



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

DISPOSICIÓN N° 1091

BUENOS AIRES, 24 FEB 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-000981-10-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Handwritten signature



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

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

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

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

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

57



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

Por ello;

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

DISPONE:

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

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

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

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda:
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

✓
g



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.

CERTIFICADO N°, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

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

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

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Publíquese en el Boletín Informativo; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-000981-10-1

DISPOSICIÓN N°: 1091

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL
inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **1 0 9 1**

Nombre comercial: DIVALPREX

Nombre/s genérico/s: DIVALPROATO DE SODIO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: DARWIN N° 429, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS
AIRES.

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

3
Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES.

Nombre Comercial: DIVALPREX 125.

Clasificación ATC: N03AG01

Indicación/es autorizada/s: Epilepsia: Está indicado como tratamiento único y
combinado en pacientes con crisis parciales complejas que ocurran aisladas o
asociadas con otro tipo de crisis. El Divalproato de sodio también está indicado
como tratamiento único o combinado en el tratamiento de las crisis de ausencia
simples y complejas, y como adyuvante en pacientes con crisis múltiples que

M
S



1091

Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A. N. M. A. T.

incluyen crisis de ausencia. La ausencia simple se define como una muy breve obnubilación del sensorio o pérdida del conocimiento acompañada por ciertas descargas epilépticas generalizadas sin otros signos clínicos detectables. Se emplea el término de ausencia compleja cuando también se encuentran presentes otros signos. Manía: Está indicado para el tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar. Un episodio maníaco se caracteriza por un claro período de humor anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable. Los síntomas típicos de manía incluyen logorrea, hiperactividad motora, necesidad reducida de sueño, vuelo de ideas, delirios de grandeza, pobreza de juicio, agresividad y posible hostilidad. La eficacia fue establecida en estudios de tres semanas de duración con pacientes que cumplían con los criterios del DSM-III-R para el trastorno bipolar y que estaban internados por manía aguda. La seguridad y eficacia en el tratamiento prolongado de la manía, es decir, durante más de tres semanas, no han sido evaluadas sistemáticamente en estudios clínicos controlados. Por lo tanto, los médicos que elijan para su empleo por períodos prolongados deberán evaluar continuamente la utilidad a largo plazo del fármaco para el paciente en particular. Migraña: Está indicado para la profilaxis de las cefaleas migrañosas. No existe evidencia que avale la utilidad del Divalproato de sodio en el tratamiento del episodio agudo de este tipo de cefalea. Debido a que el Ácido Valproico puede ser perjudicial para el feto, deberá ser considerado para su empleo en mujeres con potencial de quedar embarazadas

5.



1 0 9 1

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

únicamente después de haber discutido en profundidad sobre este riesgo con la paciente y de haberlo evaluado contra los beneficios terapéuticos potenciales de la droga.

Concentración/es: 134.05 mg de DIVALPROATO DE SODIO (Equivalente a 125 mg de Acido VALPROICO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DIVALPROATO DE SODIO 134.05 mg (Equivalente a 125 mg de Acido VALPROICO).

Excipientes: TALCO 1.125 mg, DIOXIDO DE TITANIO 0.843 mg, LACA ROJO PUNZO 4 R 0.059 mg, VAINILLINA 0.473 mg, ALMIDON 1500 23.5 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA FTALATO 14.182 mg, POVIDONA K 25 15.345 mg, SILICA COLOIDAL ANHIDRA 44.075 mg, CITRATO DE TRIETILO 0.872 mg, OPAGLOS GS-2-0700 0.065 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

5) Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA

Presentación: envases con 20, 30, 40, 50, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los 2 últimos para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases con 20, 30, 40, 50, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los 2 últimos para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses



1091

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

Forma de conservación: TEMPERATURA desde 15°C. hasta 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES.

Nombre Comercial: DIVALPREX 250.

Clasificación ATC: N03AG01

Indicación/es autorizada/s: Epilepsia: Está indicado como tratamiento único y combinado en pacientes con crisis parciales complejas que ocurran aisladas o asociadas con otro tipo de crisis. El Divalproato de sodio también está indicado como tratamiento único o combinado en el tratamiento de las crisis de ausencia simples y complejas, y como adyuvante en pacientes con crisis múltiples que incluyen crisis de ausencia. La ausencia simple se define como una muy breve obnubilación del sensorio o pérdida del conocimiento acompañada por ciertas descargas epilépticas generalizadas sin otros signos clínicos detectables. Se emplea el término de ausencia compleja cuando también se encuentran presentes otros signos. Manía: Está indicado para el tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar. Un episodio maníaco se caracteriza por un claro período de humor anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable. Los síntomas típicos de manía incluyen logorrea, hiperactividad motora, necesidad reducida de sueño, vuelo de ideas, delirios de grandeza, pobreza de juicio, agresividad y posible hostilidad. La eficacia fue establecida en estudios de

S,



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.7.

tres semanas de duración con pacientes que cumplían con los criterios del DSM-III-R para el trastorno bipolar y que estaban internados por manía aguda. La seguridad y eficacia en el tratamiento prolongado de la manía, es decir, durante más de tres semanas, no han sido evaluadas sistemáticamente en estudios clínicos controlados. Por lo tanto, los médicos que elijan para su empleo por períodos prolongados deberán evaluar continuamente la utilidad a largo plazo del fármaco para el paciente en particular. Migraña: Está indicado para la profilaxis de las cefaleas migrañosas. No existe evidencia que avale la utilidad del Divalproato de sodio en el tratamiento del episodio agudo de este tipo de cefalea. Debido a que el Ácido Valproico puede ser perjudicial para el feto, deberá ser considerado para su empleo en mujeres con potencial de quedar embarazadas únicamente después de haber discutido en profundidad sobre este riesgo con la paciente y de haberlo evaluado contra los beneficios terapéuticos potenciales de la droga.

Concentración/es: 269.05 mg de DIVALPROATO DE SODIO (Equivalente a 250 mg de Acido VALPROICO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DIVALPROATO DE SODIO 269.05 mg (Equivalente a 250 mg de Acido VALPROICO).

Excipientes: TALCO 2.253 mg, DIOXIDO DE TITANIO 1.689 mg, LACA ROJO PUNZO 4 R 0.002 mg, VAINILLINA 0.948 mg, ALMIDON 1500 47 mg, COLOR

5



1091

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

AMARILLO FD Y C NRO6 LACA 0.017 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA FTALATO 28.451 mg, POVIDONA K 25 39.691 mg, SILICA COLOIDAL ANHIDRA 88.15 mg, CITRATO DE TRIETILO 1.749 mg, OPAGLOS GS-2-0700 0.125 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA

Presentación: envases con 20, 30, 40, 50, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los 2 últimos para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases con 20, 30, 40, 50, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los 2 últimos para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA desde 15°C. hasta 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

5
Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES.

Nombre Comercial: DIVALPREX 500.

Clasificación ATC: N03AG01

Indicación/es autorizada/s: Epilepsia: Está indicado como tratamiento único y combinado en pacientes con crisis parciales complejas que ocurran aisladas o asociadas con otro tipo de crisis. El Divalproato de sodio también está indicado como tratamiento único o combinado en el tratamiento de las crisis de ausencia

M
J



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.

simples y complejas, y como adyuvante en pacientes con crisis múltiples que incluyen crisis de ausencia. La ausencia simple se define como una muy breve obnubilación del sensorio o pérdida del conocimiento acompañada por ciertas descargas epilépticas generalizadas sin otros signos clínicos detectables. Se emplea el término de ausencia compleja cuando también se encuentran presentes otros signos. Manía: Está indicado para el tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar. Un episodio maníaco se caracteriza por un claro período de humor anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable. Los síntomas típicos de manía incluyen logorrea, hiperactividad motora, necesidad reducida de sueño, vuelo de ideas, delirios de grandeza, pobreza de juicio, agresividad y posible hostilidad. La eficacia fue establecida en estudios de tres semanas de duración con pacientes que cumplían con los criterios del DSM-III-R para el trastorno bipolar y que estaban internados por manía aguda. La seguridad y eficacia en el tratamiento prolongado de la manía, es decir, durante más de tres semanas, no han sido evaluadas sistemáticamente en estudios clínicos controlados. Por lo tanto, los médicos que elijan para su empleo por períodos prolongados deberán evaluar continuamente la utilidad a largo plazo del fármaco para el paciente en particular. Migraña: Está indicado para la profilaxis de las cefaleas migrañosas. No existe evidencia que avale la utilidad del Divalproato de sodio en el tratamiento del episodio agudo de este tipo de cefalea. Debido a que el Ácido Valproico puede ser perjudicial para el feto, deberá ser

5.



1091

Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.

considerado para su empleo en mujeres con potencial de quedar embarazadas únicamente después de haber discutido en profundidad sobre este riesgo con la paciente y de haberlo evaluado contra los beneficios terapéuticos potenciales de la droga.

Concentración/es: 538.1 mg de DIVALPROATO DE SODIO (Equivalente a 500 mg de Acido VALPROICO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DIVALPROATO DE SODIO 538.1 mg (Equivalente a 500 mg de Acido VALPROICO).

Excipientes: TALCO 4.507 mg, DIOXIDO DE TITANIO 3.379 mg, LACA ROJO PUNZO 4 R 0.019 mg, VAINILLINA 1.897 mg, ALMIDON 1500 94 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA FTALATO 56.918 mg, POVIDONA K 25 61.382 mg, SILICA COLOIDAL ANHIDRA 176.3 mg, CITRATO DE TRIETILO 3.496 mg, OPAGLOS GS-2-0700 0.25 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA

Presentación: envases con 20, 30, 40, 50, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los 2 últimos para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases con 20, 30, 40, 50, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los 2 últimos para uso hospitalario exclusivo.

5
.



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA desde 15°C. hasta 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN Nº: **1 0 9 1**

M
D

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº

1091

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Orsinger'.

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-000981-10-1

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 1091, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por GADOR S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: DIVALPREX

Nombre/s genérico/s: DIVALPROATO DE SODIO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: DARWIN Nº 429, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES.

Nombre Comercial: DIVALPREX 125.



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

Clasificación ATC: N03AG01

Indicación/es autorizada/s: Epilepsia: Está indicado como tratamiento único y combinado en pacientes con crisis parciales complejas que ocurran aisladas o asociadas con otro tipo de crisis. El Divalproato de sodio también está indicado como tratamiento único o combinado en el tratamiento de las crisis de ausencia simples y complejas, y como adyuvante en pacientes con crisis múltiples que incluyen crisis de ausencia. La ausencia simple se define como una muy breve obnubilación del sensorio o pérdida del conocimiento acompañada por ciertas descargas epilépticas generalizadas sin otros signos clínicos detectables. Se emplea el término de ausencia compleja cuando también se encuentran presentes otros signos. Manía: Está indicado para el tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar. Un episodio maníaco se caracteriza por un claro período de humor anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable. Los síntomas típicos de manía incluyen logorrea, hiperactividad motora, necesidad reducida de sueño, vuelo de ideas, delirios de grandeza, pobreza de juicio, agresividad y posible hostilidad. La eficacia fue establecida en estudios de tres semanas de duración con pacientes que cumplían con los criterios del DSM-III-R para el trastorno bipolar y que estaban internados por manía aguda. La seguridad y eficacia en el tratamiento prolongado de la manía, es decir, durante más de tres semanas, no han sido evaluadas sistemáticamente en estudios clínicos controlados. Por lo tanto, los médicos que elijan para su empleo por

5,

↖



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.

períodos prolongados deberán evaluar continuamente la utilidad a largo plazo del fármaco para el paciente en particular. Migraña: Está indicado para la profilaxis de las cefaleas migrañosas. No existe evidencia que avale la utilidad del Divalproato de sodio en el tratamiento del episodio agudo de este tipo de cefalea. Debido a que el Ácido Valproico puede ser perjudicial para el feto, deberá ser considerado para su empleo en mujeres con potencial de quedar embarazadas únicamente después de haber discutido en profundidad sobre este riesgo con la paciente y de haberlo evaluado contra los beneficios terapéuticos potenciales de la droga.

Concentración/es: 134.05 mg de DIVALPROATO DE SODIO (Equivalente a 125 mg de Acido VALPROICO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DIVALPROATO DE SODIO 134.05 mg (Equivalente a 125 mg de Acido VALPROICO).

Excipientes: TALCO 1.125 mg, DIOXIDO DE TITANIO 0.843 mg, LACA ROJO PUNZO 4 R 0.059 mg, VAINILLINA 0.473 mg, ALMIDON 1500 23.5 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA FTALATO 14.182 mg, POVIDONA K 25 15.345 mg, SILICA COLOIDAL ANHIDRA 44.075 mg, CITRATO DE TRIETILO 0.872 mg, OPAGLOS GS-2-0700 0.065 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL



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

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA

Presentación: envases con 20, 30, 40, 50, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los 2 últimos para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases con 20, 30, 40, 50, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los 2 últimos para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA desde 15°C. hasta 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES.

Nombre Comercial: DIVALPREX 250.

