden hacerse recomendaciones con respecto a la seguridad de Valproato en dosis superiores a 60 mg/kg/día.

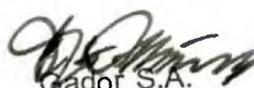
La probabilidad de trombocitopenia aumenta significativamente con concentraciones plasmáticas totales mínimas de Valproato superiores a 110 mcg/ml en mujeres y 135 mcg/ml en hombres.

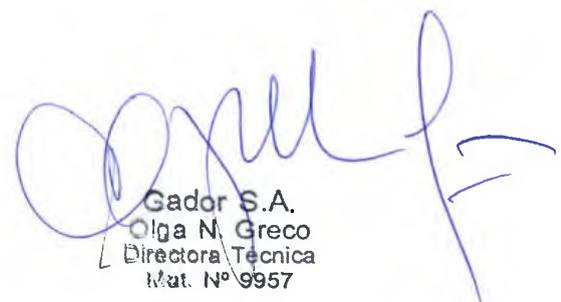
El beneficio de un mejor control de las crisis con mayores dosis debe ser evaluado en contraposición a la posibilidad de una mayor incidencia de reacciones adversas.

### **Cambio a monoterapia**

Los pacientes deberán iniciar el tratamiento con dosis de 10-15 mg/kg/día.

La dosis deberá ser aumentada de 5 a 10 mg/kg/semana para alcanzar una respuesta

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

**ORIGINAL**



clínica óptima. Habitualmente ésta se alcanza con dosis diarias inferiores a 60 mg/kg/día. Si dicha respuesta no se alcanza, deberán medirse los niveles plasmáticos para determinar si están dentro del rango terapéutico usualmente aceptado (50-100 mcg/ml). No pueden hacerse recomendaciones con respecto a la seguridad del Valproato para su uso en dosis mayores a 60 mg/kg/día.

La dosificación de las drogas antiepilépticas concomitantes (AED) puede reducirse habitualmente en aproximadamente un 25% cada dos semanas.

Esta reducción puede iniciarse al comienzo del tratamiento con Divalproato sódico o demorarse por una a dos semanas si se sospecha la ocurrencia de crisis como consecuencia de la misma.

La velocidad y duración de la suspensión de la droga antiepiléptica concomitante puede ser altamente variable y los pacientes serán rigurosamente monitoreados durante este período debido al posible aumento de frecuencia de las crisis.

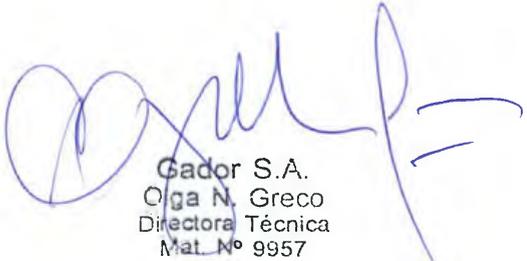
#### Terapia adjunta

El Divalproato de sodio puede agregarse al régimen en dosis de 10 a 15 mg/ kg/día. La dosificación puede aumentarse de 5 a 10 mg/kg/semana hasta alcanzar una respuesta clínica óptima. Habitualmente dicha respuesta se logra con dosis diarias inferiores a 60 mg/kg/día.

Si el resultado no se alcanzara, deberán medirse los niveles plasmáticos para determinar si están o no dentro del rango usualmente aceptado (50 a 100 mcg/ml). No puede hacerse ninguna recomendación acerca de la seguridad del Valproato en dosis mayores a 60 mg/kg/día.

En un estudio de tratamiento adjunto para CPC, en el cual los pacientes recibían Carbamazepina o Fenitoína agregados al Valproato, no fue necesario realizar ajustes de la dosis de Carbamazepina o Fenitoína. Sin embargo, dado que el valproato puede

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

**ORIGINAL**



interactuar con estas u otras drogas antiepilépticas administradas concomitantemente, así como con otras drogas (ver *Precauciones - Interacciones Medicamentosas*), se recomienda determinar periódicamente las concentraciones plasmáticas de las drogas antiepilépticas concomitantes durante la primera fase del tratamiento (ver *Precauciones - Interacciones Medicamentosas*).

**Crisis de ausencia simple y compleja:**

La dosis inicial recomendada es de 15 mg/kg/día, aumentando a intervalos de una semana entre 5 y 10 mg/kg/día hasta que puedan controlarse las crisis o los efectos adversos impidan posteriores aumentos. La dosis máxima recomendada es de 60 mg/kg/día.

No se ha establecido una correlación válida entre la dosis diaria, las concentraciones séricas y el efecto terapéutico. Sin embargo, se considera que la concentración sérica terapéutica de Valproato para la mayoría de los pacientes con crisis de ausencia oscila entre 50 y 100 mcg/ml. Algunos pacientes pueden ser controlados con concentraciones séricas menores o mayores (ver *Acción Farmacológica-Farmacodinamia*).

Como la dosificación de Divalproato de sodio es titulada en forma ascendente, las concentraciones sanguíneas de Fenobarbital y/o Fenitoína pueden verse afectadas (ver *Precauciones, Interacciones*).

Las medicaciones antiepilépticas no deberán suspenderse en forma abrupta en pacientes que reciben la droga para prevenir crisis más graves, debido a la posibilidad de precipitar un estado epiléptico con hipoxia y riesgo de muerte consiguientes (ver *Advertencias*).

**Profilaxis de la migraña**

La dosis inicial recomendada es de 500 mg una vez por día durante 1 semana, aumentándola luego a 1 g una vez al día. Si bien sólo se han evaluado dosis de 1 g de

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957



# ORIGINAL

Divalproato de sodio ER una vez al día en pacientes con migraña, el rango posológico efectivo de DIVALPREX® en dichos pacientes es de 500 mg a 1000 mg por día. Al igual que con otros productos a base de Valproato, las dosis de DIVALPREX® ER deberán ser individualizadas y podrán requerirse ajustes posológicos.

## ***Conversión de Divalproato de sodio a Divalproato de sodio de liberación extendida***

En pacientes adultos y niños de 10 años o más con epilepsia, que recibían previamente Divalproato de sodio, el Divalproato de sodio de liberación extendida deberá ser administrado una vez por día utilizando 8 a 20% más que la dosis diaria total de Divalproato de sodio (ver *Tabla de Conversión de Dosis*).

Para los pacientes a quienes la dosis diaria total de Divalproato de sodio no pueda ser directamente convertida al Divalproato de sodio de liberación extendida, se deberá considerar la opinión del médico para aumentar la dosis diaria total de Divalproato de sodio del paciente a la dosis mayor próxima antes de convertir a la dosis diaria total. No hay datos suficientes para permitir una recomendación de un factor de conversión para pacientes con dosis de Divalproato de sodio mayor a 3125 mg/día.

### **Tabla de conversión de dosis**

Divalproato de sodio	Divalproato de sodio ER
Dosis diaria total (mg)	(mg)
500*- 625	750
750* - 875	1000
1000*-1125	1250
1250 -1375	1500
1500 -1625	1750
1750	2000
1875 -2000	2250
2125 -2250	2500
2375	2750
2500 -2750	3000
2875	3250

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713



  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. Nº 9957

# ORIGINAL



3000 -3125	3500
------------	------

'Estas dosis totales diarias de Divalproato de sodio no pueden ser convertidas directamente a una dosis diaria total en 8% a 20% mayor de Divalproato de sodio de liberación extendida debido a que las concentraciones de dosis de Divalproato de sodio ER requeridas no están disponibles. Se deberá dejar a consideración del médico el aumento de la dosis diaria de Divalproato de sodio a la siguiente dosis más alta antes de convertir a la dosis diaria total apropiada de Divalproato de sodio de liberación extendida.

Las concentraciones plasmáticas  $C_{min}$  de Divalproato de sodio de liberación extendida son equivalentes al Divalproato de sodio pero pueden variar con los pacientes luego de la conversión.

Si no se lograra una respuesta clínica satisfactoria se deberán medir niveles plasmáticos para determinar si estos se encuentran o no dentro del rango terapéutico usualmente aceptado (50 a 100 mcg/ml).

### ***Recomendaciones posológicas generales***

#### *Posología en pacientes ancianos:*

Debido a una disminución en el clearance de la fracción libre de Valproato y a una posible mayor susceptibilidad a la somnolencia, las dosis iniciales en pacientes ancianos deberán reducirse.

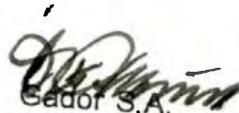
La dosificación deberá ir aumentándose en forma más paulatina, con monitoreo periódico de la ingesta de alimentos y de agua, deshidratación, somnolencia y otros episodios adversos.

Deberá considerarse la reducción de la dosis o la suspensión de Valproato en pacientes con ingesta deficiente de líquidos o alimentos y en pacientes con excesiva somnolencia.

La dosis terapéutica definitiva deberá alcanzarse en base a la respuesta clínica y tolerabilidad del paciente (ver *Advertencias*).

#### *Reacciones adversas relacionadas a la dosis:*

La incidencia de efectos adversos (particularmente elevación de las enzimas hepáticas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis.

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

**ORIGINAL**



La probabilidad de trombocitopenia aumenta significativamente con concentraciones totales de Valproato  $\geq 110$  mcg/ml en mujeres ó  $\geq 135$  mcg/ml en hombres (ver *Precauciones*).

Deberá evaluarse el beneficio de un mayor efecto terapéutico con dosis más altas frente a la posibilidad de una mayor incidencia de las reacciones adversas.

*Irritación gastrointestinal:*

Los pacientes que sufren de irritación gastrointestinal podrán beneficiarse con la administración de la medicación con las comidas o con una dosis inicial más baja.

*Cumplimiento:*

El paciente deberá tomar Divalproato de sodio ER todos los días según la indicación del médico.

Si se olvidara de tomar un comprimido, deberá hacerlo tan pronto como le sea posible, salvo que sea casi la hora de la próxima dosis. Si se saltara una dosis, no deberá duplicar la siguiente.

***Dosificación en pacientes tomando Rufinamida***

Pacientes estabilizados con rufinamida antes de recibir la prescripción de valproato deberían comenzar el tratamiento con valproato a dosis bajas y titular a una dosis clínicamente efectiva (ver *Precauciones - Interacciones Medicamentosas*).

**CONTRAINDICACIONES**

EL DIVALPREX® ER no deberá administrarse en:

- Pacientes con enfermedad hepática o disfunción hepática significativa.
- Pacientes con conocidos trastornos del ciclo de la urea (ver *Advertencias*).
- Pacientes que tienen enfermedades mitocondriales causadas por mutaciones en el

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

**ORIGINAL**



ADN de la polimerasa gamma (POLG; por ejemplo, Síndrome de Alpers-Huttenlocher) y en niños menores de dos años de edad en los que se sospecha que tienen un trastorno relacionado con la POLG (ver *Advertencias - Hepatotoxicidad*).

- Mujeres embarazadas para su uso como profilaxis de la migraña (ver *Precauciones - Embarazo*).

- Pacientes con hipersensibilidad a la droga.

## **ADVERTENCIAS**

### **Hepatotoxicidad**

#### *Información general sobre Hepatotoxicidad*

Se han producido casos fatales de insuficiencia hepática en pacientes que recibían Ácido Valproico. Por lo general, se registraron durante los primeros seis meses de tratamiento.

La hepatotoxicidad severa o fatal puede estar precedida de síntomas inespecíficos, tales como malestar general, debilidad, letargia, edema facial, anorexia y vómitos. En pacientes con epilepsia, también podría suceder pérdida del control de las convulsiones.

