



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 7073

BUENOS AIRES, 30 NOV 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-009773-12-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BALIARDA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada DIPROVAL 125 - DIPROVAL 250 DIPROVAL 500 / DIVALPROATO DE SODIO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES, 134,55 mg - 269,06 mg - 538,1 mg, aprobada por Certificado N° 49.694.

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

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



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N°  
**7073**

Que a fojas 227 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada DIPROVAL 125 - DIPROVAL 250 DIPROVAL 500 / DIVALPROATO DE SODIO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES, 134,55 mg - 269,06 mg - 538,1 mg, aprobada por Certificado N° 49.694 y Disposición N° 3137/01, propiedad de la firma BALIARDA S.A., cuyos textos constan de fojas 181 a 210 y 212 a 226.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3137/01 los prospectos autorizados por las fojas 181 a 195, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° **7073**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 49.694 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-009773-12-4

DISPOSICIÓN N°

nc

**7073**

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



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**7073** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.694 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BALIARDA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: DIPROVAL 125 - DIPROVAL 250  
DIPROVAL 500 / DIVALPROATO DE SODIO, Forma farmacéutica y concentración: GASTRORRESISTENTES, 134,55 mg - 269,06 mg - 538,1 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3137/01.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-011223-99-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Disposición N° 3137/01.-	Prospectos de fs. 181 a 210 y 212 a 226, corresponde desglosar de fs. 181 a 195.-

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



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM  
a la firma BALIARDA S.A., Titular del Certificado de Autorización N°  
49.694 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **30 NOV 2012**, del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-009773-12-4

DISPOSICIÓN N° **7073**

nc

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

①

7073



BALIARDA S.A.

Proyecto de Prospecto  
**DIPROVAL 125 / 250 / 500**  
**DIVALPROATO DE SODIO**  
Comprimidos gastrorresistentes

Industria Argentina

Venta bajo receta

**FORMULA**

Cada comprimido gastrorresistente de DIPROVAL 125 contiene:

Divalproato de sodio 134,55 mg  
(Equivalente a 125 mg de ácido valproico)

Excipientes:

Aerosil 200	30,45 mg
Povidona	35,0 mg
Ac-Di-Sol	20,0 mg
Talco	10,2 mg
Estearato de Magnesio	5,0 mg
Eudragit L30 D55 (Laca al 30 %)	15,0 mg
Trietilcitrato	1,6 mg
Polietilenglicol 6000	0,3 mg
Tween 80	0,3 mg
Dióxido de titanio	2,6 mg
Laca Amarillo Ocaso	50 µg

Cada comprimido gastrorresistente de DIPROVAL 250 contiene:

Divalproato de sodio 269,06 mg  
(Equivalente a 250 mg de ácido valproico)

Aerosil 200	60,94 mg
Povidona	70,0 mg
Ac-Di-Sol	40,0 mg
Talco	15,2 mg
Estearato de Magnesio	10,0 mg
Eudragit L30 D55 (Laca al 30 %)	15,0 mg
Trietilcitrato	1,6 mg
Polietilenglicol 6000	0,3 mg
Tween 80	0,3 mg
Dióxido de titanio	2,6 mg

  
Dra. ESTELA FERREYRA  
APODERADA

  
DANIEL VILLALBA  
CO-DIRECTOR TÉCNICO

2073



BALIARDA S.A.

Laca azul Brillante	50 µg
Cada comprimido gastroresistente de DIPROVAL 500 contiene:	
Divalproato de sodio	538,1 mg
(Equivalente a 500 mg de ácido valproico)	
Aerosil 200	121,9 mg
Povidona	140,0 mg
Ac-Di-Sol	80,0 mg
Talco	25,2 mg
Estearato de Magnesio	20,0 mg
Eudragit L30 D55 (Laca al 30 %)	15,0 mg
Trietilcitrate	1,6 mg
Poliethylenglicol 6000	0,3 mg
Tween 80	0,3 mg
Dióxido de titanio	2,6 mg

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Anticonvulsivante. (Código ATC: N03AG)

#### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

##### ACCION FARMACOLÓGICA

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

##### FARMACOCINÉTICA

Dosis orales equivalentes de divalproato de sodio y ácido valproico liberan cantidades equivalentes de ión valproato. El comprimido de divalproato de sodio con cubierta entérica puede reducir la incidencia del efecto irritativo gastrointestinal del valproato en comparación con las cápsulas de ácido valproico.