Clasificación ATC: N03AG01

5. Indicación/es autorizada/s: Epilepsia: Está indicado como tratamiento único y combinado en pacientes con crisis parciales complejas que ocurran aisladas o asociadas con otro tipo de crisis. El Divalproato de sodio también está indicado como tratamiento único o combinado en el tratamiento de las crisis de ausencia simples y complejas, y como adyuvante en pacientes con crisis múltiples que incluyen crisis de ausencia. La ausencia simple se define como una muy breve obnubilación del sensorio o pérdida del conocimiento acompañada por ciertas descargas epilépticas generalizadas sin otros signos clínicos detectables. Se emplea el término de ausencia compleja cuando también se encuentran

h



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

presentes otros signos. Manía: Está indicado para el tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar. Un episodio maníaco se caracteriza por un claro período de humor anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable. Los síntomas típicos de manía incluyen logorrea, hiperactividad motora, necesidad reducida de sueño, vuelo de ideas, delirios de grandeza, pobreza de juicio, agresividad y posible hostilidad. La eficacia fue establecida en estudios de tres semanas de duración con pacientes que cumplían con los criterios del DSM-III-R para el trastorno bipolar y que estaban internados por manía aguda. La seguridad y eficacia en el tratamiento prolongado de la manía, es decir, durante más de tres semanas, no han sido evaluadas sistemáticamente en estudios clínicos controlados. Por lo tanto, los médicos que elijan para su empleo por períodos prolongados deberán evaluar continuamente la utilidad a largo plazo del fármaco para el paciente en particular. Migraña: Está indicado para la profilaxis de las cefaleas migrañosas. No existe evidencia que avale la utilidad del Divalproato de sodio en el tratamiento del episodio agudo de este tipo de cefalea. Debido a que el Ácido Valproico puede ser perjudicial para el feto, deberá ser considerado para su empleo en mujeres con potencial de quedar embarazadas únicamente después de haber discutido en profundidad sobre este riesgo con la paciente y de haberlo evaluado contra los beneficios terapéuticos potenciales de la droga.

01,

~



1091

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

Concentración/es: 269.05 mg de DIVALPROATO DE SODIO (Equivalente a 250 mg de Acido VALPROICO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DIVALPROATO DE SODIO 269.05 mg (Equivalente a 250 mg de Acido VALPROICO).

Excipientes: TALCO 2.253 mg, DIOXIDO DE TITANIO 1.689 mg, LACA ROJO PUNZO 4 R 0.002 mg, VAINILLINA 0.948 mg, ALMIDON 1500 47 mg, COLOR AMARILLO FD Y C NRO6 LACA 0.017 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA FTALATO 28.451 mg, POVIDONA K 25 39.691 mg, SILICA COLOIDAL ANHIDRA 88.15 mg, CITRATO DE TRIETILO 1.749 mg, OPAGLOS GS-2-0700 0.125 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA

Presentación: envases con 20, 30, 40, 50, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los 2 últimos para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases con 20, 30, 40, 50, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los 2 últimos para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA desde 15°C. hasta 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.7.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES.

Nombre Comercial: DIVALPREX 500.

Clasificación ATC: N03AG01

Indicación/es autorizada/s: Epilepsia: Está indicado como tratamiento único y combinado en pacientes con crisis parciales complejas que ocurran aisladas o asociadas con otro tipo de crisis. El Divalproato de sodio también está indicado como tratamiento único o combinado en el tratamiento de las crisis de ausencia simples y complejas, y como adyuvante en pacientes con crisis múltiples que incluyen crisis de ausencia. La ausencia simple se define como una muy breve obnubilación del sensorio o pérdida del conocimiento acompañada por ciertas descargas epilépticas generalizadas sin otros signos clínicos detectables. Se emplea el término de ausencia compleja cuando también se encuentran presentes otros signos. Manía: Está indicado para el tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar. Un episodio maníaco se caracteriza por un claro período de humor anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable. Los síntomas típicos de manía incluyen logorrea, hiperactividad motora, necesidad reducida de sueño, vuelo de ideas, delirios de grandeza, pobreza de juicio, agresividad y posible hostilidad. La eficacia fue establecida en estudios de tres semanas de duración con pacientes que cumplían con los criterios del DSM-III-R para el trastorno bipolar y que estaban internados por manía aguda. La seguridad y eficacia en el tratamiento prolongado de la manía, es decir, durante

0

M



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.7.

más de tres semanas, no han sido evaluadas sistemáticamente en estudios clínicos controlados. Por lo tanto, los médicos que elijan para su empleo por períodos prolongados deberán evaluar continuamente la utilidad a largo plazo del fármaco para el paciente en particular. Migraña: Está indicado para la profilaxis de las cefaleas migrañosas. No existe evidencia que avale la utilidad del Divalproato de sodio en el tratamiento del episodio agudo de este tipo de cefalea. Debido a que el Ácido Valproico puede ser perjudicial para el feto, deberá ser considerado para su empleo en mujeres con potencial de quedar embarazadas únicamente después de haber discutido en profundidad sobre este riesgo con la paciente y de haberlo evaluado contra los beneficios terapéuticos potenciales de la droga.

Concentración/es: 538.1 mg de DIVALPROATO DE SODIO (Equivalente a 500 mg de Acido VALPROICO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DIVALPROATO DE SODIO 538.1 mg (Equivalente a 500 mg de Acido VALPROICO).

Excipientes: TALCO 4.507 mg, DIOXIDO DE TITANIO 3.379 mg, LACA ROJO PUNZO 4 R 0.019 mg, VAINILLINA 1.897 mg, ALMIDON 1500 94 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA FTALATO 56.918 mg, POVIDONA K 25 61.382 mg, SILICA COLOIDAL ANHIDRA 176.3 mg, CITRATO DE TRIETILO 3.496 mg, OPAGLOS GS-2-0700 0.25 mg.



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA

Presentación: envases con 20, 30, 40, 50, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los 2 últimos para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases con 20, 30, 40, 50, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los 2 últimos para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA desde 15°C. hasta 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a GADOR S.A. el Certificado N° **56610**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 24 FEB 2012 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

1091


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



1091

Proyecto de rotulo

DIVALPREX® 125

DIVALPROATO DE SODIO 125mg

Comprimidos recubiertos (gastroresistentes)

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto(gastroresistentes) de DIVALPREX® 125 contiene:

Divalproato de sodio (equivalente a 125 mg de ácido valproico)	134,050 mg
Sílica coloidal anhidra	44,075 mg
Almidón 1500	23,500 mg
Povidona K25	15,346 mg
Hidroxipropil metil celulosa ftalato – HP55	14,182 mg
Talco.....	1,125 mg
Dióxido de titanio	0,843 mg
Citrato de trietilo	0,872 mg
Laca rojo punzó N° 4 (Eq 100).....	0,059 mg
Vainillina	0,473 mg
Opaglos GS 2-0700	0,065 mg

POSOLOGIA: Según prescripción médica

Lote N°

Fecha de vencimiento:

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO: en su envase original

A temperatura entre 15° y 30°C

GADOR S. A.

ADELMO F. ABÉNIACAF
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT N° 9657



10911

MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALACANCE LOS NIÑOS

GADOR S.A

Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco - Farmacéutica.

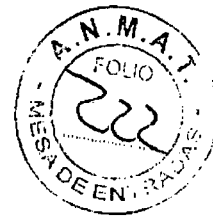
Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAP
APODERADO
D.N.I.: 4.094 086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT N° 2987





1091

Proyecto de rotulo

DIVALPREX® 250

DIVALPROATO DE SODIO 250 mg

Comprimidos recubiertos (gastroresistentes)

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto(gastroresistentes) de DIVALPREX® 250 contiene:

Divalproato de sodio (equivalente a 250 mg de ácido valproico)	269,050 mg
Sílica coloidal anhidra	88,150 mg
Almidón 1500	47,000 mg
Povidona K25	39,691 mg
Hidroxipropil metil celulosa ftalato – HP55	28,451 mg
Talco.....	2,253 mg
Dióxido de titanio	1,689 mg
Citrato de trietilo	1,749 mg
Laca rojo punzó N° 4 (Eq 100).....	0,002 mg
Laca amarilla N° 6 (Eq 100)	0,017 mg
Vainillina	0,948 mg
Opaglos GS 2-0700	0,125 mg

POSOLOGIA: Según prescripción médica

Lote N°

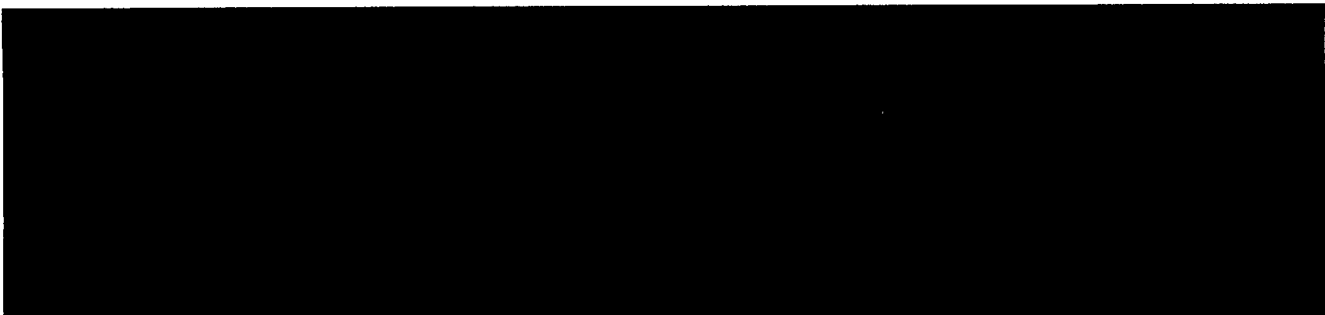
Fecha de vencimiento:

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO: en su envase original

A temperatura entre 15° y 30°C

GADOR S.A.
ADELMO F. ABEL
ARQUEM
D. N. I. N. 1. 1. 1.

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
M. I. N. 1. 1. 1.





1091

MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALACANCE LOS NIÑOS

GADOR S.A

Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco - Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

GADOR S.A
ADP... AB...
D.N. 1...

GADOR S.A
OLGA N. GRECO
DIRECTORA TÉCNICA





1091

Proyecto de rotulo

DIVALPREX® 500

DIVALPROATO DE SODIO 500 mg

Comprimidos recubiertos (gastroresistentes)

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto(gastroresistentes) de DIVALPREX® 500 contiene:

Divalproato de sodio (equivalente a 500 mg de ácido valproico)	538,100 mg
Silica coloidal anhidra	176,300 mg
Almidón 1500	94 000 mg
Povidona K25	61.382 mg
Hidroxipropil metil celulosa ftalato – HP55	56,918 mg
Talco	4,507 mg
Dióxido de titanio	3,379 mg
Citrato de trietilo	3,498 mg
Laca rojo punzó N° 4 (Eq 100)	0,019 mg
Vainillina	1,897 mg
Opaglos GS 2-0700	0,250 mg

POSOLOGIA: Según prescripción médica

Lote N°

Fecha de vencimiento:

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO: en su envase original

A temperatura entre 15° y 30°C

GADOR S.A.
ADELMO ABENACAP
ARGENTINO
D.N.I. 4 094 088

GADOR S.A.
DORA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAY 1992





1091

MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE LOS NIÑOS

GADOR S.A

Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco - Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

GADOR S.A.

A.D.F. MC. F. ABENIACAF
PRODEBAC
D.N.I. 4.094.066

GADOR S.A.
OLGA NCEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 1111



1091

Inciso d)

Proyecto de prospecto interior de envase.