Los pacientes deberán ser estrictamente controlados para detectar la presencia de dichos síntomas. Deberán realizarse análisis de la función hepática antes de iniciar la terapia, y a intervalos regulares durante la misma, especialmente durante los primeros 6 meses de tratamiento. Sin embargo, los médicos no deberán confiar solamente en la bioquímica sérica, ya que los resultados de dichas pruebas pueden no ser anormales en todos los casos. También deberán considerarse los resultados de los exámenes físicos periódicos y la historia clínica de los pacientes.

Deberá tenerse mucha precaución cuando se administre valproato en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática. Los pacientes que reciben anticonvulsivantes

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

**ORIGINAL**



múltiples, los niños, pacientes con trastornos metabólicos congénitos, con severos trastornos convulsivos acompañados de retraso mental y con enfermedad cerebral orgánica pueden constituir un grupo de particular riesgo.

La experiencia indica que los niños menores de 2 años están expuestos a un riesgo considerablemente mayor de hepatotoxicidad fatal, especialmente si pertenecen a alguno de los grupos de particular riesgo antes mencionados. Cuando Divalprex® ER es utilizado en este grupo de pacientes, debería ser usado con extrema precaución y como único agente. Debería evaluarse el beneficio del tratamiento por sobre los riesgos. La experiencia en epilepsia ha demostrado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal en pacientes mayores de 2 años decrece considerablemente a medida que aumenta la edad.

*Pacientes con enfermedad mitocondrial sospechada o conocida*

Divalprex® ER está contraindicado en pacientes con enfermedad mitocondrial conocida causada por mutaciones POLG y niños menores a 2 años de edad sobre quienes se tiene sospecha clínica de tener un trastornos mitocondrial (Ver *Contraindicaciones*).

Han sido reportado casos de insuficiencia hepática aguda y muertes relacionadas con trastornos hepáticos inducidas por Valproato en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados por mutaciones en el gen mitocondrial de la ADN polimerasa gamma (POLG) (por ejemplo, Síndrome de Alpers-Huttenlocher) en una tasa mayor que aquéllos sin estos síndromes, la mayoría de los casos reportados de insuficiencia hepática aguda en pacientes con estos síndromes han sido identificados en niños y adolescentes.

Deben sospecharse trastornos relacionados a la POLG en pacientes con historia familiar o síntomas sugestivos de trastornos relacionados a la POLG, incluyendo pero no limitándose a encefalopatía inexplicable, epilepsia refractaria (focal, mioclónica),

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

**ORIGINAL**



presentación de status epilepticus, retrasos en el desarrollo, retraso psicomotor, neuropatía axonal sensitivo motora, ataxia miopática cerebelosa, oftalmoplejía o migraña complicada con aura occipital. Las pruebas de mutación de la POLG deben ser realizadas de acuerdo con la práctica clínica habitual para la evaluación diagnóstica de dichos trastornos. Las mutaciones A467T y W748S están presentes en aproximadamente 2/3 de los pacientes con trastornos relacionados con POLG autosómicos recesivos.

En pacientes de más de dos años de edad en los que se tiene sospechas de tener una enfermedad mitocondrial hereditaria, el Divalproato de sodio debe ser usado únicamente luego de que otros anticonvulsivantes fallaron. Este grupo de mayor edad debe ser monitoreado de forma cercana durante el tratamiento con Divalproato de sodio por el desarrollo de daño hepático agudo con evaluaciones clínicas regulares y pruebas de monitoreo de la función hepática.

El medicamento debería ser discontinuado inmediatamente en la presencia de disfunción hepática significativa, sospechada o aparente. En algunos casos, la disfunción hepática ha avanzado a pesar de la discontinuación del medicamento.

### **Pancreatitis**

Se han informado casos de pancreatitis potencialmente mortales en niños y adultos tratados con Valproato. Algunos de los casos se describieron como pancreatitis hemorrágicas cuyos síntomas iniciales progresaron rápidamente hasta la muerte.

Algunos casos se presentaron poco después de iniciado el tratamiento y otros después de varios años de terapia. En base a los casos registrados, el índice excede al esperado en la población general y hubo casos de pancreatitis con recidiva después de reiniciado el tratamiento con Valproato.

En estudios clínicos llevados a cabo en 2416 pacientes se observaron dos casos de

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mát. N° 9957

**ORIGINAL**



pancreatitis sin etiología alternativa, lo que representa una experiencia de 1044 pacientes/año. Los pacientes y/o tutores deberán tener en cuenta que el dolor abdominal, las náuseas, los vómitos y/o la anorexia pueden ser síntomas de pancreatitis que requieren evaluación clínica inmediata. Si se diagnostica pancreatitis, deberá suspenderse la terapéutica con DIVALPREX® ER e iniciar un tratamiento alternativo para la afección clínica subyacente, según indicación clínica.

### **Somnolencia en ancianos**

En los pacientes de edad avanzada, la dosificación deberá incrementarse más paulatinamente, con monitoreo periódico de la ingesta de líquidos y nutrientes, deshidratación, somnolencia y de otros episodios adversos. Deberá considerarse la reducción de la dosis o la suspensión de Valproato en pacientes con ingesta hídrica o alimentaria deficiente y en pacientes con somnolencia excesiva (ver *Posología y Forma de Administración*).

### **Trastornos hematopoyéticos y sangrado**

La trombocitopenia (ver *Precauciones, Embarazo*) puede estar relacionada a la dosis de valproato. La probabilidad de aparición de trombocitopenia incrementa significativamente a concentraciones totales de valproato de  $\geq 110$  mcg/mL (mujeres) o  $\geq 135$  mcg/mL (hombres). Deberá evaluarse el beneficio de un mayor efecto terapéutico con dosis más elevadas frente a la posibilidad de una mayor incidencia de los efectos adversos. El uso de Valproato ha sido asociado con la disminución de otras líneas celulares y mielodisplasia.

Dado que se han comunicado casos de citopenias, inhibición de la fase secundaria de la agregación plaquetaria y anomalías en los parámetros de coagulación (por ejemplo, fibrinógeno bajo, deficiencia de factores de coagulación, enfermedad adquirida de Von Willebrand), se recomienda realizar pruebas de coagulación y hemograma

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713



  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

**ORIGINAL**



completo antes de iniciar el tratamiento y a intervalos regulares durante el mismo.

En los pacientes tratados con DIVALPREX<sup>®</sup> ER, se recomienda monitorear parámetros de coagulación y hemograma completo antes de ser sometidos a procedimientos quirúrgicos y durante el embarazo. La presencia de hemorragias, hematomas o trastornos de la hemostasia/coagulación constituye una indicación para reducir la dosis o suspender el tratamiento.

### **Trastornos del ciclo de la urea**

Se han informado casos de encefalopatía hiperamoniémica, algunas veces fatales, luego de la iniciación del tratamiento con valproato en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, un grupo de anomalías genéticas infrecuentes, particularmente la deficiencia de la ornitina transcarbamilasa. Antes de la iniciación del tratamiento con DIVALPREX<sup>®</sup> ER deberá considerarse la evaluación de trastornos del ciclo de la urea en:

- (1) Pacientes con antecedentes de encefalopatía inexplicada o coma, encefalopatía asociada con una carga proteica, encefalopatía relacionada con el embarazo o el post-parto, retraso mental inexplicado, o antecedentes de niveles plasmáticos elevados de amonio o glutamina;
- (2) Pacientes con vómitos cíclicos y letargia, irritabilidad episódica extrema, ataxia, nitrógeno ureico bajo o supresión proteica;
- (3) Pacientes con antecedentes familiares de trastornos del ciclo de la urea o antecedentes familiares de muertes infantiles inexplicadas (particularmente varones);
- (4) Pacientes con otros signos o síntomas de trastornos del ciclo de la urea.

Los pacientes que desarrollen síntomas de encefalopatía hiperamoniémica inexplicada mientras reciben tratamiento con Valproato deberán recibir tratamiento inmediato (incluyendo discontinuación de la terapia con Valproato) y ser evaluados para descartar trastornos subyacentes del ciclo de la urea (ver *Contraindicaciones*).

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

**ORIGINAL**

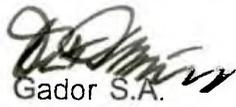


**Conducta e Ideas suicidas**

Se ha reportado un incremento del riesgo de pensamientos o conducta suicida en pacientes tratados con antiepilépticos, incluyendo Divalproato de sodio ER, para cualquiera de las indicaciones.

Este mayor riesgo de conducta o pensamientos suicidas con los antiepilépticos se observó ya en la primera semana después de iniciado el tratamiento y continuó durante el período de tratamiento evaluado. El riesgo relativo de pensamientos o conducta suicida fue más elevado en los estudios clínicos en epilepsia que en los estudios clínicos en trastornos psiquiátricos u otros trastornos, pero las diferencias en el riesgo absoluto fueron similares en las indicaciones para epilepsia y psiquiátricas. Los pacientes tratados con antiepilépticos para alguna de las indicaciones deben ser monitoreados por posible aparición o agravamiento de la depresión, conducta o pensamientos suicidas y/o cambios inusuales en el estado de ánimo o comportamiento. El médico que esté considerando recetar Divalproato de sodio u otro antiepiléptico deberá evaluar el riesgo de pensamientos o conducta suicida frente al riesgo de la enfermedad sin tratar. La epilepsia y muchos otros trastornos para los cuales se recetan antiepilépticos se encuentran de por sí asociados con morbilidad y mortalidad y mayor riesgo de pensamientos o conducta suicida.

En caso de aparición de pensamientos o conducta suicida durante el tratamiento, el médico deberá considerar si la aparición de estos síntomas en un determinado paciente puede estar relacionada con la enfermedad que está siendo tratada. Se deberá informar a los pacientes, cuidadores y familiares que los antiepilépticos aumentan el riesgo de pensamientos o conducta suicida y advertirles de la necesidad de estar alertas ante la aparición o agravamiento de los signos y síntomas de depresión, cambios inusuales en el estado de ánimo o comportamiento, o la aparición de pensamientos o conducta suicida o daño hacia ellos mismos.

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

**ORIGINAL**



Los comportamientos que generen preocupación deben ser informados inmediatamente al médico.

**Mujeres en edad fértil**

Debido al riesgo para el feto de malformaciones congénitas mayores (incluyendo defectos del tubo neural), se considerará la utilización de Valproato de sodio en mujeres en edad fértil, únicamente después de haber conversado extensamente con la paciente y evaluado los riesgos versus los beneficios potenciales del tratamiento (ver *Precauciones - Embarazo*).

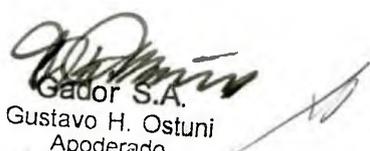
Esto es especialmente importante cuando el uso del Valproato se considera para una condición que no suele asociarse a daño permanentemente o muerte (por ejemplo, migraña). Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el uso de Valproato.

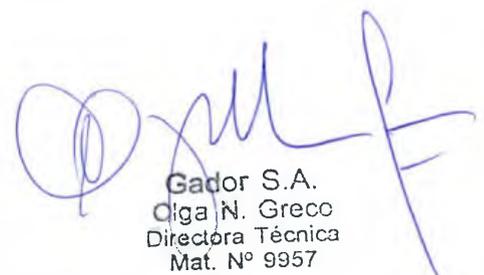
Para prevenir crisis mayores, Valproato no deberá discontinuarse en forma abrupta, debido a la posibilidad de precipitar un status epilepticus con hipoxia fetal y materna y amenaza de vida.

Hay evidencia que sugiere que la suplementación con ácido fólico previo a la concepción y durante el primer trimestre de embarazo, disminuye el riesgo de defectos congénitos del tubo neural en la población general. Se desconoce si también se reduce el riesgo en mujeres que reciben valproato y suplementación con ácido fólico. Se recomienda en pacientes que están tomando valproato, que reciban suplementación dietaria de ácido fólico previo a la concepción y durante el embarazo de manera rutinaria.