Tras la administración de una dosis oral de divalproato de sodio las concentraciones plasmáticas pico se alcanzan aproximadamente a las 3 - 4 horas. La vida media del ión valproato es de 6 - 16 horas. Cuando la droga es administrada con las comidas se observa un leve retraso de la absorción, que no afecta la absorción total. El valproato se distribuye rápidamente en los tejidos. Se une en aproximadamente un 90 % a las

  
Dra. ESTELA FERRERYRA  
ABCDADA

  
DANIEL VILLALBA  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 14.476

proteínas plasmáticas. La unión del valproato a las proteínas se ve reducida en los ancianos, en pacientes con hepatopatías crónicas, pacientes con insuficiencia renal y en presencia de otras drogas (por ej. aspirina). La relación entre la dosis y la concentración total del valproato es no lineal, la concentración no aumenta en forma proporcional a la dosis sino que aumenta en menor grado debido a la saturación de los sitios de unión a las proteínas plasmáticas. La cinética de la droga no unida es lineal.

No se ha establecido una buena correlación entre dosis diaria, concentración sérica y efecto terapéutico. Sin embargo, las concentraciones séricas de valproato para la mayoría de los pacientes epilépticos oscilan entre 50 y 100  $\mu\text{g/ml}$ . Algunos pacientes pueden ser controlados con concentraciones séricas menores o mayores que estas.

El metabolismo del valproato es fundamentalmente hepático. El principal metabolito formado en el hígado es el conjugado glucurónico.

La eliminación del valproato y sus metabolitos ocurre principalmente por vía urinaria, cantidades menores son eliminadas en las heces y el aire espirado. Solo un pequeño porcentaje de la dosis (< 3 %) se elimina por orina como droga sin metabolizar.

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.

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

*Ancianos:* la capacidad de estos pacientes (rango etario: 68 a 89 años) para eliminar al valproato ha demostrado ser menor a la de los adultos jóvenes. El clearance intrínseco está reducido en un 39 %, la fracción libre está aumentada en un 44 %. Por consiguiente, se deberá reducir la dosificación inicial en los ancianos (Véase **POSOLOGÍA y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

*Hepatopatía:* (Véase **CONTRAINDICACIONES - ADVERTENCIAS**) La enfermedad hepática altera la capacidad para eliminar el valproato. En pacientes con cirrosis o hepatitis aguda se han observado disminuciones significativas en el clearance de valproato y aumentos en su vida media. Dado que la enfermedad hepática se asocia también a una disminución en las concentraciones de albúmina y a mayores fracciones libres de valproato (2 a 2,6 veces mayores), 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.

*Insuficiencia renal:* El clearance del valproato libre se encuentra ligeramente reducido en estos pacientes, y la unión a las proteínas se ve considerablemente reducida, por lo que el monitoreo de las concentraciones totales puede llevar a conclusiones erróneas.

## INDICACIONES

  
 Dra. ESTELA HERREYRA

  
 DANIEL VILLALBA  
 CO-DIRECTOR TÉCNICO

7073



BALIARDA S.A.

*Epilepsia:* Tratamiento de las crisis de ausencia (petit mal) simples o complejas. Aunque este agente puede ser usado solo o asociado a otros anticonvulsivantes, la monoterapia con divalproato es preferible siempre que sea posible a causa de las interacciones impredecibles con las enzimas hepáticas.

Terapia adyuvante de crisis múltiples que incluyen crisis de ausencia.

*Manía:* Tratamiento de episodios de manía asociados con desorden bipolar.

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

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

*Migraña:* Profilaxis de la migraña. No hay evidencia de la efectividad de divalproato de sodio en el tratamiento de la migraña aguda.

#### POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

*Epilepsia:* El divalproato de sodio no ha sido estudiado sistemáticamente como monoterapia inicial.