DIVALPREX®

DIVALPROATO DE SODIO

125, 250 y 500 mg

Comprimidos recubiertos (gastroresistentes)

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto(gastroresistentes) de DIVALPREX® 125 contiene:

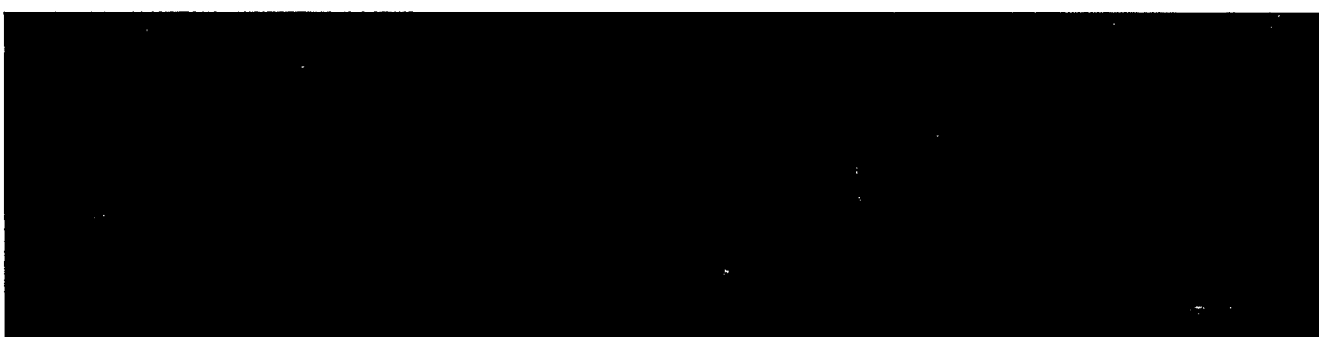
Divalproato de sodio (equivalente a 125 mg de ácido valproico)	134,050 mg
Silica coloidal anhidra	44,075 mg
Almidón 1500	23,500 mg
Povidona K25	15,346 mg
Hidroxipropil metil celulosa ftalato – HP55	14,182 mg
Talco	1,125 mg
Dióxido de titanio	0,843 mg
Citrato de trietilo	0,872 mg
Laca rojo punzó N° 4 (Eq 100)	0,059 mg
Vainillina	0,473 mg
Opaglos GS 2-0700	0,065 mg

Cada comprimido recubierto(gastroresistentes) de DIVALPREX® 250 contiene:

Divalproato de sodio (equivalente a 250 mg de ácido valproico)	269,050 mg
Silica coloidal anhidra	88,150 mg
Almidón 1500	47,000 mg
Povidona K25	39,691 mg
Hidroxipropil metil celulosa ftalato – HP55	28,451 mg

GADOR S. A.
ADELMO F. ABENIACAP
APODERADO
D. N. I. 4.094.086

GADOR S. A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9987





1091

Talco.....	2,253 mg
Dióxido de titanio.....	1,689 mg
Citrato de trietilo.....	1,749 mg
Laca rojo punzó N° 4 (Eq 100).....	0,002 mg
Laca amarilla N° 6 (Eq 100).....	0,017 mg
Vainillina.....	0,948 mg
Opaglos GS 2-0700.....	0,125 mg

Cada comprimido recubierto(gastrorresistentes) de DIVALPREX® 500 contiene:

Divalproato de sodio (equivalente a 500 mg de ácido valproico).....	538,100 mg
Sílica coloidal anhidra.....	176,300 mg
Almidón 1500.....	94,000 mg
Povidona K25.....	61,382 mg
Hidroxipropil metil celulosa ftalato – HP55.....	56,918 mg
Talco.....	4,507 mg
Dióxido de titanio.....	3,379 mg
Citrato de trietilo.....	3,498 mg
Laca rojo punzó N° 4 (Eq 100).....	0,019 mg
Vainillina.....	1,897 mg
Opaglos GS 2-0700.....	0,250 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

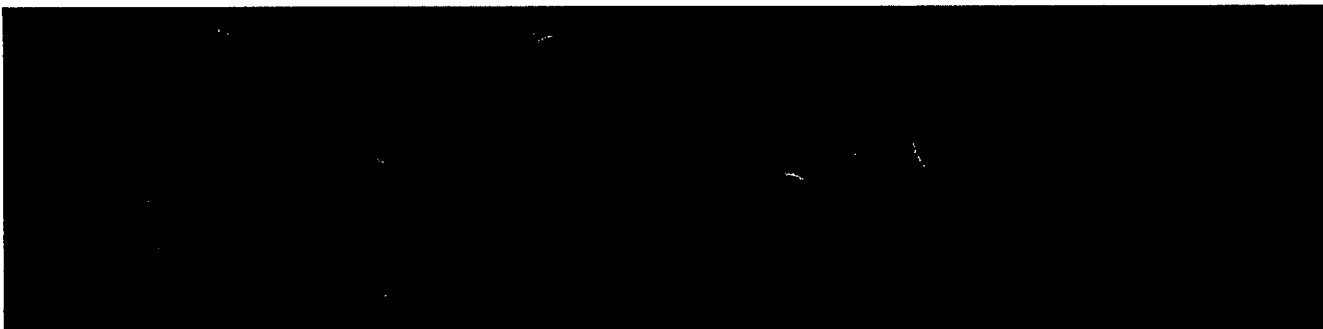
Anticonvulsivante.

INDICACIONES

Epilepsia: DIVALPREX® está indicado como tratamiento único o combinado en pacientes con crisis parciales complejas que se presenten aisladas o asociadas con otro tipo de crisis. DIVALPREX® también está indicado como tratamiento único o combinado en el tratamiento de las crisis de ausencia simples y complejas, y como adyuvante en pacientes con crisis múltiples que incluyen crisis de ausencia.

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.084.08F

GADOR S.A.
OLGA NOENI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957





1091

La ausencia simple se define como una muy breve obnubilación del sensorio o pérdida del conocimiento acompañada por ciertas descargas epilépticas generalizadas sin otros signos clínicos detectables. Se emplea el término de ausencia compleja cuando también se encuentran presentes otros signos.

Manía: DIVALPREX® está indicado para el tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar.

Un episodio maníaco se caracteriza por un claro período de humor anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable. Los síntomas típicos de manía incluyen logorrea, hiperactividad motora, necesidad reducida de sueño, vuelo de ideas, delirios de grandeza, pobreza de juicio, agresividad y posible hostilidad.

La eficacia fue establecida en estudios de tres semanas de duración con pacientes que cumplían con los criterios del DSM-III-R para el trastorno bipolar y que estaban internados por manía aguda.

La seguridad y eficacia de divalproato de sodio en el tratamiento prolongado de la manía, es decir, durante más de tres semanas, no han sido evaluadas sistemáticamente en estudios clínicos controlados. Por lo tanto, los médicos que elijan DIVALPREX® para su empleo por períodos prolongados deberán evaluar continuamente la utilidad a largo plazo del fármaco para cada paciente en particular.

Migraña: DIVALPREX® está indicado para la profilaxis de las cefaleas migrañosas. No existe evidencia que avale la utilidad del divalproato de sodio en el tratamiento del episodio agudo de este tipo de cefalea.

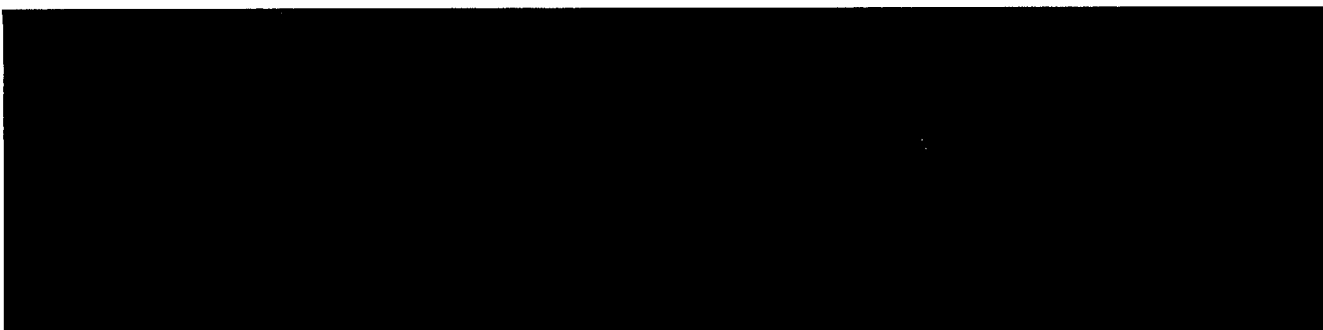
Debido a que el ácido valproico puede ser perjudicial para el feto, deberá ser considerado para su empleo en mujeres con potencial de quedar embarazadas únicamente después de haber discutido en profundidad sobre este riesgo con la paciente y de haberlo evaluado contra los beneficios terapéuticos potenciales de la droga (ver Advertencias, Embarazo; Precauciones, Información para los pacientes).

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9987
3





Farmacodinamia: Divalproato de sodio se disocia a ión valproato en el tracto gastrointestinal. Aún no se ha establecido el mecanismo por el cual valproato ejerce su efecto terapéutico. Se ha sugerido que su actividad antiepiléptica está relacionada a concentraciones cerebrales incrementadas de ácido gama-aminobutírico (GABA).

Farmacocinética

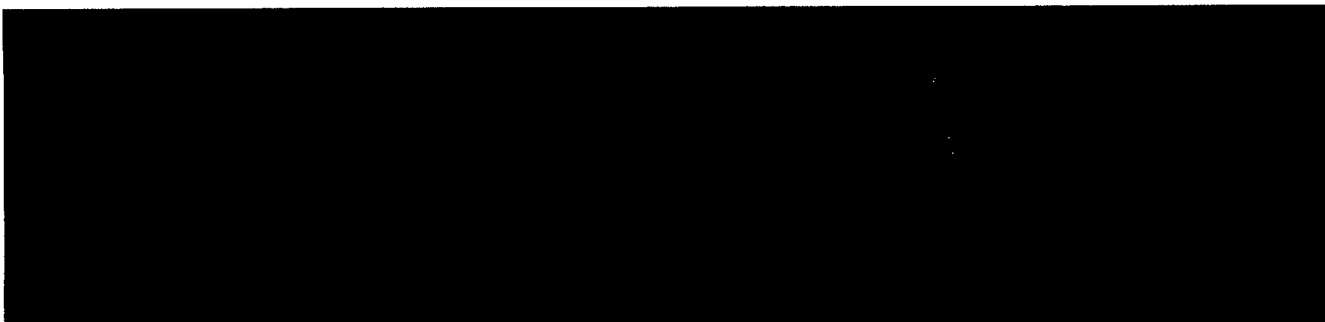
Absorción/Biodisponibilidad: Si bien el índice de absorción desde el tracto gastrointestinal y la fluctuación en las concentraciones plasmáticas de valproato varían según el régimen posológico y formulación administrada, cuando se lo emplea en forma crónica es poco probable que la eficacia de valproato como anticonvulsivante se vea afectada. Sin embargo al iniciar el tratamiento, es posible que existan diferencias importantes en la Tmax y Cmax entre los diferentes fármacos que contienen valproato. La experiencia con regímenes posológicos de 1 a 4 tomas diarias y los estudios en modelos de epilepsia en primates en los que se utilizó un ritmo de infusión constante, indican que la biodisponibilidad sistémica diaria total es el principal determinante del control de las convulsiones, y que las diferencias en las relaciones de las concentraciones plasmáticas máximas a mínimas entre las formulaciones de valproato no son importantes desde el punto de vista clínico. Se desconoce si el índice de absorción afecta o no la eficacia del valproato como antimaníaco o antimigrañoso. La administración conjunta de productos orales conteniendo valproato con las comidas y el reemplazo entre las distintas formulaciones de divalproato de sodio y ácido valproico no deberá provocar problemas clínicos en el manejo de los pacientes epilépticos (ver Posología y Forma de Administración). Sin embargo, cualquier variación en la posología o el agregado o interrupción de medicaciones concomitantes normalmente deberán ser acompañados por un estrecho monitoreo del estado clínico y de las concentraciones plasmáticas de valproato.

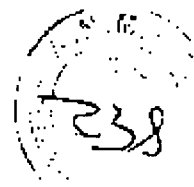
Distribución: Unión a las proteínas: La unión de valproato a las proteínas plasmáticas depende de la concentración, y la fracción libre aumenta desde aproximadamente el 10%

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 2027





a 40 mcg/ml hasta el 18,5% a 130 mcg/ml. La unión de valproato a las proteínas se ve reducida en los ancianos, en pacientes con hepatopatías crónicas o insuficiencia renal y en presencia de otras drogas (por ejemplo, aspirina) Por el contrario, valproato puede desplazar a ciertas drogas que se unen a las proteínas (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, warfarina y tolbutamida) (ver Interacciones Medicamentosas)

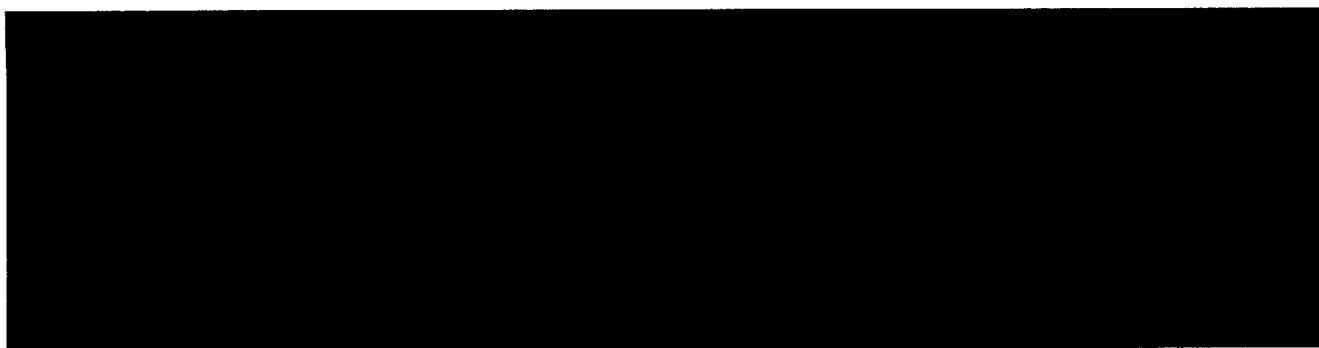
Distribución en el SNC: Las concentraciones de valproato en el líquido cefalorraquídeo se aproximan a las concentraciones libres en el plasma (alrededor del 10% de la concentración total).

Metabolismo: Valproato es metabolizado casi en su totalidad por el hígado. En los pacientes adultos que reciben monoterapia, el 30-50% de una dosis administrada aparece en la orina como conjugado glucurónico. La otra vía metabólica principal es la betaoxidación mitocondrial, lo que generalmente representa más del 40% de la dosis. Normalmente, menos del 15-20% de la dosis es eliminada por otros mecanismos oxidativos. Menos del 3% de una dosis administrada se excreta sin cambios en la orina. La relación entre la dosis y la concentración total de valproato es no lineal, la concentración no aumenta en forma proporcional a la dosis, sino que aumenta en menor grado debido a la saturación de los sitios de unión a las proteínas plasmáticas. La cinética de la droga no unida es lineal.