**Defectos de nacimiento**

El valproato, cuando se administra a mujeres embarazadas, puede causar malformaciones fetales, tales como defecto del tubo neural y otras anomalías estructurales (ej. defectos craneofacial, malformaciones cardiovasculares, hipospadias,

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

**ORIGINAL**



malformaciones de los miembros). La tasa de malformaciones congénitas en niños de madres que utilizaron valproato durante en el embarazo es 4 veces más alta que los niños nacidos de madres epilépticas que utilizaron otro antiepiléptico en monoterapia. La evidencia sugiere que la suplementación con ácido fólico previo a la concepción y durante el primer trimestre de embarazo, disminuye el riesgo de defectos del tubo neural en la población general.

### **Disminución del coeficiente intelectual (CI) seguida a la exposición uterina**

El Valproato puede causar disminución de las puntuaciones del coeficiente intelectual luego de la exposición intrauterina. Los estudios epidemiológicos publicados han indicado que los niños expuestos al Valproato en el útero tienen, en las pruebas cognitivas, puntajes más bajos que los niños expuestos a cualquier otro medicamento antiepiléptico o sin fármacos antiepilépticos.

El más grande de esos estudios es un estudio de cohorte, prospectivo realizado en los Estados Unidos y el Reino Unido, que encontró que los niños con exposición pre-natal al Valproato tuvieron un puntaje de CI más bajo a los 6 años que los chicos con exposición pre-natal a otro antiepiléptico en monoterapia (lamotrigina, carbamazepina y fenitoína).

Valproato está contraindicado durante el embarazo para mujeres que estén siendo tratadas para la profilaxis de la migraña. Las mujeres con epilepsia o trastorno bipolar que estén embarazadas o planeen estarlo, no deberían ser tratadas con valproato, a menos que otro tratamiento haya fallado en el control adecuado de los síntomas o sea inaceptable.

### **PRECAUCIONES**

#### **Interacciones con antibióticos carbapenémicos**

Los antibióticos carbapenémicos (por ej. Ertapenem, Imipenem, Meropenem) pueden

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

**ORIGINAL**



reducir las concentraciones séricas del Ácido Valproico a niveles subterapéuticos y en consecuencia producir pérdida del control de las convulsiones.

Se recomienda controlar frecuentemente las concentraciones séricas de Ácido Valproico después del inicio del tratamiento con Carbapenem. Deberá considerarse un tratamiento antibacteriano o anticonvulsivante alternativo si las concentraciones séricas de Ácido Valproico descienden significativamente o se deteriora el control de las convulsiones (ver Precauciones - Interacciones Medicamentosas).

**Reacción del fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) / Reacciones de hipersensibilidad multiorgánica**

Se ha reportado reacción del fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en pacientes que toman valproato, también conocido como hipersensibilidad multiorgánica, DRESS puede ser fatal o poner en riesgo la vida. Típicamente, DRESS, aunque no exclusivamente, se presenta con fiebre, erupción, y/o linfadenopatía, en asociación con otro sistema de órganos involucrado, como ser hepatitis, nefritis, anormalidades hematológicas, miocarditis o miositis a veces similar a una infección viral aguda. Frecuentemente se presenta eosinofilia. Debido a que este trastorno es variable en su expresión, otros sistemas de órganos no mencionados aquí pueden estar implicados. Es importante mencionar que las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, como ser fiebre o linfadenopatía, pueden estar presentes aun cuando el erupción no es evidente. Si tales signos y síntomas están presentes, el paciente debe ser evaluado inmediatamente. Valproato debería ser discontinuado y no ser reanudado si no se puede establecer una alternativa etiológica para los signos y síntomas.

**Hiperamoniemia**

La hiperamoniemia se ha reportado en asociación con la terapia con valproato y puede presentarse aún con tests de función hepática normales. En pacientes que desarrollen

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Dirección Técnica  
M.B.U.º 9957

**ORIGINAL**



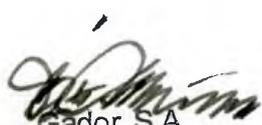
letargia inexplicable y vómitos o cambios en el estado mental, deberá considerarse la encefalopatía hiperamoniémica por lo que deberán medirse los niveles de amonio. Asimismo, deberá considerarse la hiperamoniemia en pacientes con hipotermia (ver *Precauciones - Hipotermia*). Si el amonio estuviera aumentado se deberá discontinuar el tratamiento con Valproato. Deberán iniciarse intervenciones apropiadas para el tratamiento de la hiperamoniemia y tales pacientes deberán someterse a una investigación para trastornos subyacentes del ciclo de la urea (ver *Contraindicaciones y Advertencias - Trastornos del ciclo de la urea y Precauciones - Hiperamoniemia y Encefalopatía asociadas con el uso concomitante de Topiramato*). Las elevaciones asintomáticas del amonio son más frecuentes y cuando se presentan, requieren un estrecho monitoreo de los niveles plasmáticos de amonio. Si persiste la elevación, deberá considerarse la discontinuación del tratamiento con Valproato.

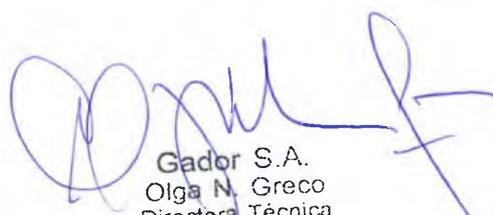
#### **Hiperamoniemia y encefalopatía asociadas con el uso concomitante de Topiramato**

La administración concomitante de Topiramato y Ácido Valproico se ha visto asociada con hiperamoniemia con o sin encefalopatía en pacientes que habían tolerado cada una de las drogas por separado.

Los síntomas clínicos de la encefalopatía hiperamoniémica a menudo incluyen alteraciones agudas en los niveles de conciencia y/o función cognitiva con letargia o vómitos. La hipotermia también puede ser una manifestación de la hiperamoniemia (ver *Precauciones - Hipotermia*).

En la mayoría de los casos, los síntomas desaparecen luego de la interrupción de cualquiera de las drogas. Este evento adverso no se debe a una interacción farmacocinética. Los pacientes con errores congénitos del metabolismo o actividad mitocondrial hepática reducida pueden presentar mayor riesgo de hiperamoniemia con o sin encefalopatía. Aunque no se ha estudiado, una interacción entre Topiramato y

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.053.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

**ORIGINAL**



Ácido Valproico puede exacerbar defectos existentes o desenmascarar deficiencias en personas susceptibles. En pacientes que desarrollen letargia inexplicable y vómitos o cambios en el estado mental, deberá considerarse la encefalopatía hiperamoniémica por lo que deberán medirse los niveles de amonio. (ver *Contraindicaciones y Advertencias - Trastornos del ciclo de la urea y Precauciones - Hiperamoniemia*).

### **Hipotermia**

Se ha reportado hipotermia, definida como el descenso no intencional de la temperatura corporal por debajo de 35°C, asociada con el tratamiento con Valproato junto con y en ausencia de hiperamoniemia. Esta reacción adversa también puede producirse en pacientes que reciben tratamiento concomitante de Topiramato con Valproato luego de iniciado el tratamiento con Topiramato o al aumentar la dosis diaria de Topiramato (ver *Interacciones Medicamentosas - Topiramato*). Deberá considerarse la suspensión del tratamiento con Valproato en pacientes que desarrollen hipotermia, que puede manifestarse en una variedad de anormalidades clínicas tales como letargia, confusión, coma y alteraciones significativas en otros sistemas orgánicos importantes tales como el sistema cardiovascular y respiratorio.

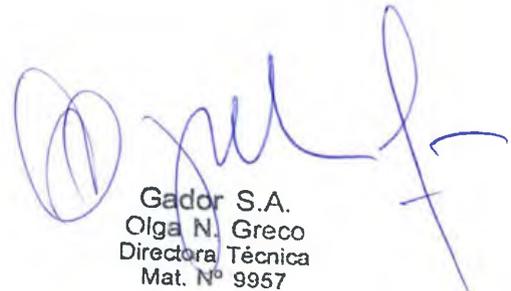
El tratamiento y la evaluación clínica deben incluir análisis de los niveles de amonio en sangre.

### **Monitoreo de concentración plasmática de droga**

Dado que Divalproato de sodio puede interactuar con agentes que actúan como inductores enzimáticos, administrados en forma concomitante, se recomienda la determinación periódica de los niveles plasmáticos de Valproato y de dichas drogas concomitantes durante el curso inicial de la terapia, según indicación clínica (ver *Precauciones - Interacciones Medicamentosas*).

### **Efecto en pruebas tiroideas y de cetonas**

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

**ORIGINAL**



El Valproato es eliminado parcialmente en la orina como un cetometabolito, lo que puede llevar a una falsa interpretación de cetonuria. Se han registrado alteraciones en las pruebas de la función tiroidea asociadas con la administración de Valproato. Se desconoce su significado clínico.

**Efecto en HIV y replicación de virus CMV**

Existen estudios *in vitro* que sugieren que el Valproato estimula la replicación de los virus HIV y CMV bajo ciertas condiciones experimentales. Se desconocen sus consecuencias clínicas, si es que existen. Además, estos hallazgos *in vitro* son de dudosa importancia para los pacientes que reciben tratamiento antirretroviral de máxima supresión. Sin embargo, estos datos deberán tenerse en cuenta al interpretar los resultados del control rutinario de la carga viral en pacientes con HIV que reciben Valproato, o durante el seguimiento clínico de pacientes con CMV.

**Medicación residual en heces**

Se han notificado casos raros de residuos del medicamento en las heces, algunos de los cuales se produjeron en pacientes con trastornos gastrointestinales anatómicos (incluida Ileostomía o colostomía) o funcionales con tiempos de tránsito gastrointestinal cortos. En algunos Informes, los residuos del medicamento se produjeron en el contexto de la diarrea. Se recomienda controlar los niveles plasmáticos de Valproato en pacientes que presenten residuos del medicamento en las heces y el estado clínico de los pacientes. Si estuviera clínicamente indicado, podrá considerarse el tratamiento alternativo.

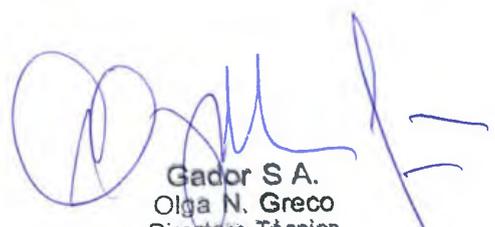
**Carcinogénesis, mutagénesis, daño a la fertilidad:**

*Carcinogénesis*

Se administró valproato oralmente a ratas y ratones en dosis de 80 y 170 mg/kg/día (menos que la dosis máxima recomendada en humanos sobre la base en mg/m<sup>2</sup>) por

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713



  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

ORIGINAL



dos años. Los encuentros primarios fueron un incremento en la incidencia de fibrosarcoma subcutáneo en ratas macho que recibieron valproato a dosis altas y adenoma pulmonar benigno, relacionado a la dosis, en ratones macho que recibieron valproato. Se desconoce el significado de estos hallazgos en seres humanos.

#### *Mutagénesis*

El Valproato no demostró ser mutagénico en un ensayo bacteriano *in vitro* (Test de Ames), no produjo efecto letal dominante en el ratón ni incremento de la frecuencia de la aberración cromosómica en un estudio citogenético *in vivo* en ratas. Se informó de un aumento en la frecuencia de intercambio de cromátidas hermanas en niños epilépticos tratados con Valproato, pero no se observó dicha asociación en otro estudio realizado en adultos. Existe evidencia de que dicho aumento podría estar asociado a la epilepsia, pero se desconoce su significado biológico.