Eliminación: El clearance plasmático medio y el volumen de distribución de valproato total son de 0,56 l/h/1,73 m² y de 11 litros/1,73 m², respectivamente. El clearance plasmático medio y el volumen de distribución de valproato libre son de 4,6 l/h/1,73 m² y de 92 l/1,73 m². La vida media terminal promedio de valproato como monoterapia tiene un rango entre 9 y 16 horas después de la administración oral de 250 a 1000 mg. Los estimados citados se aplican principalmente a pacientes que no reciben drogas que afectan los sistemas enzimáticos del metabolismo hepático. Por ejemplo, los pacientes que reciben drogas antiepilépticas enzimo-inductoras (carbamazepina, fenitoína y fenobarbital) depurarán al valproato más rápidamente. Debido a estos cambios en el

GADOR S. A.
JULMO F. ABENIACAR
APODERADO
D. N. I. 4.084 DRE

GADOR S. A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N.º 2287





1091

clearance de valproato, se deberá intensificar el monitoreo de las concentraciones antiepilépticas cuando se agregan o retiran fármacos antiepilépticos concomitantes.

Poblaciones Especiales

Neonatos: Dentro de los primeros dos meses de vida, los niños presentan una capacidad marcadamente disminuida para eliminar el valproato en comparación con los niños mayores y los adultos. Esto se debe al menor clearance (quizás por el desarrollo demorado del sistema de la glucuroniltransferasa y otros sistemas enzimáticos comprometidos en la eliminación de valproato) y al mayor volumen de distribución (en parte por la unión disminuida a las proteínas plasmáticas).

Niños: Los pacientes pediátricos (entre 3 meses y 10 años) poseen un 50% más de clearance, expresado por peso (es decir, ml/min/kg), que los adultos. Los niños mayores de 10 años presentan parámetros farmacocinéticos similares a los de los adultos.

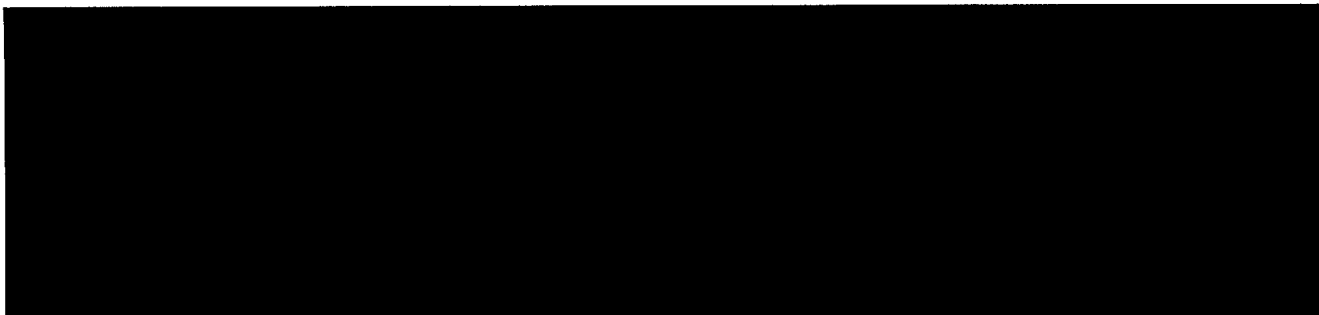
Ancianos: La capacidad de los pacientes añosos (rango etario: 68 a 89 años) para eliminar al valproato ha demostrado ser reducida en comparación con la de los adultos jóvenes (entre 22 y 26 años). El clearance intrínseco está reducido en un 39%; la fracción libre de valproato está aumentada en un 44%. Por consiguiente, se deberá reducir la dosificación inicial en los ancianos (ver Posología y Forma de Administración).

Pacientes con alteraciones de la función hepática: (Ver Contraindicaciones y Advertencias): La enfermedad hepática altera la capacidad para eliminar al valproato. También está asociada con menores concentraciones de albúmina y mayores fracciones libres (aumento de 2 a 2,6 veces) de valproato. Por consiguiente, el monitoreo de las concentraciones totales puede ser engañoso ya que las concentraciones libres pueden ser muy elevadas en pacientes con hepatopatía, mientras que las concentraciones totales pueden parecer normales.

Pacientes con alteraciones de la función renal: Se ha informado de una ligera reducción (27%) en el clearance de valproato libre en pacientes con insuficiencia renal (clearance de creatinina <10 ml/min); sin embargo, la hemodiálisis generalmente reduce las

GADOR S.A.
DELMO F. ABENIACAP
APODERADO
D.N.I. : 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 2927





1091

concentraciones de valproato en alrededor del 20%. Por lo tanto, no será necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. En estos pacientes, la unión a las proteínas se ve considerablemente reducida, por lo que el monitoreo de las concentraciones totales puede llevar a conclusiones erróneas.

Niveles Plasmáticos y Efecto Clínico

La relación entre concentración plasmática y respuesta clínica no está bien documentada. Un factor contribuyente es la unión no lineal y concentración-dependiente del valproato a las proteínas, lo que afecta al clearance de la droga. Por lo tanto, el monitoreo de la concentración sérica total de valproato no constituye un índice confiable de los tipos bioactivos de valproato. Por ejemplo, debido a que la unión del valproato a las proteínas plasmáticas depende de la concentración, la fracción libre aumenta desde aproximadamente 10% a 40 mcg/ml hasta 18,5% a 130 mcg/ml. En los ancianos, en los pacientes hiperlipidémicos y en aquellos con enfermedad hepática y renal, las fracciones libres son más elevadas de lo previsto.

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.

En manía aguda, los pacientes fueron dosificados hasta alcanzar la respuesta clínica con concentraciones plasmáticas mínimas de entre 50 y 125 mg/ml (Ver Posología y Forma de Administración).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

General: Los comprimidos de DIVALPREX® se administran por vía oral y deben ingerirse enteros, sin masticar.

Epilepsia: El divalproato de sodio ha sido indicado como monoterapia y como terapia adyuvante en las convulsiones parciales complejas (CPC) en adultos y pacientes pediátricos mayores de 10 años, y en crisis de ausencia simples y complejas. Como la dosificación de divalproato de sodio es titulada en forma creciente, las concentraciones

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAP
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 995





de fenobarbital, carbamazepina y/o fenitoína pueden verse afectadas (Ver Interacciones Medicamentosas).

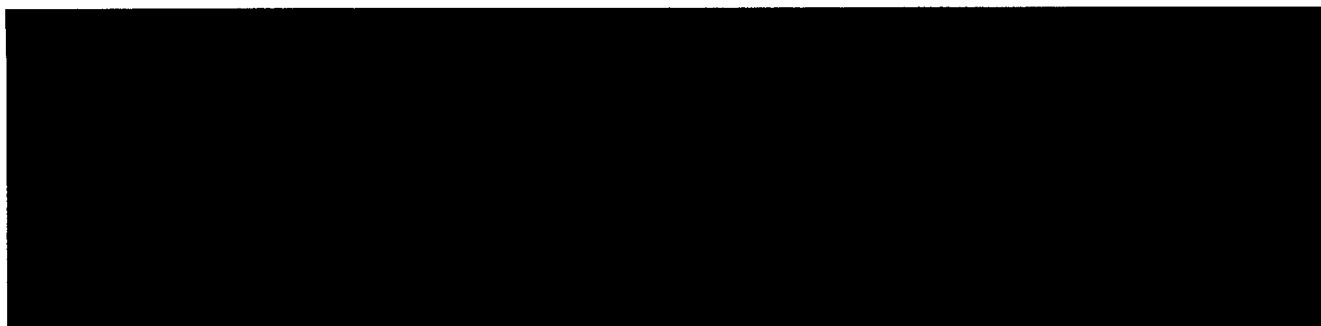
Monoterapia y terapia adjunta: Los pacientes iniciarán el tratamiento en dosis de 10 a 15 mg/kg/día. La dosificación será incrementada de 5 a 10 mg/kg por semana hasta alcanzar la respuesta clínica óptima. Comúnmente esta respuesta es alcanzada a dosis diarias por debajo de 60 mg/kg/día. Si la dosis diaria total excede los 250 mg deberá administrarse en dosis divididas. Si una respuesta clínica satisfactoria no fuese alcanzada, deberán medirse los niveles plasmáticos para determinar si éstos están dentro del rango terapéutico usualmente aceptado (50 a 100 mcg/ml). No se pueden realizar recomendaciones referentes a la seguridad del uso de valproato a dosis por encima de 60 mg/kg/día. La probabilidad de trombocitopenia aumenta significativamente a concentraciones totales mínimas de valproato por encima de 110 mcg/ml en mujeres y 135 mcg/ml en hombres. El beneficio de un mejor control de las crisis con mayores dosis deberá ser evaluado contra la posibilidad de una mayor incidencia de reacciones adversas.

Dado que el valproato puede interactuar con otras drogas antiepilépticas administradas concomitantemente, así como con otras drogas, se recomienda realizar determinaciones periódicas de las concentraciones plasmáticas de las drogas antiepilépticas concomitantes en el comienzo del tratamiento (ver Interacciones Medicamentosas).

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 la respuesta clínica óptima. Habitualmente esta respuesta se alcanza con dosis diarias por debajo de 60 mg/kg/día. Si la respuesta no fuese alcanzada deberán medirse los niveles plasmáticos para determinar si están dentro del rango terapéutico usualmente aceptado (50-100 mcg/ml). No se pueden realizar recomendaciones respecto a la seguridad del uso de valproato a dosis por encima de los 60 mg/kg/día. La dosificación de las drogas antiepilépticas concomitantes, pueden ser reducidas habitualmente en aproximadamente

GADOP S.A.
ADELMO F. ABENIA
APODERADO
D.N.I. 4.094.0

GADOP S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9837





1091

el 25% cada 2 semanas. Esta reducción puede iniciarse junto con el comienzo del tratamiento con divalproato, o postergarse por 1 ó 2 semanas si existiera algún temor a la aparición de convulsiones con esta reducción. La velocidad y duración de la suspensión de las drogas antiepilépticas concomitantes puede ser muy variable, y los pacientes deberán ser monitoreados durante este período debido a la frecuencia aumentada de convulsiones.

Crisis de ausencia simples y complejas: La dosis inicial recomendada es de 15 mg/kg/día aumentando a intervalos de una semana de 5 a 10 mg/kg/día hasta que las crisis sean controladas o los efectos colaterales descarten posteriores aumentos. La dosificación máxima recomendada es 60 mg/kg/día. Si la dosis diaria total excediera los 250 mg se deberá administrar en dosis divididas. No se ha establecido una buena correlación entre dosis diaria, concentración sérica y efecto terapéutico. Sin embargo, las concentraciones séricas terapéuticas de valproato para la mayoría de los pacientes epilépticos oscilará entre 50 y 100 mcg/ml. Algunos pacientes pueden ser controlados con concentraciones séricas menores o mayores que las mencionadas (ver Farmacología Clínica). Debido a que la dosificación de DIVALPREX® se titula en forma creciente, las concentraciones sanguíneas de fenobarbital y/o fenitoína pueden verse afectadas (ver Precauciones). Las medicaciones antiepilépticas no deberán suspenderse en forma abrupta en pacientes que reciben la droga para prevenir crisis mayores debido a la fuerte posibilidad de precipitar un estatus epiléptico con la consiguiente hipoxia y riesgo de muerte (ver Advertencias).

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

GADOP S.A.
ADELMO F. ABENIA
APODERADO
D.N.I.: 4.094

GADOP S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957
9





1091

Manía: La dosis inicial recomendada es de 750 mg diarios en tomas divididas. La dosis deberá incrementarse tan rápidamente como sea posible hasta alcanzar la dosis terapéutica más baja que produzca el efecto clínico deseado o el rango deseado de concentraciones plasmáticas (50 y 125 mcg/ml). Las concentraciones máximas generalmente se alcanzan aproximadamente en 14 días. La dosificación máxima recomendada es de 60 mg/kg/día.

Generalmente, lo deseable es un tratamiento farmacológico que se extienda más allá de haber logrado una respuesta inicial, tanto para el mantenimiento de dicha respuesta, como para la prevención de nuevos episodios, no existen datos obtenidos sistemáticamente que avalen los beneficios de divalproato de sodio con la prolongación del tratamiento. A pesar de que no existen datos que se refieran específicamente al tratamiento prolongado de la manía con divalproato de sodio, la seguridad del tratamiento a largo plazo con divalproato de sodio está avalada por estudios clínicos de más de 3 meses de duración.

Migraña: La dosis inicial recomendada es de 250 mg dos veces al día. Algunos pacientes podrían verse beneficiados con dosis de hasta 1000 mg/día. Los estudios clínicos no presentaron evidencia de que mayores dosis produjeran mayor eficacia.

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 en los ancianos, deberá reducirse la dosis inicial en estos pacientes. La dosificación deberá ir aumentándose más paulatinamente, con monitoreo periódico de la ingesta nutricional e hídrica, deshidratación, somnolencia y otros eventos 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).

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIA
APODERADO
D.N.I. 4.004.000

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957
10





Episodios adversos dosis-dependiente: La incidencia de eventos adversos (particularmente elevación de las enzimas hepáticas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. La probabilidad de trombocitopenia aumenta significativamente con concentraciones totales de valproato ≥ 110 mcg/ml en mujeres ó ≥ 135 mcg/ml en hombres (ver Precauciones). Se deberá evaluar el beneficio del mayor efecto terapéutico con dosis más altas frente a la posibilidad de una mayor incidencia de reacciones adversas.

Irritación gastrointestinal: Los pacientes que sufren de irritación gastrointestinal podrán beneficiarse con la administración de la medicación con las comidas o aumentando la dosis lentamente a partir de un nivel inicial bajo.

CONTRAINDICACIONES

El divalproato de sodio no deberá administrarse a pacientes con enfermedad hepática o disfunción hepática significativa, a pacientes con conocidos trastornos del ciclo de la urea (ver Advertencias) y a pacientes con conocida hipersensibilidad a la droga o a alguno de los componentes de la formulación.

ADVERTENCIAS

Hepatotoxicidad: Se han producido casos fatales de insuficiencia hepática en pacientes que recibían ácido valproico. Por lo regular, se registraron durante los primeros seis meses de tratamiento. La hepatotoxicidad severa o fatal puede ser precedida por síntomas inespecíficos, tales como malestar general, debilidad, letargo, edema facial, anorexia y vómitos. En pacientes epilépticos también se podrá perder el control de las crisis. Los pacientes deberán ser estrechamente vigilados para detectar la aparición de estos síntomas. Deberán realizarse pruebas de la función hepática antes de la terapéutica y a intervalos frecuentes durante la misma, especialmente en los primeros seis meses de tratamiento. Sin embargo, los médicos no deberán confiar solamente en la bioquímica sérica, ya que estas pruebas pueden no ser anormales en todos los casos, sino que también deberán considerar los resultados de cuidadosos exámenes físicos e

GADOR S. A.
 ADELMO F. ABENÍACAS
 APODERADO
 D.N.I. 4.094 08

GADOR S. A.
 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 001
 11



historia clínica. Deberá tenerse precaución cuando se administre DIVALPREX® a pacientes con antecedentes de hepatopatía. Los pacientes que reciben politerapia anticonvulsivante, los niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, aquellos con severos trastornos convulsivos acompañados de retardo mental y aquellos con enfermedad cerebral orgánica pueden constituir un grupo de particular riesgo.

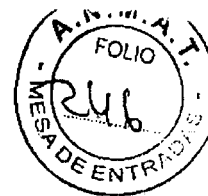
La experiencia indica que los niños menores de dos años presentan un riesgo considerablemente mayor de hepatotoxicidad fatal, especialmente si reúnen las condiciones mencionadas anteriormente. En estos pacientes, DIVALPREX® deberá administrarse con extrema cautela y como agente único. Los beneficios terapéuticos deberán ser evaluados frente a los riesgos. Hasta el momento no se han realizado estudios con valproato de sodio en niños menores de 2 años. La experiencia con valproato ha demostrado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal en pacientes mayores decrece considerablemente con la edad. La droga deberá suspenderse inmediatamente ante la sospecha o evidencia de disfunción hepática significativa. En algunos casos, la disfunción hepática ha progresado a pesar de haberse discontinuado el tratamiento.

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 terapéutica. En base a los casos informados, el índice excede al esperado en la población general y hubo casos en los cuales la pancreatitis recurrió después de reiniciado el tratamiento con valproato. Los pacientes, sus familiares o cuidadores, deberán ser advertidos de 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, se deberá suspender la terapéutica con valproato e iniciar tratamiento alternativo de la afección clínica subyacente, según indicación clínica.

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAF
APODERADO
D.N.I.: 4.094 08F

GADOR S.A.
OLGA NDEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957
12





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 eventos adversos. Se deberá considerar la reducción de la dosis o la suspensión de valproato en pacientes con deficiente ingesta hídrica o alimentaria y en pacientes con excesiva somnolencia (Ver Posología y Forma de administración).

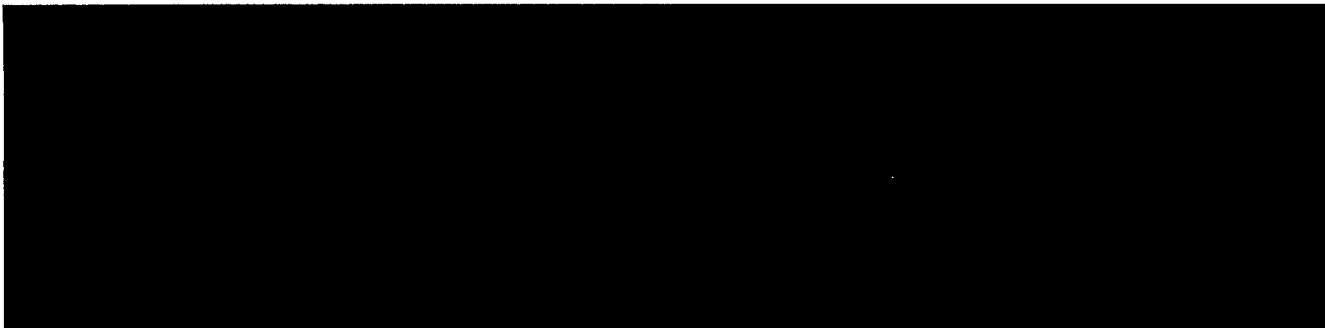
Trombocitopenia: La frecuencia de eventos adversos puede ser dosis-dependiente (particularmente aumento de enzimas hepáticas y trombocitopenia [ver Precauciones]). La probabilidad de trombocitopenia aumenta significativamente a concentraciones totales mínimas de valproato por encima de 110 mcg/ml en mujeres y 135 mcg/ml en hombres. Por lo tanto, se deberá evaluar el beneficio de un mayor efecto terapéutico con dosis más elevadas frente a la posibilidad de una mayor incidencia de efectos adversos.

Trastornos del ciclo de la urea: Se han informado casos de encefalopatía hiperamoniémica, algunas veces fatales, luego de la iniciación del tratamiento con divalproato 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 valproato deberá considerarse la evaluación de trastornos del ciclo de la urea en: (1) Pacientes con una historia inexplicada de encefalopatía 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 y letargia cíclicos, 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

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACA
APODERADO
D.N.I.: 4.094 02

GADOR S.A.
DILGA NOEMI GUECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. Nº 9981
13





1091

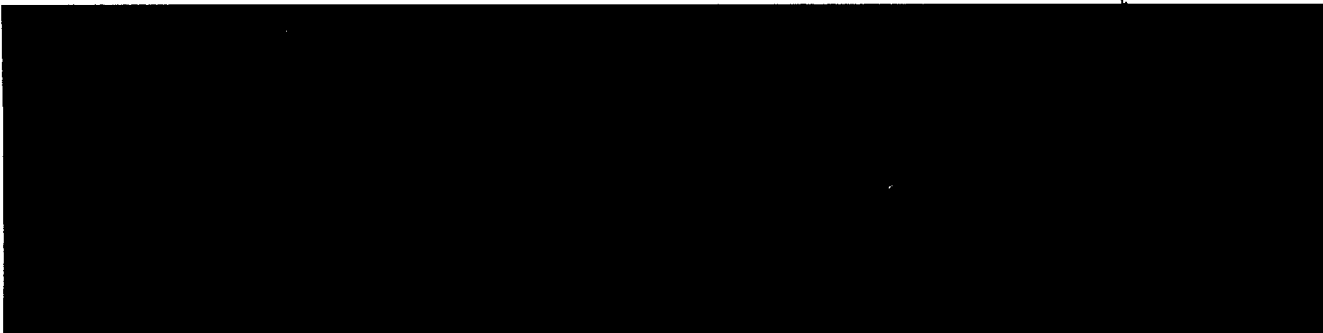
discontinuación de la terapia con valproato) y ser evaluados para descartar trastornos subyacentes del ciclo de la urea (ver Precauciones y Contraindicaciones).

Empleo durante el embarazo: El valproato puede producir efectos teratogénicos. Existen datos que sugieren una incidencia aumentada de malformaciones congénitas asociada con el uso de valproato en mujeres con trastornos convulsivos durante el embarazo, cuando se la comparó con: 1) la incidencia en mujeres con trastornos convulsivos que no utilizaron drogas antiépilépticas a lo largo del embarazo, 2) la incidencia en mujeres con trastornos convulsivos que usaron otras drogas antiépilépticas, y 3) con la incidencia en la población general. Por lo tanto, sólo se considerará el uso de divalproato de sodio en mujeres en edad fértil, después de haberlo tratado en profundidad con la paciente, y de haber considerado los riesgos contra los beneficios potenciales del tratamiento. Existen numerosos artículos en la literatura médica que indican que el empleo de agentes antiépilépticos durante el embarazo produce una mayor incidencia de defectos congénitos. Por lo tanto, las drogas antiépilépticas deberán administrarse a mujeres en edad fértil únicamente si demuestran ser imprescindibles para el control de su enfermedad. Los datos descriptos a continuación, fueron obtenidos casi exclusivamente de mujeres que recibían valproato para tratar epilepsia. La incidencia de defectos del tubo neural en el feto puede aumentar en madres tratadas con valproato durante el primer trimestre del embarazo. El centro de control de enfermedades de EE.UU. (CDC) ha estimado que el riesgo de una mujer expuesta al ácido valproico de dar a luz a un hijo con espina bífida es de aproximadamente 1 a 2%. Se ha informado también de otras anomalías congénitas (por ejemplo, defectos craneofaciales, malformaciones cardiovasculares y anomalías que comprometen varios sistemas orgánicos) compatibles e incompatibles con la vida. No se dispone de datos suficientes como para determinar su incidencia.

Las evidencias sugieren que las mujeres embarazadas que reciben ácido fólico como suplemento podrían disminuir el riesgo de defectos congénitos del tubo neural durante el

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENÍAC
APODERADO
D.N. 11111111

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 2957
14





embarazo, comparado a las mujeres que no lo reciben. Se desconoce si la suplementación con ácido fólico en las mujeres que toman divalproato de sodio durante su embarazo, podría reducir este riesgo. Debería ser recomendado rutinariamente a las pacientes que planean quedar embarazadas, el suplemento con ácido fólico previo y durante el embarazo.

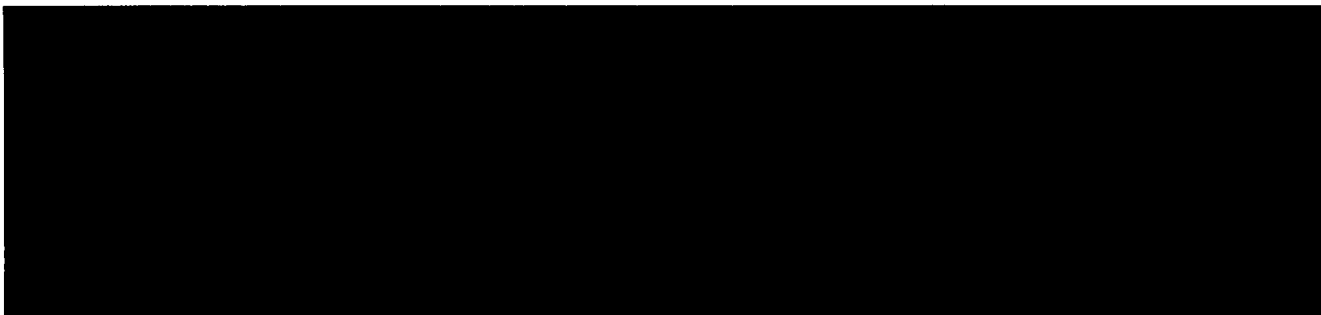
Existen informes de retraso del desarrollo, autismo y trastornos del espectro del autismo, en los hijos de mujeres que recibieron ácido valproico durante el embarazo. Las pacientes que reciben valproato pueden desarrollar anomalías de la coagulación. Una paciente que presentaba niveles bajos de fibrinógeno mientras tomaba anticonvulsivantes múltiples, incluyendo valproato, dio a luz a un bebé con afibrinogenemia que posteriormente falleció de hemorragia. Los parámetros de coagulación deberán ser estrechamente controlados cuando se emplee valproato durante el embarazo. Se ha informado de insuficiencia hepática que provocó la muerte de un recién nacido y de un lactante después de la administración de valproato durante el embarazo. Las medicaciones antiepilépticas no deberán suspenderse en forma abrupta en pacientes que reciben la droga para prevenir crisis mayores debido a la fuerte posibilidad de precipitar el estatus epiléptico con presencia de hipoxia y riesgo de muerte. En los casos en los que la severidad y la frecuencia del trastorno convulsivo fueran tales que el retiro de la medicación no ofreciera ningún riesgo serio para la paciente, se podrá considerar la interrupción del fármaco antes y durante el embarazo. Sin embargo, aún hasta un ataque convulsivo leve puede presentar cierto riesgo para el embrión o feto en desarrollo.