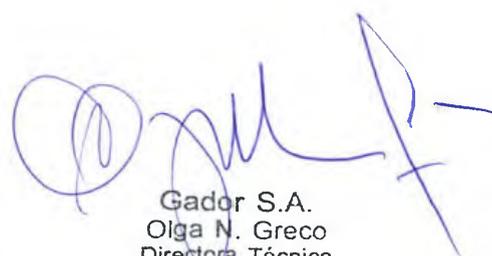
#### *Fertilidad*

Los estudios de toxicidad crónica de valproato en perros y ratas jóvenes y adultas demostraron reducción de la espermatogénesis y atrofia testicular a dosis de 400 mg/kg/día o mayor en ratas (aproximadamente equivalente o superior que la dosis máxima recomendada en humanos sobre la base en mg/m<sup>2</sup>) y 150 mg/kg/día o mayor en perros (aproximadamente 1,4 veces o más la dosis máxima recomendada en humanos sobre la base en mg/m<sup>2</sup>). Estudios de fertilidad en ratas no han demostrado efectos sobre la fertilidad a dosis de 350 mg/kg/día de valproato (aproximadamente igual a la dosis máxima recomendada en humanos sobre la base en mg/m<sup>2</sup>) durante 60 días. Se desconoce el efecto del Valproato sobre el desarrollo testicular, los parámetros espermáticos y la fertilidad en seres humanos.

#### **Embarazo**

*Embarazo Categoría D* para epilepsia y para episodios maníacos asociados con

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

ORIGINAL



trastorno bipolar.

Embarazo Categoría X para profilaxis de la migraña (ver *Contraindicaciones*).

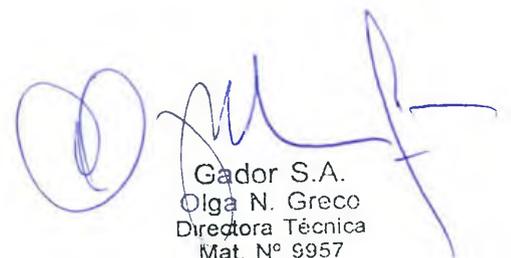
Dado que el Divalproato de sodio se ha asociado con ciertos tipos de defectos de nacimiento, las mujeres en edad fértil que consideren utilizar el Divalproato de sodio deben ser advertidas de los riesgos asociados con el uso de Divalproato de sodio durante el embarazo. El uso de Valproato está contraindicado durante el embarazo en mujeres que reciben tratamiento para profilaxis de migraña.

Las mujeres que sufren epilepsia o trastorno bipolar que están embarazadas o que planean quedar embarazadas no deben ser tratadas con Valproato a menos que otros tratamientos hayan fallado en proporcionar un control adecuado de los síntomas o sean inaceptables. En estas mujeres, los beneficios del tratamiento con Valproato durante el embarazo pueden aún superar los riesgos (ver *Precauciones y Advertencias*).

#### *Riesgo en el neonato*

Todos los embarazos tienen un riesgo de antecedentes de defectos de nacimiento (alrededor del 3%), pérdida del embarazo (alrededor del 15%) u otros resultados adversos independientemente de la exposición al medicamento. El uso de valproato durante el embarazo incrementa el riesgo de malformaciones congénitas, particularmente defectos de tubo neural, pero también malformaciones que involucran otros órganos (defectos craneofaciales, malformaciones cardiovasculares, hipospadias y malformaciones de los miembros). El riesgo de anomalías estructurales mayores es más alto durante el primer trimestre, sin embargo, otros efectos serios del desarrollo pueden ocurrir con el uso de valproato durante el embarazo. La tasa de malformaciones congénitas en niños de madres que utilizaron valproato durante el embarazo es 4 veces más alta que los niños nacidos de madres epilépticas que utilizaron otro antiepiléptico en monoterapia.

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

# ORIGINAL



Se estima que el riesgo de espina bífida después de la exposición al valproato en el útero es del 1 a 2%, comparado con un riesgo general estimado para espina bífida de alrededor 0.06 a 0.07% (6 a 7 en 10.000 nacimientos).

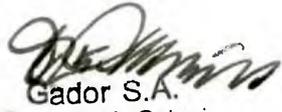
Se deberá ofrecer a mujeres embarazadas que usen valproato pruebas diagnósticas prenatales disponibles para detectar defectos del tubo neural y otros.

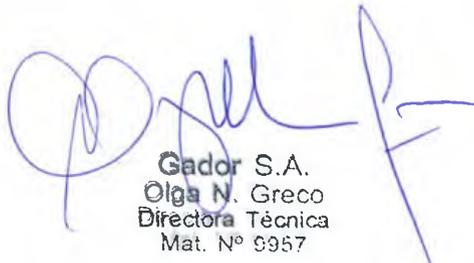
Hay evidencia que sugiere que la suplementación con ácido fólico previo a la concepción y durante el primer trimestre de embarazo, disminuye el riesgo de defectos congénitos del tubo neural en la población general. Se desconoce si también se reduce el riesgo de defectos del tubo neural o de disminución del CI en los hijos de mujeres que reciben valproato y suplementación con ácido fólico. Se recomienda en pacientes que están tomando valproato, que reciban suplementación dietaria de ácido fólico previo a la concepción y durante el embarazo de manera rutinaria.

Se ha sugerido, en un estudio observacional, que la exposición a los productos con valproato durante el embarazo puede incrementar el riesgo de trastorno del espectro autista. El riesgo absoluto para este trastorno fue de 4,4 % en niños expuestos al valproato y 1,5 % en niños que no tuvieron exposición. Debido a que el estudio fue observacional, no se considera definitiva la asociación causal entre la exposición uterina a valproato y el incremento del riesgo del trastorno del espectro autista.

Valproato puede causar disminución de la puntuación de CI en niños cuyas madres fueron tratadas con valproato durante el embarazo.

Las mujeres embarazadas que reciben Valproato pueden desarrollar anomalías en la coagulación, incluyendo trombocitopenia, hipofibrinogenemia y/o descenso de otros factores de la coagulación, que pueden resultar en complicaciones hemorrágicas en el neonato, incluyendo muerte. Los parámetros de coagulación deberán ser estrictamente controlados cuando se emplee Valproato durante el embarazo. Si los parámetros fueran

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

**ORIGINAL**



anormales en la madre, éstos deberían ser monitoreados también en el neonato.

Los pacientes que toman valproato pueden desarrollar insuficiencia hepática. También se reportaron casos fatales de insuficiencia hepática en niños expuestos a valproato en el útero, luego del uso de valproato por parte de la madre durante el embarazo.

Se ha reportado hipoglucemia en neonatos cuyas madres han tomado valproato durante el embarazo.

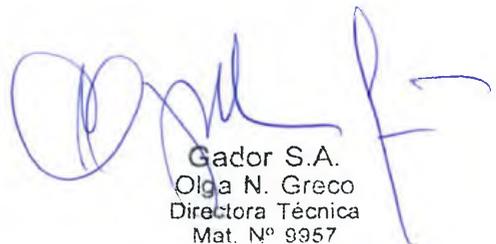
Para prevenir crisis mayores, Valproato no deberá discontinuarse en forma abrupta, debido a la posibilidad de precipitar un status epilepticus con hipoxia fetal y materna y amenaza de vida. Incluso las convulsiones menores pueden suponer un riesgo para el embrión o el feto en desarrollo. Sin embargo, puede considerarse la discontinuación de la droga previamente o durante el embarazo en casos individuales si la frecuencia y severidad de la crisis, no supone una amenaza seria para la paciente.

*Lactancia:* El Valproato se excreta en la leche materna. Deberá considerarse la suspensión de la lactancia cuando se administre Divalproato sódico en mujeres en este período.

### **Empleo en pediatría**

La seguridad y eficacia de los comprimidos de Divalproato de sodio de liberación extendida para el tratamiento de crisis parciales complejas, crisis simples y complejas de ausencia y crisis de tipo múltiple que incluyen crisis de ausencia, no han sido establecidas en pacientes pediátricos de menos de 10 años de edad. La experiencia indica que los niños menores de 2 años están expuestos a un riesgo considerablemente mayor de hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con patologías de particular riesgo. Cuando valproato es utilizado en este grupo de pacientes, debería ser utilizado con extrema precaución y en monoterapia. La experiencia en epilepsia ha demostrado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal en niños mayores de 2 años decrece

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

**ORIGINAL**



considerablemente a medida que aumenta la edad.

#### **Empleo en ancianos**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Divalproato de sodio ER para la prevención de la migraña en pacientes mayores de 65 años.

No participaron pacientes mayores de 65 años en los estudios clínicos prospectivos doble ciego de manía asociada con trastorno bipolar. Un estudio en pacientes geriátricos con demencia reveló somnolencia relacionada a la droga y suspensión del tratamiento debido a somnolencia (ver *Advertencias - Somnolencia en ancianos*). En estos pacientes deberá reducirse la dosis inicial y deberán considerarse reducciones en la dosificación o suspensión del tratamiento en pacientes con excesiva somnolencia (ver *Posología y Forma de Administración*).

#### **Empleo en enfermedad hepática**

La enfermedad hepática afecta la capacidad de eliminar el valproato. (Ver *Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones*)

#### **Intolerancia a la Lactosa**

Este medicamento contiene lactosa. Pacientes con problemas raros hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

#### **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

##### **Efectos de las drogas coadministradas sobre el clearance del valproato**

Las drogas que afectan el nivel de expresión de las enzimas hepáticas, particularmente aquellas que elevan los niveles de las glucuronil-transferasas (por ejemplo Ritonavir), pueden aumentar el clearance del Valproato. Por ejemplo, la Fenitoína, la Carbamazepina y el Fenobarbital (o la Primidona) pueden duplicar el clearance del

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713



  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

**ORIGINAL**



Valproato. Por lo tanto, los pacientes bajo monoterapia generalmente presentan vidas medias más prolongadas y concentraciones más elevadas que los pacientes bajo politerapia con drogas antiepilépticas.

En cambio, los inhibidores de las isozimas del citocromo P450 (por ejemplo, los antidepresivos) ejercen poco efecto sobre el clearance del Valproato debido a que la oxidación mediada por los microsomas del citocromo P450 es una vía metabólica secundaria de relativamente poca importancia en comparación con la glucuronización y la Beta-oxidación.

Debido a estas variaciones en el clearance del Valproato, siempre que se agreguen o se suspendan agentes inductores enzimáticos, deberá intensificarse el monitoreo de las concentraciones de Valproato y drogas concomitantes.

La siguiente lista proporciona información respecto del potencial de influencia de varias medicaciones comúnmente recetadas sobre la farmacocinética del Valproato.

Esta lista no está completa y no podría estarlo nunca ya que continuamente se está informando de nuevas interacciones.

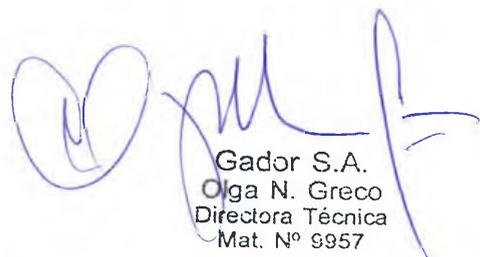
**Drogas con las que se ha observado una interacción potencialmente significativa**

*Aspirina*

Un estudio que comprendió la coadministración de Aspirina en dosis antipiréticas (11 a 16 mg/kg) y Valproato en niños (n=6) reveló una menor unión a las proteínas y una inhibición del metabolismo del Valproato. La fracción libre de Valproato se cuadruplicó en presencia de Aspirina en comparación con el Valproato solo. La vía de la Beta-oxidación que comprende el 2-E-Ácido Valproico, 3-OH-Acido Valproico y 3-ceto Ácido Valproico disminuyó del 25% de los metabolitos totales excretados con Valproato solo a 8,3% en presencia de la Aspirina.