Ideación y comportamiento suicida

Las ideas suicidas pueden ser una manifestación de trastornos psiquiátricos preexistentes y pueden llegar a manifestarse hasta que ocurra una significativa remisión de los síntomas. La iniciación del tratamiento deberá acompañarse por una estrecha vigilancia de los pacientes de alto riesgo. Los pacientes tratados con antiepilépticos

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIA
APODERADO
D.N.I.: 4.094 00

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9987
15





1091

deben ser estrechamente monitoreados ante la aparición o agravamiento de trastornos de ánimo, pensamientos o comportamientos suicidas y/o cambios inusuales en el humor o comportamiento.

Riesgos de trastornos cognitivos en niños expuestos *in útero*

Se observó en estudios epidemiológicos que los niños nacidos de madres bajo tratamiento con divalproato durante el embarazo, tienen un riesgo incrementado de presentar puntajes cognitivos más bajos (CI y otros tests) comparados con niños expuestos a otros tratamientos antiepilépticos.

PRECAUCIONES

Generales: Dado que se han comunicado casos de trombocitopenia (ver Advertencias), inhibición de la segunda fase de la agregación plaquetaria y anormalidades en los parámetros de coagulación (fibrinógeno bajo), se recomienda realizar pruebas de coagulación y recuentos plaquetarios antes de iniciar el tratamiento y a intervalos regulares durante el mismo. En los pacientes tratados con DIVALPREX®, se recomienda controlar el recuento de plaquetas y los parámetros de coagulación antes de ser sometidos a procedimientos quirúrgicos. La presencia de hemorragias, hematomas o trastornos de la hemostasia/coagulación constituye una indicación para reducir la dosis o suspender el tratamiento.

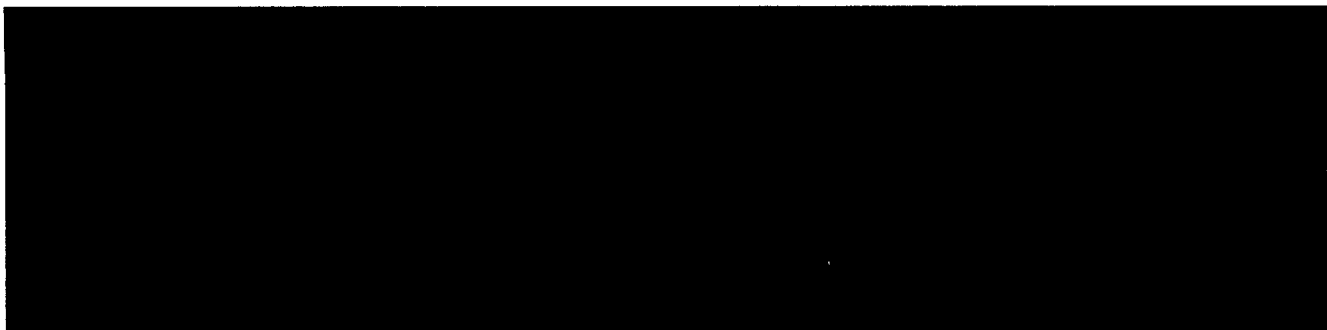
Dado que DIVALPREX® puede interactuar con agentes que actúan como inductores enzimáticos, administrados en forma concomitante, se recomienda la determinación periódica de los niveles plasmáticos del valproato y de dichas drogas concomitantes durante el curso inicial de la terapéutica, según indicación clínica (ver Interacciones Medicamentosas).

El valproato es eliminado parcialmente en la orina como un cetometabolito, lo que puede llevar a una falsa interpretación de cetonuria.

Se ha informado de alteraciones en las pruebas de la función tiroidea asociadas con la administración de valproato. Se desconoce su significado clínico.

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIA
APODERADO
D.N.I.: 4.094

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9887
16





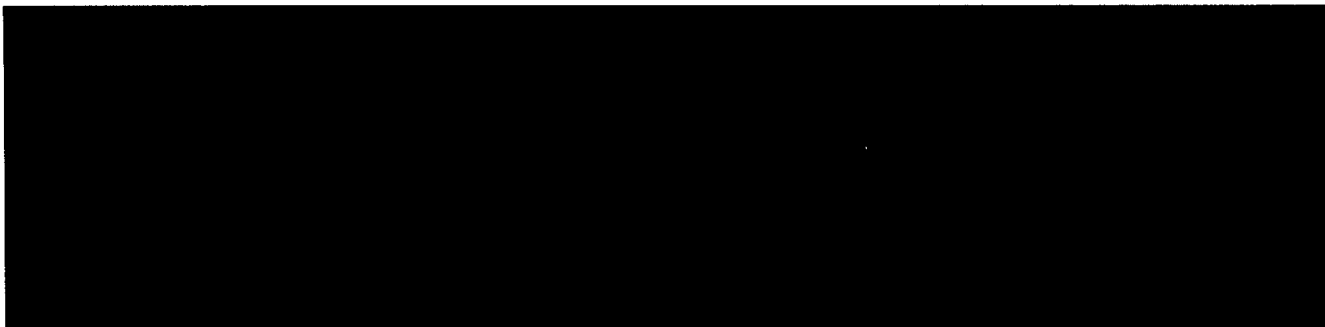
Existen estudios *in vitro* que sugieren que valproato estimula la replicación de los virus HIV y CMV bajo ciertas condiciones experimentales. Se desconocen sus consecuencias clínicas, si las hubiera. Además, estos hallazgos *in vitro* son de dudosa importancia para aquellos pacientes que reciben tratamiento 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.

Reacción de hipersensibilidad multiorgánica: Se han informado reacciones aisladas de hipersensibilidad multiorgánica con una estrecha relación temporal después de la iniciación de la terapéutica con valproato en adultos y niños (promedio de detección: 21 días, rango: 1-40 días). Aunque escasos, muchos de estos casos necesitaron hospitalización. Los signos y síntomas de este trastorno fueron diversos; sin embargo, generalmente, aunque no exclusivamente, los pacientes presentaron fiebre y rash asociadas con compromiso de otros sistemas orgánicos. Otras manifestaciones asociadas pueden incluir linfadenopatía, hepatitis, pruebas anormales de la función hepática, anomalías hematológicas (por ejemplo, eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia), prurito, nefritis, oliguria, síndrome hepatorenal, artralgia y astenia. Debido a que el trastorno es variable en su expresión, pueden presentarse otros signos y síntomas de otros sistemas no mencionados anteriormente. Si se sospechara esta reacción, se deberá discontinuar valproato e iniciar un tratamiento alternativo. Aunque no es muy clara la existencia de una sensibilidad cruzada con otras drogas que pudiera producir este síndrome, la experiencia entre drogas asociadas con hipersensibilidad multiorgánica indicaría esta posibilidad.

Hiperamoniemia: La hiperamoniemia se ha reportado en asociación con la terapia con divalproato y puede presentarse aún con tests de función hepática normales. En pacientes que desarrollen letargia y vómitos inexplicados o cambios en el estado mental, deberá considerarse la encefalopatía hiperamoniémica por lo que deberán medirse los

GADOR S/A
ADELMO F. ABENIACÁN
APODERADO
D.N.I.: 4.094 08

GADOR S/A
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. Nº 9957





1091

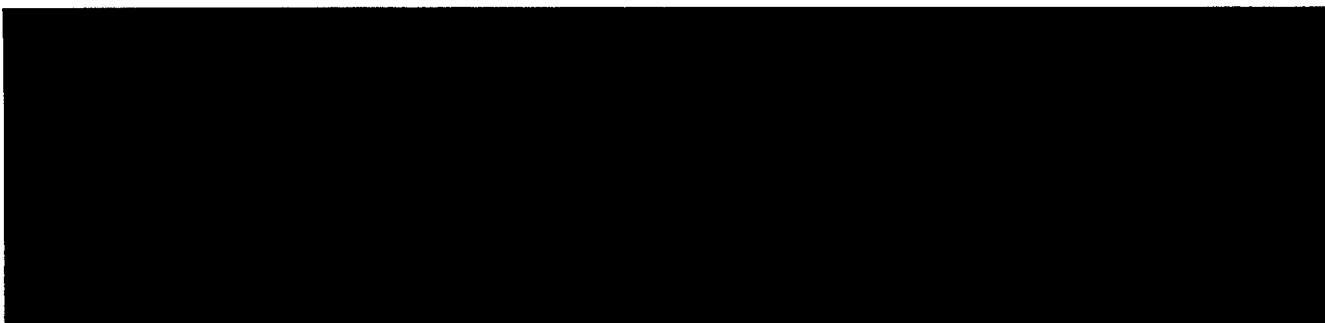
niveles de amonio. Debería considerarse la hiperamoniemia en pacientes que se presenten con hipotermia (ver Precauciones). Si el amonio estuviera aumentado se deberá discontinuar el tratamiento con valproato. Deberán iniciarse intervenciones apropiadas para el tratamiento de la hiperamoniemia y tales pacientes deberán someterse a una investigación para trastornos subyacentes del ciclo de la urea (ver Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones). 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 hiperamoniemia. 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. No se sabe si la monoterapia con topiramato está asociada con hiperamoniemia. 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 ácido valproico puede exacerbar defectos existentes o desenmascarar deficiencias en personas susceptibles (ver Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones)

Hipotermia: En pacientes en tratamiento con valproato, se ha reportado hipotermia (disminución no intencional de la temperatura corporal a $<35\text{ }^{\circ}\text{C}$), en asociación o en ausencia de hiperamoniemia. Este evento adverso puede ocurrir también en pacientes medicados concomitantemente con topiramato y valproato, después de comenzar el

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAF
APODERADO
D.N.I. : 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9937
18





1091

tratamiento con topiramato o de incrementar su dosis diaria (Ver Interacciones Medicamentosas). Se debe suspender el tratamiento con valproato en los pacientes que desarrollan hipotermia, la cual puede manifestarse con letargo, confusión, coma y alteraciones significativas de otros sistemas, tales como el sistema respiratorio y cardiovascular. El manejo clínico debería incluir el dosaje de amonio en sangre.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Efectos de las drogas coadministradas sobre el clearance de valproato

Las drogas que afectan el nivel de expresión de las enzimas hepáticas, particularmente aquellas que elevan los niveles de las glucuronil-transferasas, pueden aumentar el clearance de valproato. Fenitoína, carbamazepina y fenobarbital (o primidona) pueden duplicar el clearance de valproato. Por lo tanto, los pacientes bajo monoterapia generalmente presentarán vidas medias más prolongadas y concentraciones más elevadas que los pacientes bajo politerapia con drogas anticonvulsivantes.

En cambio, los inhibidores de las isoenzimas del citocromo P450 (antidepresivos), ejercen poco efecto sobre el clearance de 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 de valproato, siempre que se agreguen o se suspendan agentes enzimoinductores, se deberá intensificar el monitoreo de las concentraciones de valproato y drogas concomitantes.

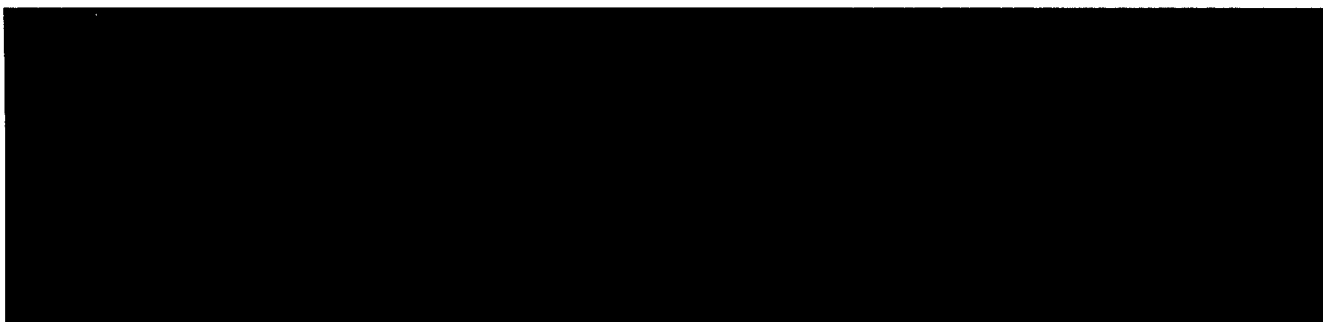
La siguiente lista proporciona información respecto del potencial de influencia de varias medicaciones comúnmente recetadas sobre la farmacocinética de valproato. Esta lista no está completa y no podría estarlo nunca ya que continuamente se está informando de nuevas interacciones.

Drogas con las que se ha observado una interacción potencialmente importante

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

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAF
APODERADO
D.N.I.: 4.094 096

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. Nº 9927





1091

proteínas y una inhibición del metabolismo de valproato. La fracción libre de valproato se cuadruplicó en presencia de la aspirina en comparación con el valproato solo. La vía de la beta-oxidación que comprende el 2-E-ácido valproico, 3-OH-ácido valproico y 3-ceto ácido valproico disminuyó del 25% de los metabolitos totales excretados con valproato solo a 8,3% en presencia de la aspirina. Se deberá observar 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 de valproato a 133 mcg/ml (aumento adicional del 16%). Podrá ser necesario disminuir la dosis del valproato cuando se inicie la administración de felbamato.

Meropenem: Se han informado niveles subterapéuticos de ácido valproico cuando se coadministró meropenem, resultando en pérdida del control de las crisis.

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 de valproato. Podrá ser necesario un ajuste en la dosis de valproato cuando se coadministre con rifampicina.

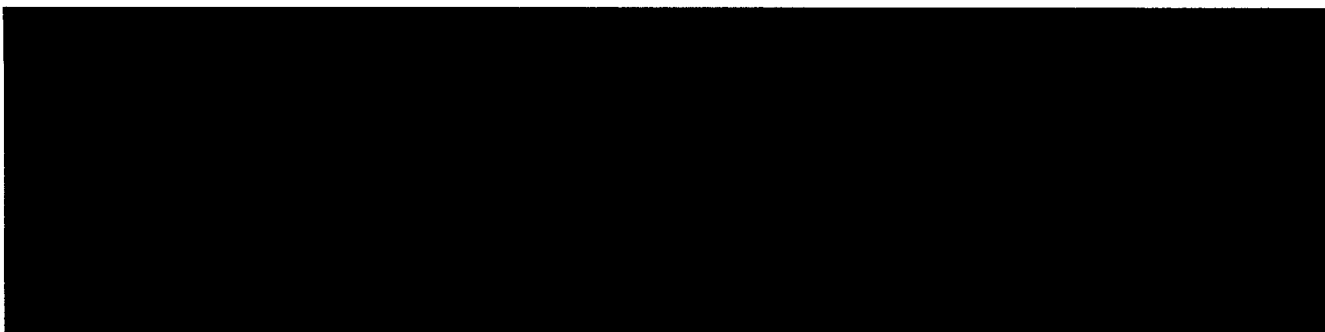
Drogas con las que no se han observado interacciones o con probable interacción clínicamente no importante

Antiácidos: Un estudio que comprendió la coadministración de 500 mg de valproato con antiácidos comúnmente 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 a pacientes esquizofrénicos que ya recibían valproato (200 mg dos veces al día) reveló un aumento del 15% en los niveles plasmáticos mínimos del valproato.

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACA
APODERADO
D.N.I.: 4.094 08

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
1995
20





1091

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 isoenzimas del citocromo P450, epoxihidrasas 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 habitual. Esta lista no estará nunca completa ya que continuamente se está informando de nuevas interacciones.

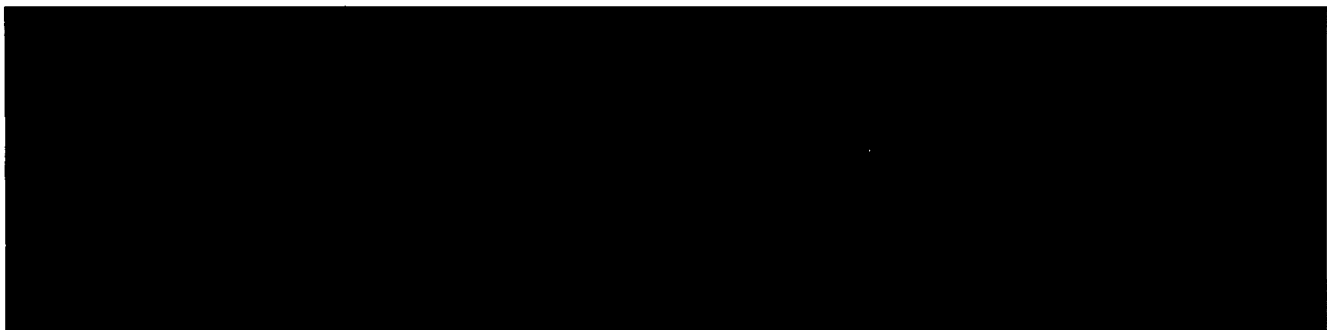
Drogas con las que se ha observado una interacción de valproato potencialmente importante

Amitriptilina / Nortriptilina: 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 un 21% de disminución en el clearance plasmático de amitriptilina y un 34% de disminución 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 / 10,11-Epóxido Carbamazepina: Los niveles séricos de carbamazepina (CBZ) disminuyeron un 17%, mientras que los de 10,11-epóxido carbamazepina (CBZ-E) aumentaron en un 45% con la coadministración de valproato y CBZ a pacientes epilépticos.

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAF
APODERADO
D.N.I.: 4.094.084

GADOR S.A.
OLGA NDEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9867
21





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 de 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.

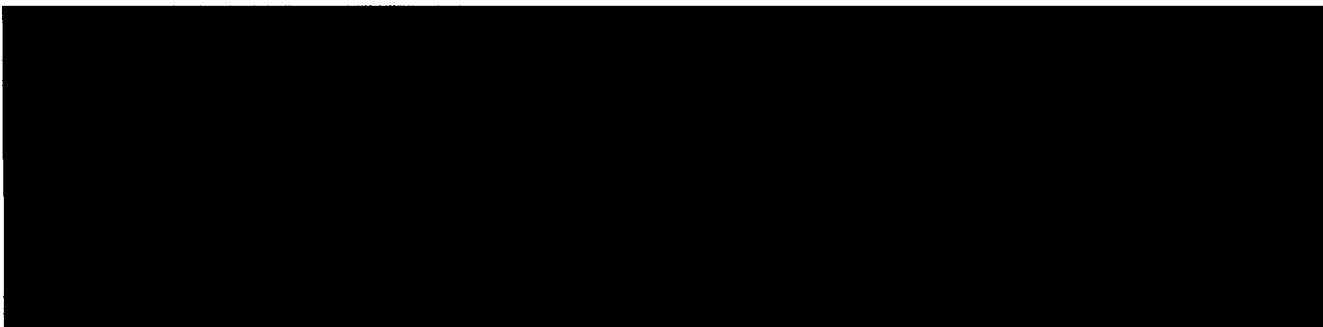
Etosuximida: El valproato inhibe el metabolismo de la etosuximida. La administración de una dosis única de 500 mg de etosuximida con valproato (800 a 1600 mg/día) a voluntarios sanos (n=6) se vio acompañada por un incremento del 25% en la vida media de eliminación de la etosuximida y una disminución 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 controlados 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.

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 severa depresión del SNC, con o sin elevaciones

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIO
APODERADO
D.N.I. 4 22

GADOR S.A.
OLGA NDEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
22





1091

significativas en los niveles séricos del barbitúrico o del valproato. Se recomienda estrecho monitoreo en pacientes que reciban tratamiento concomitante con barbitúricos por posibles signos de toxicidad neurológica. Se deberán obtener las concentraciones barbitúricas séricas, si fuera posible, y luego reducir la dosis del barbitúrico, si fuera necesario.

Primidona: La primidona se metaboliza a un barbitúrico y, por lo tanto, puede interactuar con 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 de 20 a 50%. Se desconoce la relevancia clínica de este desplazamiento.

Topiramato: La administración concomitante de ácido valproico y topiramato se ha asociado con hiperamoniemia con y sin encefalopatía (ver Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones). La administración concomitante de topiramato con ácido valproico ha sido asociada con hipotermia en pacientes que han tolerado cada droga por separado. Deberían examinarse los niveles de amonio en sangre en pacientes que comiencen con hipotermia (ver Precauciones).

Warfarina: En un estudio *in vitro*, valproato aumentó la fracción libre de warfarina hasta un 32,6%. Si bien se desconoce la relevancia terapéutica de este hallazgo, se

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. : 4.094 ORF

GADOR S.A.
OLGA NOEMI BRECO
DIRECTORA TÉCNICA
23



1091

recomienda controlar los parámetros de coagulación cuando se administre DIVALPREX[®] a pacientes que reciben anticoagulante.

Zidovudina: En 6 pacientes HIV-seropositivos, el clearance de 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 zidovudina no se vio alterada.

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

Acetaminofeno: El valproato no afectó ninguno de los parámetros farmacocinéticos del acetaminofeno 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) a hombres sanos (n=16) no afectó la cinética de estado de equilibrio del litio.

Lorazepam: La administración concomitante de valproato (500 mg 2 veces al día) y lorazepam (1 mg dos veces al día) en hombres sanos (n=9) disminuyó el clearance plasmático de lorazepam en un 17%.

Anticonceptivos esteroideos 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.

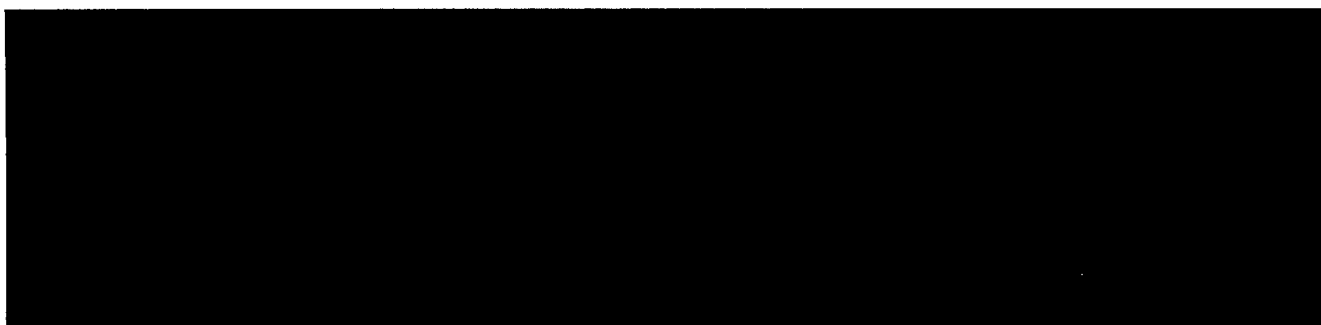
Carcinogénesis, mutagénesis, daño a la fertilidad

Carcinogénesis: Se ha observado un aumento de la incidencia de fibrosarcoma subcutáneo en ratas macho que recibieron altas dosis de ácido valproico. Se desconoce el significado de los hallazgos en animales para los seres humanos.

Mutagénesis: El valproato no demostró ser mutagénico en un ensayo bacteriano *in vitro* (Test de Ames). Se informó de un aumento en la frecuencia de intercambio de cromátides hermanas en niños epilépticos tratados con valproato, pero no se observó dicha

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAF
APODERADO
D.N.I.: 4.094.08

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
1977-1987





1091

asociación en otro estudio en adultos. Existe evidencia de que este aumento podría estar asociado con la epilepsia, pero se desconoce su significado biológico.

Fertilidad: Estudios de toxicidad crónica en ratas adultas y jóvenes, y perros, han demostrado reducción de la espermatogénesis y atrofia testicular a dosis altas. Se desconoce el efecto de valproato sobre el desarrollo testicular, la producción espermática o sobre la fertilidad en seres humanos.

Embarazo

Embarazo Categoría D: Ver Advertencias.

Lactancia

El valproato se excreta en la leche materna. Se han informado concentraciones del 1 al 10% de las concentraciones séricas en la leche materna. Se desconoce su efecto sobre el lactante. Se deberá considerar la discontinuación de la lactancia cuando se administre divalproato sódico a mujeres en este período.

Pacientes Pediátricos: La experiencia ha indicado que los niños de menos de dos años están expuestos a un riesgo considerablemente mayor de hepatotoxicidad fatal, especialmente si reúnen las condiciones mencionadas precedentemente (ver Advertencias). Cuando se utilice en estos pacientes, DIVALPREX® deberá emplearse con precaución y como agente único. Los beneficios terapéuticos deberán ser evaluados frente a los riesgos. La experiencia en epilepsia ha demostrado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal en pacientes de más de dos años decrece considerablemente a medida que aumenta la edad. Los niños pequeños, especialmente aquellos que reciben drogas que actúen como inductores enzimáticos, necesitarán dosis de mantenimiento más elevadas para alcanzar las concentraciones deseadas de ácido valproico libre y total. La variabilidad de la fracción libre limita la utilidad clínica del monitoreo de las concentraciones séricas de ácido valproico total.

La interpretación de las concentraciones de ácido valproico en los niños deberá incluir la consideración de factores que afectan el metabolismo hepático y la unión proteica. La

GADQR S.A.
ADELMO F. ABENIAGA
APODERADO
D.N.I.: 4.094.080

GADQR S.A.
OLGA NOEM GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. 25





seguridad y la eficacia de divalproato de sodio para el tratamiento de la manía aguda han sido estudiadas en individuos menores de 18 años. La seguridad y la eficacia de divalproato de sodio para la profilaxis de la migraña no han sido estudiadas en individuos menores de 16 años.

Pacientes ancianos: No se dispone de suficiente información como para avalar la seguridad y eficacia de divalproato de sodio en la profilaxis de las migrañas en pacientes de más de 65 años. En los pacientes ancianos con demencia se deberá reducir la dosis inicial, y considerar reducciones en la dosificación o suspensión del tratamiento en aquellos pacientes que presenten una excesiva somnolencia (ver Posología y Forma De Administración).

REACCIONES ADVERSAS

Epilepsia

Eventos adversos en terapia adjunta de las crisis parciales complejas: el divalproato de sodio fue generalmente bien tolerado siendo los efectos adversos de leves a moderados en severidad. La intolerancia fue la razón primaria de discontinuación en los pacientes tratados con divalproato de sodio (6%) comparado con un 1% de los pacientes tratados con placebo. Dado que los pacientes también estaban tratados con otras drogas antiepilépticas, no es posible determinar en la mayoría de los casos si los siguientes efectos adversos pueden ser atribuidos al divalproato de sodio solamente o la combinación con otras drogas antiepilépticas.