No se ha determinado si la interacción observada en este estudio se aplica también a

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

**ORIGINAL**



los adultos, pero se recomienda precaución al coadministrar Valproato y Aspirina.

*Felbamato*

Un estudio que comprendió la coadministración de 1200 mg/día de Felbamato y Valproato a pacientes con epilepsia (n=10) reveló un aumento del 35% (de 86 a 115 mcg/ml) en la concentración máxima media del Valproato en comparación con el Valproato solo.

El incremento de la dosis de Felbamato a 2400 mg/día aumentó la concentración máxima media del Valproato a 133 mcg/ml (aumento adicional del 16%). Podrá ser necesario disminuir la dosis del Valproato cuando se inicie la administración de Felbamato.

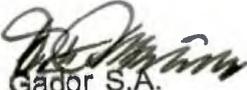
*Antibióticos carbapenémicos*

Se ha informado de una reducción clínicamente significativa de la concentración sérica del Ácido Valproico en pacientes tratados con antibióticos carbapenémicos (por ej. Ertapenem, Imipenem, Meropenem) que puede producir pérdida del control de las crisis.

No se ha dilucidado el mecanismo de esta interacción. Se recomienda controlar frecuentemente las concentraciones séricas de Ácido Valproico después del inicio del tratamiento con Carbapenem. Deberá considerarse un tratamiento antibacteriano o anticonvulsivante alternativo si las concentraciones séricas de Ácido Valproico descienden significativamente o se deteriora el control de las crisis (ver *Advertencias*).

*Rifampicina:* Un estudio que comprendió la administración de una dosis única de Valproato (7 mg/kg) 36 horas después de 5 noches de administración de Rifampicina (600 mg/día) reveló un aumento del 40% en el clearance oral del Valproato. Podrá ser necesario un ajuste en la dosis del Valproato cuando se coadministre con Rifampicina.

**Drogas con las que no se han observado interacciones o con probable interacción clínicamente no significativa**

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

ORIGINAL



*Antiácidos:*

Un estudio que comprendió la coadministración de 500 mg de Valproato con antiácidos comúnmente administrados no reveló ningún efecto sobre el grado de absorción del Valproato.

*Clorpromazina*

Un estudio que comprendió la administración de 100 a 300 mg/día de Clorpromazina en pacientes esquizofrénicos que ya recibían Valproato (200 mg dos veces al día) reveló un aumento del 15% en los niveles plasmáticos mínimos del Valproato.

*Haloperidol*

En un estudio en el que se administraron de 6 a 10 mg/día de Haloperidol a pacientes esquizofrénicos que ya recibían Valproato (200 mg dos veces al día) no se registraron variaciones significativas en los niveles plasmáticos mínimos de Valproato.

*Cimetidina y Ranitidina*

La Cimetidina y la Ranitidina no afectan el clearance del Valproato.

**Efectos del valproato sobre otras drogas**

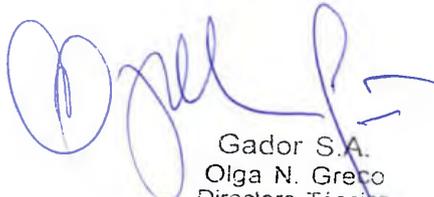
El Valproato demostró ser un inhibidor débil de algunas isozimas del citocromo P450, epoxi hidrasas y glucuroniltransferasas. La siguiente lista proporciona información respecto del potencial de influencia de la coadministración de Valproato sobre la farmacocinética o la farmacodinamia de varias medicaciones de prescripción corriente.

Esta lista no estará nunca completa ya que continuamente se está informando de nuevas interacciones.

**Drogas con las que se ha observado una interacción potencialmente significativa en presencia del Valproato.**

*Amitriptilina/Nortriptilina*

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

**ORIGINAL**



La administración de una dosis oral única de 50 mg de Amitriptilina a 15 voluntarios normales (10 hombres y 5 mujeres) que recibieron Valproato (500 mg dos veces al día) provocó una disminución del 21% en el clearance plasmático de Amitriptilina y del 34% en el clearance neto de Nortriptilina. En raras ocasiones los informes postmarketing revelaron una mayor concentración de Amitriptilina con la coadministración de Valproato. La administración concomitante de Valproato y Amitriptilina raramente ha sido asociada con toxicidad. Se recomienda controlar los niveles de Amitriptilina en pacientes tratados concomitantemente con Valproato. En presencia de Valproato deberá considerarse una reducción de la dosis de Amitriptilina/Nortriptilina,

*Carbamazepina/Carbamazepina-10,11-Epóxido*

Los niveles séricos de Carbamazepina (CBZ) disminuyeron un 17%, mientras que los de Carbamazepina-10,11-Epóxido (CBZ-E) aumentaron en un 45% con la coadministración de Valproato y CBZ a pacientes epilépticos.

*Clonazepam*

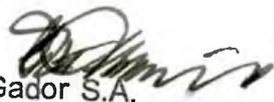
El empleo concomitante de Ácido Valproico y Clonazepam puede inducir estados de ausencia en pacientes con antecedentes de este tipo de crisis.

*Diazepam*

El Valproato desplaza al Diazepam de sus sitios de unión a la albúmina plasmática e inhibe su metabolismo. La coadministración de Valproato (1500 mg/día) aumentó la fracción libre de Diazepam (10 mg) en un 90% en sujetos sanos (n=6). El clearance plasmático y el volumen de distribución del Diazepam libre se redujeron en un 25% y 20% respectivamente en presencia de Valproato. La vida media de eliminación del Diazepam no varió con la administración de Valproato.

*Etosuximida*

El Valproato inhibe el metabolismo de la Etosuximida. La administración de una dosis

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. Nº 9957

# ORIGINAL



única de 500 mg de Etosuximida con Valproato (800 a 1600 mg/día) a voluntarios sanos (n=6) se vio acompañada por un incremento del 25% en la vida media de eliminación de la Etosuximida y una disminución del 15% en su clearance total en comparación con la Etosuximida como monoterapia. Los pacientes tratados con Valproato y Etosuximida, especialmente junto con otros anticonvulsivantes, deberán ser monitoreados para detectar alteraciones en las concentraciones séricas de ambas drogas.

## *Lamotrigina:*

En un estudio de estado de equilibrio dinámico en el que participaron 10 voluntarios sanos, la vida media de eliminación de la Lamotrigina aumentó de 26 a 70 horas cuando se coadministró Valproato (165% de aumento). Deberá reducirse la dosis de Lamotrigina cuando se coadministre con Valproato. Se han reportado reacciones cutáneas serias (tales como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), cuando se administró Lamotrigina concomitantemente con Valproato. Ver el prospecto de Lamotrigina para detalles de dosificación con la administración concomitante con Valproato.

## *Fenobarbital*

El Valproato demostró inhibir el metabolismo del Fenobarbital.

La coadministración de Valproato (250 mg dos veces por día durante 14 días) y Fenobarbital a sujetos sanos (n=6) produjo un aumento del 50% en la vida media y una disminución del 30% en el clearance plasmático del Fenobarbital (dosis única de 60 mg). La fracción de la dosis de Fenobarbital excretada inalterada aumentó un 50% en presencia del Valproato.

Existe evidencia de depresión severa del SNC, con o sin elevaciones significativas en los niveles séricos del barbiturato o del Valproato. Se recomienda estricto monitoreo en pacientes que reciban tratamiento concomitante con barbitúricos por posibles signos de

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713



  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

**ORIGINAL**



toxicidad neurológica. Deberán obtenerse las concentraciones barbitúricas séricas, fuera posible y luego reducir la dosis del barbitúrico, si fuera necesario.

La Primidona se metaboliza a barbiturato y por lo tanto, puede interactuar con el Valproato en forma similar al Fenobarbital.

*Fenitoína:*

El Valproato desplaza a la Fenitoína de sus sitios de unión a la albúmina plasmática e inhibe su metabolismo hepático. La coadministración de Valproato (400 mg tres veces por día) y Fenitoína (250 mg) en voluntarios sanos (n=7) fue asociada con un incremento del 60% en la fracción libre de la Fenitoína. El clearance plasmático total y el volumen de distribución aparente de la Fenitoína aumentaron un 30% en presencia del Valproato.

El clearance y el volumen de distribución aparente de la Fenitoína libre disminuyeron un 25%.

Se han registrado crisis convulsivas en pacientes epilépticos con la combinación de Valproato y Fenitoína. La dosis de Fenitoína deberá ajustarse según requerimientos clínicos.

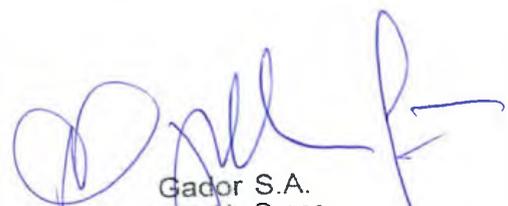
*Tolbutamida*

Cuando en experimentos *in vitro* se agregó Tolbutamida a muestras de plasma tomadas de pacientes tratados con Valproato, la fracción libre de la Tolbutamida aumento del 20 a 50%. Se desconoce la relevancia clínica de este desplazamiento.

*Warfarina*

En un estudio *in vitro*, el Valproato aumentó la fracción libre de la Warfarina hasta un 32,6%. Si bien se desconoce la relevancia terapéutica de este hallazgo, se recomienda controlar los parámetros de coagulación cuando se administre valproato de sodio a pacientes que reciben anticoagulante.

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

ORIGINAL



*Zidovudina*

En 6 pacientes HIV-seropositivos, el clearance de la Zidovudina (100 mg cada 8 horas) disminuyó en un 38% después de la administración de Valproato (250 ó 500 mg cada 8 horas); la vida media de la Zidovudina no se vio alterada.

*Rufinamida*

Basado en un análisis farmacocinética, el clearance de Rufinamida fue disminuido por Valproato. Las concentraciones de Rufinamida aumentaron de <16% a 70%, dependiendo de la concentración de valproato. Los pacientes estabilizados en Rufinamida previamente a la prescripción de valproato, deberían comenzar el tratamiento con valproato a bajas dosis, y titular a una dosis clínicamente efectiva (ver *Posología y forma de administración*). Similarmente, los pacientes tratados con valproato deberían comenzar a una dosis de Rufinamida menor a 10 mg/kg/día (pacientes pediátricos) o 400 mg/día (adultos).

**Drogas con las que no se han observado interacciones o con probable interacción clínicamente no significativa**

*Acetaminofén*

El Valproato no afectó ninguno de los parámetros farmacocinéticos del Acetaminofén cuando se administraron concomitantemente a tres pacientes epilépticos.

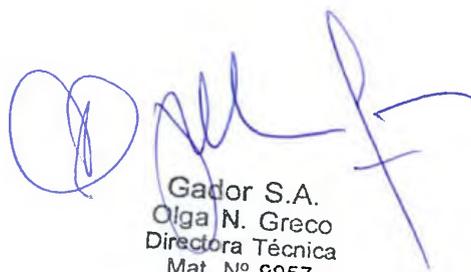
*Clozapina*

En pacientes psicóticos (n=11) no se observaron interacciones cuando se administró Valproato con Clozapina.

*Litio*

La coadministración de Valproato (500 mg dos veces por día) y Carbonato de Litio (300 mg tres veces por día) en hombres voluntarios sanos (n=16) no afectó la cinética de

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

**ORIGINAL**



estado de equilibrio del Litio.

*Lorazepam*

La administración concomitante de Valproato (500 mg dos veces al día) y Lorazepam (1 mg dos veces al día) en hombres voluntarios sanos (n=9) disminuyó el clearance plasmático de Lorazepam en un 17%.

*Olanzapina*

No se requiere ajuste de dosis para Olanzapina cuando es administrada concomitantemente con valproato. La co-administración de Valproato (500 mg dos veces al día) y Olanzapina (5 mg) a adultos sanos (n=10) provocó una reducción del 15 % en  $C_{max}$  y una disminución del 35 % en AUC de Olanzapina.