Los eventos adversos más frecuentemente reportados (incidencia >5%) fueron:

Generales: cefalea, astenia, fiebre.

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

Sistema nervioso: somnolencia, temblor, mareos, diplopía, ambliopía / visión borrosa, ataxia, nistagmus, labilidad emocional, anormalidades del pensamiento, amnesia.

Sistema respiratorio: síndrome gripal, infección, bronquitis, rinitis.

GADOR SA
ADELMO F. ABEN
APODERADO
D.N.I. 4.33

GADOR SA
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9967
26





Otros: alopecia, pérdida de peso.

Eventos adversos en monoterapia con divalproato de sodio en crisis parciales complejas:

Los eventos adversos más frecuentemente reportados (incidencia >5%) fueron:

Generales: astenia.

Sistema digestivo: náuseas, diarrea, vómitos, dolor abdominal, anorexia, dispepsia.

Sistema hemolinfático: trombocitopenia, equimosis.

Sistema metabólico/nutricional: aumento de peso, edema periférico

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

Sistema respiratorio: infección, faringitis, disnea.

Piel y faneras: alopecia.

Sentidos especiales: ambliopía/visión borrosa, tinnitus.

Los siguientes eventos adversos adicionales fueron informados en más del 1% pero en no más del 5% de los pacientes tratados con divalproato de sodio.

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 musculoesquelético: mialgia, sacudidas, artralgia, calambres en las piernas, miastenia.

Sistema nervioso: ansiedad, confusión, marcha anormal, parestesia, hipertonia, incoordinación, sueños anormales, trastorno de la personalidad.

Sistema respiratorio: sinusitis, tos incrementada, neumonía, epistaxis.

Piel y faneras: rash, prurito, piel seca.

Sentidos especiales: perversión del gusto, visión anormal, otitis media, sordera.

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENÍACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.099

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 6997



1091

Sistema urogenital: incontinencia urinaria, vaginitis, dismenorrea, amenorrea, polaquiuria.

Otras poblaciones de pacientes

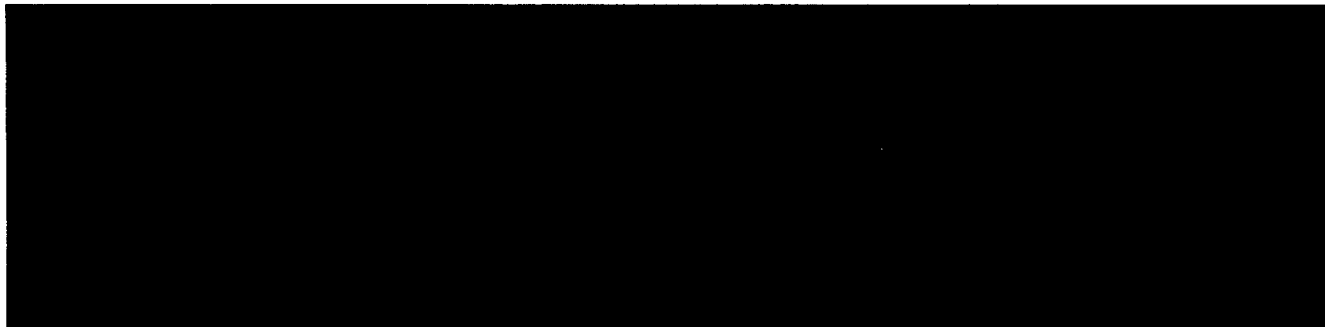
Los efectos adversos que se informaron con todas las presentaciones de valproato en ensayos en epilepsia, informes espontáneos, y otras fuentes, se describen a continuación por sistema corporal.

Sistema gastrointestinal: Los efectos adversos informados más frecuentemente en la iniciación del tratamiento son náuseas, vómitos e indigestión. Dichos efectos son transitorios y raramente requieren discontinuación de la terapéutica. Se ha informado diarrea, calambres abdominales y constipación. También han sido informados anorexia con pérdida de peso y aumento del apetito con aumento de peso.

Sistema nervioso central: Se observaron efectos sedantes en pacientes que recibían valproato solo, aunque con mayor frecuencia en pacientes que recibían terapéutica combinada. La sedación habitualmente desaparece con la reducción de la otra medicación antiepiléptica. Se ha observado temblor (posiblemente relacionado con la dosis), alucinaciones, ataxia, cefalea, nistagmo, diplopía, asterixis, "manchas delante de los ojos", disartria, mareos, confusión, hipoestesia, vértigo, incoordinación y parkinsonismo con el uso de valproato. Se han registrado raros casos de coma en pacientes que recibían valproato solo o en combinación con fenobarbital. En raras ocasiones se manifestó encefalopatía con o sin fiebre o hiperamonemia inmediatamente después de instituir la monoterapia con valproato, sin evidencia de disfunción hepática o de niveles plasmáticos inadecuadamente altos. Aunque se ha informado de recuperación luego de la discontinuación de la droga, se registraron casos fatales en pacientes con encefalopatía hiperamoniémica, particularmente en pacientes con trastornos subyacentes del ciclo de la urea. (ver Advertencias y Precauciones). También se ha informado de pseudoatrofia cerebral reversible y demencia en asociación con la terapéutica con valproato.

GADORS S.A.
ADELMO F. ABENY
APODERADO
D.N.I.

GADORS S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N.º 28





Dermatológicos: Se ha observado un aumento transitorio en la pérdida del cabello, erupción cutánea, fotosensibilidad, prurito generalizado, eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson. Se han reportado casos aislados de necrólisis epidérmica tóxica. Se han informado reacciones cutáneas serias con la coadministración de lamotrigina y valproato (ver Precauciones).

Psiquiátricos: Se han observado casos de trastornos emocionales, depresión, psicosis, agresividad, hiperactividad, hostilidad y deterioro del comportamiento.

Musculoesqueléticos: Debilidad.

Hematológicos: Se han presentado casos de trombocitopenia e inhibición de la fase secundaria de la agregación plaquetaria las que pueden estar reflejadas en alteración en el tiempo de sangría, petequias, hematomas, epistaxis y franca hemorragia (ver Precauciones). Se han observado casos de linfocitosis relativa, macrocitosis, anemia incluyendo la forma macrocítica con o sin deficiencia de folatos, pancitopenia, anemia aplásica, agranulocitosis, hipofibrinogenemia y porfiria intermitente aguda. También se informó leucopenia, eosinofilia y supresión de la médula ósea.

Hepáticos: Es frecuente observar ligeras elevaciones de las transaminasas (por ejemplo, TGO y TGP) y de la LDH, las que parecen ser dosis-dependientes. Ocasionalmente, los resultados de las pruebas de laboratorio incluyen también aumentos en la bilirrubina sérica y alteraciones en otras pruebas de la función hepática. Estos resultados pueden ser reflejo de hepatotoxicidad potencialmente severa (ver Advertencias).

Endócrinos: Se han observado casos de menstruaciones irregulares y amenorrea secundaria, y raros casos de tumefacción mamaria, tumefacción de la glándula parótida y galactorrea en pacientes bajo tratamiento con valproato. Se ha informado de pruebas anormales de la función tiroidea (ver Precauciones). Ha habido informes infrecuentes de enfermedad ovárica poliquística. No se ha establecido una relación causa/efecto.

Pancreáticos: Se han comunicado episodios de pancreatitis aguda, incluyendo casos fatales (ver Advertencias).

GADON S.A.

ADELMO F. ABENIAGA
APODERADO
D.N.I. 4.057.105

GADON S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9587



Metabólicos: Hiperamonemia (ver Precauciones), hiponatremia y secreción inadecuada de hormona antidiurética. Se han registrado casos raros de síndrome de Fanconi, principalmente en niños. Se ha informado concentraciones disminuidas de carnitina aunque su relevancia clínica no se ha establecido. Se ha informado de hiperglicinemia (concentración plasmática elevada de glicina), la que fue asociada con la muerte de un paciente con hiperglicinemia no-cetósica preexistente.

Genitourinarios: Enuresis e infección del tracto urogenital.

Sentidos Especiales: Pérdida de la audición reversible o irreversible; no se ha establecido una relación causa/efecto. También se informó otalgia.

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

Manía

Las reacciones adversas fueron habitualmente de severidad leve o moderada, pero a veces fueron lo suficientemente serias como para interrumpir el tratamiento. Los eventos adversos más frecuentemente reportados (incidencia >5%) fueron:

Sistema digestivo: náuseas, vómitos, dolor abdominal, dispepsia.

Sistema nervioso: somnolencia, mareos.

Otros: astenia, rash.

Además se registraron los siguientes eventos adversos en más del 1%, pero no más del 5% de los pacientes tratados con divalproato de sodio.

Generales: dolor torácico, escalofríos, escalofríos y fiebre, fiebre, dolor y rigidez de cuello.

Sistema cardiovascular: hipertensión, hipotensión, palpitaciones, hipotensión postural, taquicardia y vasodilatación.

Sistema digestivo: anorexia, incontinencia fecal, flatulencia, gastroenteritis, glositis, absceso periodontal.

Sistema hemolinfático: equimosis.

GADORS S.A.
ADELMO F. ABENIACAP
APODERADO
D.N.I.: 4.094 ORF

GADORS S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. Nº 9981





1091

Trastornos metabólicos/nutricionales: edema, edema periférico.

Sistema musculoesquelético: artralgia, artrosis, calambres en las piernas, sacudidas espasmódicas.

Sistema nervioso: sueños anormales, marcha anormal, agitación, ataxia, reacción catatónica, confusión, depresión, diplopía, disartria, alucinaciones, hipertonia, hipoquinesia, insomnio, parestesia, hiperreflexia, discinesia tardía, trastornos del pensamiento, vértigo.

Sistema respiratorio: disnea, rinitis.

Piel y faneras: alopecia, lupus eritematoso discoide, piel seca, furunculosis, erupción maculopapulosa, seborrea.

Sentidos especiales: ambliopía, conjuntivitis, sordera, sequedad ocular, otalgia, dolor ocular, tinnitus.

Sistema genitourinario: dismenorrea, disuria, incontinencia urinaria.

Migraña

Los eventos adversos fueron en su mayoría bien tolerados, en general, leves a moderados. Los eventos adversos como razón principal de la discontinuación del tratamiento (>1% de los pacientes tratados) fueron: alopecia (6%), náuseas o vómitos (5%), aumento de peso (2%), temblor (2%), somnolencia (1%), aumento de TGO y TGP (1%), depresión (1%).

Los eventos adversos más frecuentemente reportados (incidencia >5%) fueron:

Sistema digestivo: náuseas, dispepsia, diarrea, vómitos, dolor abdominal, aumento del apetito.

Sistema nervioso: astenia, somnolencia, mareos, temblor.

Otros: aumento de peso, dolor lumbar, alopecia.

Los siguientes eventos adversos adicionales fueron informados en más del 1% pero en no más del 5% de los pacientes tratados con divalproato de sodio.

Generales: dolor de pecho, escalofríos, edema facial, fiebre, malestar.

GADOR S. A.
ADELMO F. ABENÍACAP
APODERADO
D.N.I.: 4.094 096

GADOR S. A.
OLGA NOEMI GRECO 3
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N.º 967



1091

Sistema cardiovascular: vasodilatación

Sistema digestivo: anorexia, constipación, boca seca, flatulencia, trastorno gastrointestinal (inespecífico), estomatitis.

Sistema hemolinfático: equimosis.

Trastornos metabólicos /nutricionales: edema periférico, aumento de TGO y TGP.

Sistema músculo-esquelético: calambres en las piernas, mialgia.

Sistema nervioso: sueños anormales, amnesia, confusión, depresión, labilidad emocional, insomnio, nerviosismo, parestesia, trastornos del habla, trastornos del pensamiento, vértigo.

Sistema respiratorio: aumento de la tos, disnea, rinitis, sinusitis.

Piel y faneras: prurito, rash.

Sentidos especiales: conjuntivitis, trastornos auditivos, perversión del gusto, tinnitus.

Sistema genitourinario: cistitis, metrorragia, hemorragia vaginal.

SOBREDOSIFICACIÓN

La sobredosis de valproato puede producir somnolencia, bloqueo cardíaco y coma profundo. Se han comunicado casos fatales; sin embargo, hubo pacientes que se recuperaron de niveles de valproato de hasta 2120 mcg/ml. En los casos de sobredosificación, la fracción de droga no unida a la proteína es alta, y la hemodiálisis o la hemodiálisis junto 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. Se deberá aplicar medidas generales de apoyo prestando particular atención al mantenimiento de una adecuada diuresis. La naloxona puede revertir los efectos depresores de la sobredosis de valproato sobre el SNC. Debido a que la naloxona teóricamente también podría revertir los efectos antiepilépticos de valproato, deberá emplearse con precaución en pacientes con epilepsia.

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

GADOP S.A.
ADELMO F. ABENIACAF
APODERADO
D.N.I.: 4.094.096

GADOP S.A.
OLGA NOEM GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 10067



1091

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

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

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIONES

DIVALPREX® se presenta en envases conteniendo 20, 30, 40, 50, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para uso hospitalario.

CONSERVACIÓN

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

"MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

GADOR S.A

Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco - Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Fecha de última revisión:.....

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 1007