*Anticonceptivos esteroides orales*

La administración de una dosis única de Etinilestradiol (50 mcg)/ Levonorgestrel (250 mcg) a 6 mujeres tratadas con Valproato (200 mg dos veces por día) durante 2 meses no reveló interacciones farmacocinéticas.

**Topiramato**

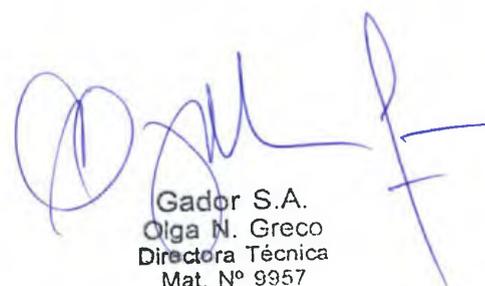
La administración concomitante de Ácido Valproico y Topiramato se ha asociado con hiperamoniemia con y sin encefalopatía (ver *Advertencias - Trastornos del ciclo de la urea y Precauciones - Hiperamoniemia e Hiperamoniemia y Encefalopatía asociadas con el uso concomitante de Topiramato*).

La administración concomitante de Topiramato con Ácido Valproico también ha sido asociada con hipotermia en pacientes que han tolerado estos dos agentes por separado.

Se recomiendan determinaciones de los niveles de amonio en sangre en pacientes que informaron aparición de hipotermia (ver *Precauciones - Hipotermia*).

**REACCIONES ADVERSAS**

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

**ORIGINAL**



**Manía**

Los eventos adversos informados en estudios en manía aguda, en los que la incidencia en el grupo tratado con Divalproato de sodio ER fue superior al 5% y mayor a la del placebo, fueron: Somnolencia, dispepsia, náuseas, vómitos, diarrea, mareos, dolor, dolor abdominal, astenia, faringitis, lesiones accidentales. Se presentó cefalea con una incidencia igual o mayor en el grupo placebo que en el de Divalproato de sodio ER.

Los siguientes eventos adversos adicionales fueron informados en más del 1 % pero en menos del 5% de los pacientes tratados con Divalproato de sodio ER en estudios clínicos controlados:

*Generales:* Dolor de espalda, escalofríos, escalofríos y fiebre, nivel del fármaco incrementado, síndrome gripal, infección, infección fúngica, rigidez de cuello.

*Sistema Cardiovascular:* arritmia, hipertensión, hipotensión, hipotensión postural.

*Sistema Digestivo:* Constipación, boca seca, disfagia, incontinencia fecal, flatulencia, gastroenteritis, glositis, hemorragia de las encías, ulceración bucal.

*Sistema Hemolinfático:* anemia, tiempo de sangrado incrementado, equimosis, leucopenia.

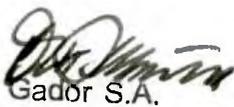
*Trastornos Metabólicos y Nutricionales:* hipoproteinemia, edema periférico.

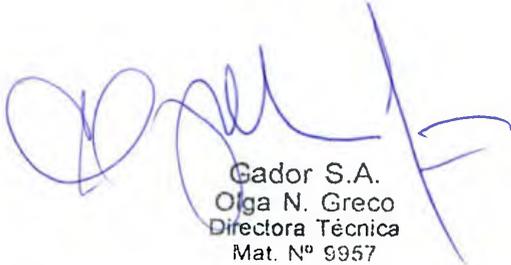
*Sistema Musculoesquelético:* artrosis, mialgia.

*Sistema Nervioso:* Marcha anormal, agitación, reacción catatónica, disartria, alucinaciones, hipertonía, hipocinesia, psicosis, reflejos incrementados, trastornos del sueño, hipoquinesia, temblor.

*Sistema Respiratorio:* hipo, rinitis.

*Piel:* lupus eritematoso discoide, Eritema nodoso, forunculosis, erupción maculopapular, prurito, erupción, seborrea, sudoración, erupción vesiculobullosa.

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

ORIGINAL



*Sentidos Especiales:* Conjuntivitis, ojos secos, trastornos del ojo, dolor de ojo, fotofobia, perversión del gusto.

*Sistema Urogenital:* cistitis, infección urinaria, trastorno menstrual, vaginitis.

***Epilepsia:***

*Crisis Parciales Complejas (CPC):* Basado en un estudio controlado con placebo de terapéutica adjunta de crisis parciales complejas, el Divalproato de sodio fue generalmente bien tolerado, siendo los efectos adversos de leves a moderados en gravedad. La intolerancia fue la razón primaria de discontinuación en pacientes tratados con Divalproato de sodio (6%) comparado con un 1% de los pacientes tratados con placebo.

Los efectos adversos emergentes del tratamiento registrado en  $\geq 5\%$  de pacientes tratados con Divalproato de sodio y para los que la incidencia fue mayor que en el grupo placebo, en estudio controlado con placebo de terapia adjunta para el tratamiento de CPC, fueron los siguientes:

*Generales:* cefalea, astenia, fiebre.

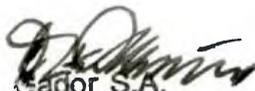
*Sistema Gastrointestinal:* náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, anorexia, dispepsia, constipación.

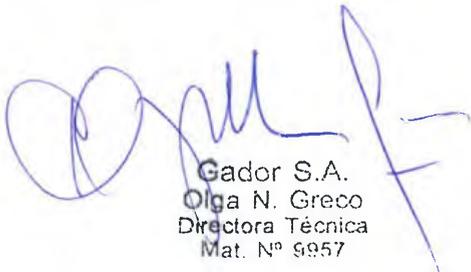
*Sistema Nervioso:* somnolencia, temblores, mareos, diplopía, ambiopía/visión borrosa, ataxia, nistagmo, labilidad emocional, pensamiento anormal, amnesia.

*Sistema Respiratorio:* síndrome gripal, infección, bronquitis, rinitis.

*Otros:* alopecia, pérdida de peso.

Dado que los pacientes también estaban recibiendo otras drogas antiepilépticas, no es posible determinar en la mayoría de los casos si los efectos adversos enumerados anteriormente pueden ser atribuidos al Divalproato de sodio solamente o a la

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 10.999.719

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

ORIGINAL



combinación con otras drogas antiepilépticas.

Los efectos adversos emergentes del tratamiento registrados en  $\geq 5\%$  de los pacientes en el grupo de Divalproato en altas dosis y para los cuales la incidencia fue mayor que en el grupo de dosis bajas, en un estudio controlado de monoterapia con Divalproato de sodio para CPC, fueron los siguientes:

*Generales:* astenia.

*Sistema Digestivo:* náuseas, diarrea, vómitos, dolor abdominal, anorexia, dispepsia.

*Sistema Hemolinfático:* trombocitopenia, equimosis.

*Metabólico-Nutricional:* aumento de peso, edema periférico.

*Sistema Nervioso:* temblor, somnolencia, mareos, insomnio, nerviosismo, amnesia, nistagmus, depresión.

*Sistema Respiratorio:* infección, faringitis, disnea.

*Piel:* alopecia.

*Sentidos Especiales:* ambliopía/visión borrosa, tinnitus.

La cefalea fue el único evento adverso que ocurrió sólo en  $\geq 5\%$  de los pacientes del grupo de altas dosis con igual o mayor incidencia que en el grupo de bajas dosis.

Dado que a los pacientes se les estaba discontinuando otra droga antiepiléptica durante la primera fase del estudio, no es posible determinar si los siguientes efectos adversos pueden ser atribuidos sólo al Divalproato de sodio o a la combinación con otras drogas antiepilépticas.

Los efectos adversos adicionales siguientes fueron informados en más del 1 % pero en menos del 5% de los pacientes tratados con valproato en los estudios controlados de CPC:

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostun  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

# ORIGINAL



*Generales:* Dorsalgia, dolor de pecho, malestar.

*Sistema Cardiovascular:* Taquicardia, hipertensión, palpitaciones.

*Sistema Digestivo:* Aumento del apetito, flatulencia, hematemesis, eructos, pancreatitis, absceso periodontal.

*Sistema Hemolinfático:* Petequias.

*Trastornos Metabólicos/Nutricionales:* Aumento de TGO y TGP.

*Sistema Musculo-esquelético:* Mialgia, espasmos, artralgia, calambres en las piernas, miastenia.

*Sistema Nervioso:* Ansiedad, confusión, marcha anormal, parestesia, hipertonía, incoordinación, sueños anormales, trastorno de la personalidad.

*Sistema Respiratorio:* Sinusitis, tos incrementada, neumonía, epistaxis.

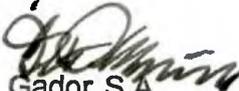
*Piel:* Erupción, prurito, piel seca.

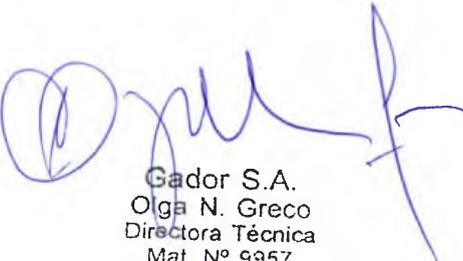
*Sentidos:* Perversión del gusto, visión anormal, sordera, otitis media.

*Sistema Urogenital:* Incontinencia urinaria, vaginitis, dismenorrea, amenorrea, frecuencia urinaria.

## **Migraña**

De acuerdo con los resultados de dos estudios clínicos controlados con placebo y respectiva extensión a largo plazo, valproato fue en general bien tolerado; la mayoría de las reacciones adversas fueron consideradas leves a moderadas. Incluyendo los datos del estudio de extensión a largo plazo, las reacciones adversas registradas en  $\geq 1\%$  de 248 pacientes tratados con valproato como la razón principal de suspensión del tratamiento fueron: alopecia (6%), náuseas y/o vómitos (5%), aumento de peso (2%), temblor (2%), somnolencia (1%), TGO y/o TGP elevada (1%) y depresión (1%).

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9357

**ORIGINAL**



Abajo se describen las reacciones adversas registradas por los pacientes tratados con Divalproato de sodio ER en un estudio controlado con placebo con una incidencia mayor del 5% y mayor que en el grupo de placebo:

Sistema Gastrointestinal: náuseas, dispepsia, diarrea, vómitos, dolor abdominal.

Sistema Nervioso: somnolencia.

Otros: infección.

Las reacciones adversas astenia y síndrome gripal, se produjeron en más del 5% de los pacientes tratados con Divalproato de sodio ER y con mayor incidencia en los pacientes que recibieron placebo que en los que recibieron Divalproato de sodio ER

Otras reacciones adversas reportadas en más del 1 % pero no más del 5% de los pacientes tratados con Divalproato de sodio ER en un estudio clínico controlado con placebo para el tratamiento preventivo de la migraña y con mayor incidencia que en el grupo placebo, fueron:

*Generales:* Lesión accidental, Infección viral.

*Sistema Digestivo:* Aumento del apetito, trastornos dentales.

*Trastornos Metabólicos/Nutricionales:* Edema, aumento de peso.

*Sistema Nervioso:* Marcha anormal, mareos, hipertensión, insomnio, nerviosismo, temblor, vértigo.

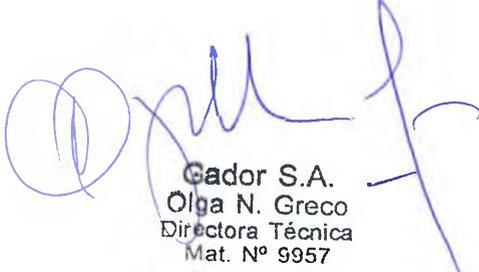
*Sistema Respiratorio:* Faringitis, rinitis.

*Piel:* Erupción.

*Sentidos:* Tinnitus.

Las reacciones adversas reportadas en los estudios controlados con placebo con una incidencia mayor del 5% y mayor que en el grupo de placebo en los pacientes tratados

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

**ORIGINAL**



con valproato, fueron:

*Sistema Gastrointestinal:* náusea, dispepsia, diarrea, vómitos, dolor abdominal, aumento del apetito.

*Sistema Nervioso:* astenia, somnolencia, mareos, temblor.

Las reacciones adversas síndrome gripal y faringitis, se produjeron en más del 5% de los pacientes tratados con Divalproato de sodio y con mayor incidencia en los pacientes que recibieron placebo que en los que recibieron Divalproato de sodio.

Otras reacciones adversas no incluidas más arriba y registradas en más del 1% pero no más del 5% de los pacientes tratados con valproato fueron:

*Generales:* Dolor en el pecho.

*Sistema Cardiovascular:* Vasodilatación.

*Sistema Digestivo:* Constipación, boca seca, flatulencia, estomatitis.

*Sistema Hemolinfático:* Equimosis.

*Trastornos Metabólicos/Nutricionales:* Edema periférico.

*Sistema Musculoesquelético:* Calambres en las piernas.

*Sistema Nervioso:* Sueños anormales, confusión, parestesia, trastornos del habla, alteraciones del pensamiento.

*Sistema Respiratorio:* Disnea, sinusitis.

*Piel:* Prurito.

*Sistema Urogenital:* Metrorragia.

### **Experiencia Post-marketing**

Se han identificado las siguientes reacciones adversas luego de la aprobación de uso de Divalproato de sodio. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

**ORIGINAL**



por una población de tamaño incierto, no siempre es posible realizar una estimación confiable de su *frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.*

*Dermatológicos:* Caída transitoria del cabello, cambio de color de cabello, fotosensibilidad, necrólisis epidermal tóxica, trastornos de las uñas y lecho ungueal, eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson.

*Psiquiátricos:* alteración emocional, psicosis, agresividad, hiperactividad psicomotora, hostilidad, alteración en la atención, trastornos en el aprendizaje y deterioro del comportamiento.

*Neurológicos:* Se han reportado varios casos de deterioro cognitivo agudo o subagudo y cambios en el comportamiento (apatía o irritabilidad) con seudoatrofia cerebral en imágenes asociada con el tratamiento con Valproato. Ambos, los cambios cognitivos y de comportamiento y seudoatrofia cerebral revirtieron parcialmente o totalmente luego de la discontinuación del valproato.

*Musculoesqueléticos:* fracturas, disminución de la densidad mineral ósea, osteopenia, osteoporosis y debilidad.

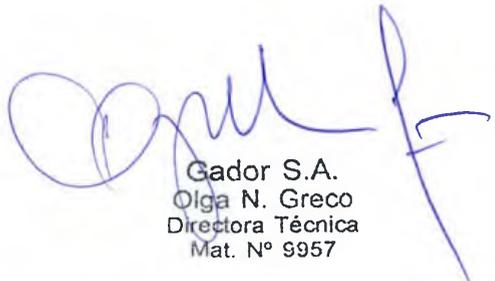
*Hematológicos:* Linfocitosis relativa, macrocitosis, leucopenia, supresión de la médula ósea, pancitopenia, anemia Incluyendo la forma macrocítica con o sin deficiencia de folatos, anemia aplásica, agranulocitosis y porfiria intermitente aguda.

*Endócrinos:* Menstruación irregular, amenorrea secundaria, hiperandrogenismo, hirsutismo, nivel de testosterona elevado, aumento mamario, galactorrea, inflamación de la glándula paratiroidea, poliquistosis ovárica, disminución de las concentraciones de carnitina, hiponatremia, hiperglucemia y secreción inapropiada de HAD. .

Se han registrado casos aislados de síndrome de Fanconi, principalmente en niños.

*Metabolismo y nutrición:* Aumento de peso.

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

**ORIGINAL**



*Reproductivo:* aspermia, azoospermia, disminución del conteo de espermatozoides, disminución de la motilidad de espermatozoides, infertilidad masculina y morfología anormal de espermatozoides.

*Genitourinarios:* Enuresis e infección del tracto urinario.

*Sentidos:* Pérdida de la audición.

*Otros:* Reacción alérgica, anafilaxia, dolor óseo, bradicardia, vasculitis cutánea, retraso en el desarrollo...

### **Notificación de Sospecha de Reacciones Adversas**

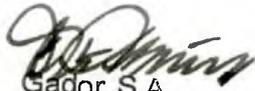
Es importante notificar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

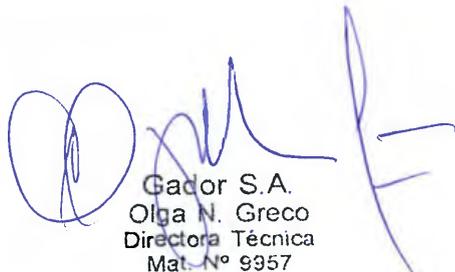
[http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones\\_net/fvg\\_eventos\\_adversos\\_nuevo/index.htm](http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.htm) y/o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A. vía email a [farmacovigilancia@gador.com](mailto:farmacovigilancia@gador.com) o telefónicamente al 0800-220-2273.

### **SOBREDOSIFICACION**

La sobredosis de Valproato puede producir somnolencia, bloqueo cardíaco, coma profundo e hipernatremia. Se han comunicado casos fatales; sin embargo, hubo pacientes que se recuperaron de niveles de Valproato de hasta 2120 mcg/ml.

En caso de sobredosis, la fracción de droga no unida a las proteínas es alta y la hemodiálisis o la combinación de hemodiálisis con hemoperfusión puede eliminar gran parte de la droga, El beneficio del lavado gástrico o la emesis variarán según el tiempo transcurrido desde la ingestión del fármaco. Deberán aplicarse medidas generales de apoyo prestando particular atención al mantenimiento de una diuresis adecuada.

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

**ORIGINAL**



La Naloxona puede revertir los efectos sedativos de la sobredosis de Valproato sobre el SNC. Debido a que la Naloxona teóricamente también podría revertir los efectos antiepilépticos del Valproato, deberá emplearse con precaución en pacientes con epilepsia.

*“Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:*

**HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.**

**HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.**

***Optativamente otros centros de Intoxicaciones”***

#### **CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO**

Conservar en su envase original a temperatura entre 15°C y 30°C.

#### **PRESENTACIONES**

DIVALPREX® ER 250 y 500 se presentan en envases conteniendo 30, 50, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos de liberación extendida, siendo los dos últimos de uso hospitalario.

**“ MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”**

#### **GADOR S.A.**

Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A. Teléfono: 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco - Farmacéutica

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56.610

Fecha última revisión: \_\_\_\_/\_\_\_\_

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
O.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

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

**Número:**

**Referencia:** 2233-18-5 PROSPECTO DIVALPREX ER

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 49 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.05.17 14:36:15 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.05.17 14:36:17 -03'00'



**ORIGINAL**

**INFORMACION PARA PACIENTES**

**DIVALPREX® ER**

**DIVALPROATO DE SODIO  
(Equivalente a ACIDO VALPROICO)**

**COMPRIMIDOS DE LIBERACION EXTENDIDA**

Industria Argentina

Venta bajo receta

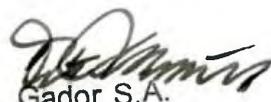
**COMPOSICION**

Cada comprimido de liberación extendida de **DIVALPREX® ER 250** contiene:

Divalproato de sodio (equivalente a 250 mg de Acido valproico) .....	269,05 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa K 15 M CR .....	227,5 mg
Lactosa monohidrato .....	70,965 mg
Celulosa microcristalina PH 101 .....	62,985 mg
Silica coloidal anhidra .....	19,5 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 3cP <sup>1)</sup> .....	1,4586 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 6cP <sup>1)</sup> .....	1,4586 mg
Dióxido de titanio <sup>1)</sup> .....	1,50722 mg
Polietilenglicol 400 <sup>1)</sup> .....	0,38896 mg
Polisorbato 80 <sup>1)</sup> .....	0,04862 mg
Etanol <sup>2)</sup> .....	0,08556 mg
Goma laca <sup>2)</sup> .....	0,03588 mg
Cera blanca <sup>2)</sup> .....	0,00828 mg
Cera carnauba <sup>2)</sup> .....	0,00828 mg

<sup>1)</sup> Componentes que corresponden a **4,862 mg de Opadry YS 1 7003 blanco**.

<sup>2)</sup> Componentes que corresponden a **0,138 mg de Opaglos GS 2 0700**.

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957



# ORIGINAL

Cada comprimido de liberación extendida de **DIVALPREX® ER 500** contiene:

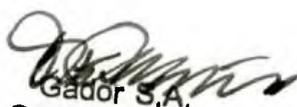
Divalproato de sodio (equivalente a 500 mg de Acido valproico) .....	538,1 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa K 15 M CR .....	350 mg
Lactosa monohidrato .....	36,9 mg
Celulosa microcristalina PH 101 .....	45 mg
Silica coloidal anhidra .....	30 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 3cP <sup>1)</sup> .....	5,4201 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 6cP <sup>1)</sup> .....	5,4201 mg
Dióxido de titanio <sup>1)</sup> .....	5,60077 mg
Polietilenglicol 400 <sup>1)</sup> .....	1,44536 mg
Polisorbato 80 <sup>1)</sup> .....	0,18067 mg
Oxido de hierro amarillo10 .....	1,549 mg
Etanol <sup>2)</sup> .....	0,23808 mg
Goma laca <sup>2)</sup> .....	0,09984 mg
Cera blanca <sup>2)</sup> .....	0,02304 mg
Cera carnauba <sup>2)</sup> .....	0,02304 mg

<sup>3)</sup> Componentes que corresponden a **18,067 mg** de **Opadry YS 1 7003 blanco**.

<sup>4)</sup> Componentes que corresponden a **0,384 mg** de **Opaglos GS 2 0700**.

Su médico le ha prescrito **DIVALPREX® ER**. Antes de empezar a tomar este medicamento, lea la siguiente información detenidamente. La misma tiene el propósito de guiarlo con respecto al uso seguro de este medicamento. Esta información no reemplaza las indicaciones de su médico. Si usted posee alguna pregunta sobre **DIVALPREX® ER**, consulte a su médico.

## ¿Qué es **DIVALPREX® ER**?

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957



## ORIGINAL

DIVALPREX® ER contiene divalproato de sodio comprimidos de liberación extendida, y está indicado para:

- *Manía*: episodios maníacos agudos o mixtos asociados con el trastorno bipolar, con o sin signos psicóticos.
- *Epilepsia*: como monoterapia y terapia adjunta en el tratamiento de adultos y niños de 10 años o más con crisis parciales complejas, ya sean aisladas o bien asociadas con otros tipos de crisis. También está indicado como terapia única o adjunta en el tratamiento de crisis de ausencia simple y compleja en adultos y niños de 10 años o más, y adicionalmente en adultos y niños de 10 años o más con múltiples tipos de crisis que incluyan las crisis de ausencia.
- *Migraña*: prevención de la migraña en adultos.

### ANTES DE USAR DIVALPREX® ER:

Antes de comenzar a tomar DIVALPREX® ER, coménteles a su médico sobre sus antecedentes de salud, incluyendo si usted:

- Tiene un problema genético del hígado causado por un trastorno mitocondrial (ej. Síndrome de Alpers Huttenlocher)
- Toma alcohol
- Está embarazada o planea estarlo, o está amamantando (dándole el pecho a su bebé)
- Tiene o ha tenido depresión, problemas del humor o conducta o pensamiento suicida
- Si tiene algún otro problema médico

Si necesita información adicional consulte a su médico.

Informe a su médico sobre **todos los medicamentos que toma**, incluidos aquellos que se compran sin receta, vitaminas y suplementos dietarios. Los medicamentos pueden tener interacciones entre sí, que pueden causar efectos adversos serios.

Especialmente informe a su médico si toma alguno de estos medicamentos: aspirina,

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957



## ORIGINAL

felbamato, fenitoína, topiramato, carbamazepina, rufinamida, etosuximida, lamotrigina, antibióticos carbapenémicos (por ej. ertapenem, imipenem, meropenem), rifampicina, ritonavir, amitriptilina/nortriptilina, clonazepam, diazepam, tolbutamida, warfarina, Zidovudina.

Estos no son todos los medicamentos con los que puede haber alguna interacción, consulte con su médico para mayor información.

### ¿Quiénes no deben tomar DIVALPREX® ER?

No tome DIVALPREX® ER:

- Si es alérgico a divalproato de sodio, ácido valproico o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento
- Si tiene problemas en el hígado
- Si tiene o piensa que tiene un problema genético del hígado causado por un trastorno mitocondrial (ej. Síndrome de Alpers Huttenlocher)
- Si tiene un problema genético llamado Trastorno del ciclo de la urea
- Para prevención de la migraña, si estuviera embarazada

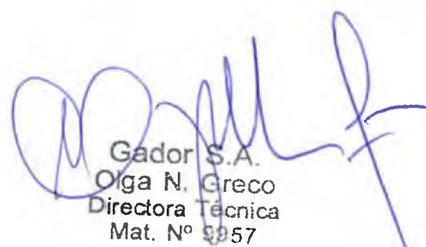
### USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO

- Tome DIVALPREX® ER exactamente como se lo prescribió su médico. No tome más que el que le prescribieron.
- Su médico puede cambiar la dosis que Ud. toma, durante algún momento del tratamiento.
- Nunca cambie usted mismo la dosis que le ha recetado su médico. Si estima que la acción de este medicamento es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico.
- No deje de tomar DIVALPREX® ER sin consultar con su médico previamente. La suspensión brusca de la medicación puede causar problemas serios.
- Ingiera la medicación con agua. Trague el comprimido entero, sin masticar ni triturar.



Gador S.A.

Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713



Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 5957



## ORIGINAL

- Si se olvida de tomar una dosis, deberá hacerlo tan pronto como le sea posible, salvo que sea casi la hora de la próxima dosis. Si se saltea una dosis, no deberá duplicar la siguiente.

Si usted toma demasiado DIVALPREX® ER o sobrepasa la dosis indicada, llame a su médico o a un centro de intoxicaciones a la brevedad.

*“Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:*

**HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.**

**HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.**

***Optativamente otros centros de Intoxicaciones”***

### EFFECTOS INDESEABLES

Al igual que todos los medicamentos, DIVALPREX® ER puede producir efectos indeseables o adversos, aunque no todas las personas los sufran.

DIVALPREX® ER puede causar algunos efectos adversos serios, como ser:

- Problemas de sangrado
- Niveles altos de amonio en sangre
- Disminución de la temperatura corporal
- Reacciones alérgicas
- Somnolencia importante
- Daño del hígado
- Inflamación del páncreas
- Daño a su bebé, si Ud. estuviera tomando el medicamento durante el embarazo
- Como con otros fármacos antiepilépticos, DIVALPREX® ER podría causar ideas o conductas suicidas, en un número pequeño de personas. Ante la aparición de alguna idea relacionada al suicidio, contacte a su médico.

Consulte a su médico para mayor información.

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

# ORIGINAL



Los efectos indeseables más comunes con DIVALPREX® ER son:

- Náuseas
- Dolor de cabeza
- Somnolencia
- Vómitos
- Debilidad
- Temblor
- Mareos
- Dolor de estómago
- Visión borrosa
- Diarrea
- Aumento del apetito
- Aumento de peso
- Pérdida de cabello
- Pérdida del apetito
- Problemas en la coordinación o al caminar

Estos no son todos los efectos adversos de DIVALPREX® ER. Pregunte a su médico para más información.

Si experimenta alguno de estos efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

## RECORDATORIO

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

## PRECAUCIONES A TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA DIVALPREX® ER

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957



## ORIGINAL

Somnolencia y mareos: DIVALPREX® ER puede causar somnolencia y mareos. No beba alcohol o tome medicamentos que le produzcan somnolencia o mareos mientras esté tomando DIVALPREX® ER, hasta que Ud. hable con su médico, ya que estas pueden empeorar la somnolencia y mareos.

Conducción y uso de maquinarias: no maneje u opere maquinarias hasta que Ud. conozca como lo afecta DIVALPREX® ER. Este medicamento puede enlentecer su pensamiento y habilidades motoras.

Intolerancia a la lactosa: si Ud. tiene algún problema de intolerancia a la lactosa o a otro azúcar, no debería tomar este medicamento.

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

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

### MODO DE CONSERVACION

- Conservar en su envase original a temperatura entre 15°C y 30°C.
- No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase
- **Mantenga DIVALPREX® ER lejos del alcance de los niños**

### PRESENTACIONES

DIVALPREX® ER 250 y 500 se presentan en envases conteniendo 30, 50, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos de liberación extendida, siendo los dos últimos de uso hospitalario.

**“ MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”**

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957



# ORIGINAL

**GADOR S.A.**

Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A. Teléfono: 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco - Farmacéutica

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56.610

Fecha última revisión: \_\_\_\_/\_\_\_\_

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.719

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9357



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

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

**Número:**

**Referencia:** 2233-18-5 INFORMACIÓN PACIENTE DIVALPREX ER

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.05.07 12:42:01 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.05.07 12:42:03 -03'00'



**ORIGINAL**

**PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO**

**DIVALPREX® ER 250**

**DIVALPROATO DE SODIO 269,05 mg  
(Equivalente a ACIDO VALPROICO 250 mg)**

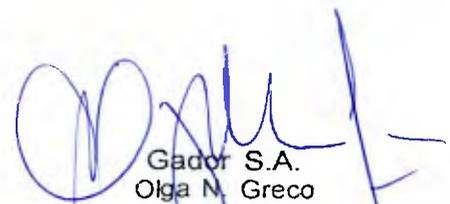
**COMPRESIDOS DE LIBERACION EXTENDIDA**

**Lote N°**

**Vencimiento:**

**GADOR S.A.**

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

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

**Número:**

**Referencia:** 2233-18-5 ROTULO PRIMARIO DIVALPREX ER 250

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.05.07 12:41:43 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.05.07 12:41:44 -03'00'

**ORIGINAL**



**PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO**

**DIVALPREX® ER 500**

**DIVALPROATO DE SODIO 538,1 mg  
(Equivalente a ACIDO VALPROICO 500 mg)**

**COMPRESIDOS DE LIBERACION EXTENDIDA**

**Lote N°**

**Vencimiento:**

**GADOR S.A.**

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

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

**Número:**

**Referencia:** 2233-18-5 ROTULO PRIMARIO DIVALPREX ER 500

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.05.07 12:41:16 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.05.07 12:41:17 -03'00'



# ORIGINAL

## PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

**DIVALPREX® ER 250**

**DIVALPROATO DE SODIO 269,05 mg  
(Equivalente a ACIDO VALPROICO 250 mg)**

**COMPRIMIDOS DE LIBERACION EXTENDIDA  
VENTA BAJO RECETA**

**Industria Argentina**

**Contenido: 30 comprimidos de liberación extendida**

### **COMPOSICION**

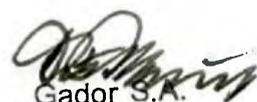
Cada comprimido de liberación extendida contiene:

Divalproato de sodio (equivalente a 250 mg de Acido valproico) .....	269,05 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa K 15 M CR.....	227,5 mg
Lactosa monohidrato .....	70,965 mg
Celulosa microcristalina PH 101 .....	62,985 mg
Silica coloidal anhidra .....	19,5 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 3cP <sup>1)</sup> .....	1,4586 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 6cP <sup>1)</sup> .....	1,4586 mg
Dióxido de titanio <sup>1)</sup> .....	1,50722 mg
Polietilenglicol 400 <sup>1)</sup> .....	0,38896 mg
Polisorbato 80 <sup>1)</sup> .....	0,04862 mg
Etanol <sup>2)</sup> .....	0,08556 mg
Goma laca <sup>2)</sup> .....	0,03588 mg
Cera blanca <sup>2)</sup> .....	0,00828 mg
Cera carnauba <sup>2)</sup> .....	0,00828 mg

<sup>1)</sup> Componentes que corresponden a **4,862 mg de Opadry YS 1 7003 blanco.**

<sup>2)</sup> Componentes que corresponden a **0,138 mg de Opaglos GS 2 0700.**

**POSOLOGIA:** según prescripción médica.

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

**ORIGINAL**



Lote N°

Vencimiento:

**CONSERVACION:** Conservar en su envase original a temperatura entre 15°C y 30°C.

**"MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"**

**GADOR S.A.**

Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A. Teléfono: 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco - Farmacéutica

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56.610

**NOTA:** Igual rótulo llevarán las presentaciones conteniendo **50, 60, 100, 500 y 1000** comprimidos de liberación extendida, siendo los dos últimos de uso hospitalario.

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

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

**Número:**

**Referencia:** 2233-18-5 ROTULO SECUNDARIO DIVALPREX ER 250

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.05.07 12:39:06 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.05.07 12:39:08 -03'00'



# ORIGINAL

## PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

**DIVALPREX® ER 500**

**DIVALPROATO DE SODIO 538,1 mg  
(Equivalente a ACIDO VALPROICO 500 mg)**

**COMPRIMIDOS DE LIBERACION EXTENDIDA  
VENTA BAJO RECETA**

**Industria Argentina**

**Contenido: 30 comprimidos de liberación extendida**

### COMPOSICION

Cada comprimido de liberación extendida contiene:

Divalproato de sodio (equivalente a 500 mg de Acido valproico) .....	538,1 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa K 15 M CR .....	350 mg
Lactosa monohidrato .....	36,9 mg
Celulosa microcristalina PH 101 .....	45 mg
Silica coloidal anhidra .....	30 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 3cP <sup>1)</sup> .....	5,4201 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 6cP <sup>1)</sup> .....	5,4201 mg
Dióxido de titanio <sup>1)</sup> .....	5,60077 mg
Polietilenglicol 400 <sup>1)</sup> .....	1,44536 mg
Polisorbato 80 <sup>1)</sup> .....	0,18067 mg
Oxido de hierro amarillo10 .....	1,549 mg
Etanol <sup>2)</sup> .....	0,23808 mg
Goma laca <sup>2)</sup> .....	0,09984 mg
Cera blanca <sup>2)</sup> .....	0,02304 mg
Cera carnauba <sup>2)</sup> .....	0,02304 mg

<sup>1)</sup> Componentes que corresponden a **18,067 mg** de *Opadry YS 1 7003 blanco*.

<sup>2)</sup> Componentes que corresponden a **0,384 mg** de *Opaglos GS 2 0700*.

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

**ORIGINAL**



**POSOLOGIA:** según prescripción médica.

**Lote N°**

**Vencimiento:**

**CONSERVACION:** Conservar en su envase original a temperatura entre 15°C y 30°C.

**"MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"**

**GADOR S.A.**

Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A. Teléfono: 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco - Farmacéutica

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56.610

**NOTA:** Igual rótulo llevarán las presentaciones conteniendo **50, 60, 100, 500 y 1000** comprimidos de liberación extendida, siendo los dos últimos de uso hospitalario.

Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

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

**Número:**

**Referencia:** 2233-18-5 ROTULO SECUNDARIO DIVALPREX ER 500

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.05.07 12:39:34 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.05.07 12:39:40 -03'00'