La dosis inicial recomendada es de 10 a 15 mg/kg/día, con incrementos de 5 a 10 mg/kg/día a intervalos de una semana hasta alcanzar el control de las crisis o hasta que la aparición de efectos adversos impida mayores aumentos. La dosis máxima recomendada es de 60 mg/kg/día.

No se ha establecido una buena correlación entre dosis diaria, concentración plasmática y efecto terapéutico; sin embargo, se considera que las concentraciones plasmáticas terapéuticas de valproato para la mayoría de los pacientes con crisis de ausencia se encuentran en el rango de 50 a 100 mcg/ml.

Si la dosis diaria total supera los 250 mg, deberá administrarse en tomas divididas.

*Cambio a monoterapia:* la dosis de drogas antiepilépticas que se administran concomitantemente, puede reducirse aproximadamente un 25% cada 2 semanas, pudiendo realizarse al comienzo del tratamiento o postergarse 1 o 2 semanas más, si se presume la aparición de convulsiones con dicha reducción.

*Interrupción del tratamiento:* Véase **ADVERTENCIAS**.

*Manía:* la dosis inicial recomendada es de 750 mg diarios en varias tomas. La dosis deberá incrementarse tan rápidamente como sea posible hasta alcanzar la dosis terapéutica más baja que produzca el efecto clínico deseado o el rango deseado de concentraciones plasmáticas (en general 50 y 125 µg / ml).

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

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

*Migraña:* la dosis inicial recomendada es de 250 mg dos veces al día. Algunos pacientes pueden obtener una mejoría adicional con dosis de hasta 1000 mg / día. No se ha demostrado mayor beneficio con dosis superiores.

  
Dra. ESTELA FERREYRA  
FARMACIA



  
DANIEL VILLALBA  
CO-DIRECTOR TÉCNICO

7073



BALIARDA S.A.

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

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

Se recomienda evaluar el beneficio de un mayor efecto terapéutico con dosis más altas contra la posibilidad de una mayor incidencia de reacciones adversas.

Los comprimidos de DIPROVAL 125 / 250 / 500 deben ingerirse enteros con un poco de agua, sin partir, ni masticar.

Se recomienda la administración del producto con las comidas o aumentar la dosis lentamente a partir de un nivel inicial bajo.

#### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Pacientes con enfermedad hepática o insuficiencia hepática significativa. Pacientes con trastornos del ciclo de la urea.

#### **ADVERTENCIAS**

*Insuficiencia hepática:* Se han producido casos fatales de insuficiencia hepática en pacientes tratados con ácido valproico y sus derivados. Habitualmente estos 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, letargia, edema facial, anorexia y vómitos. En pacientes epilépticos también se podrá perder el control de las crisis. Antes de iniciar la terapéutica y a intervalos frecuentes durante la misma, deberá realizarse a los pacientes pruebas de la función hepática, especialmente en los primeros seis meses de tratamiento, las que deberán complementarse con los resultados de cuidadosos exámenes físicos e historia clínica. Constituyen un grupo de riesgo de insuficiencia hepática por valproato los pacientes que reciben múltiples anticonvulsivantes, pacientes con antecedentes de hepatopatía o con historia de enfermedad hepática familiar, los niños, especialmente los menores de 2 años y aquellos con trastornos metabólicos congénitos, o con severos trastornos convulsivos acompañados de retardo mental, o con enfermedad cerebral orgánica.

En estos pacientes, DIPROVAL 125 / 250 / 500 deberá emplearse con extrema precaución y como monoterapia, evaluando cuidadosamente los beneficios terapéuticos frente a los riesgos.

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 interrumpido la administración de la droga.

  
Dra. ESTELA FERREYRA  
ROJAS



  
DANIEL VILLALBA  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
R.N. 14.478



BALIARDA S.A.

*Riesgo fetal:* el valproato puede causar malformaciones congénitas mayores, especialmente en el tubo neural (por ejemplo: espina bífida) y otras anomalías estructurales (por ejemplo: defectos craneofaciales, malformaciones cardiovasculares y malformaciones que comprometen varios sistemas orgánicos). La tasa de malformaciones congénitas entre los bebés nacidos de madres tratadas con valproato es aproximadamente 4 veces mayor que la tasa de bebés nacidos de madres con trastornos convulsivos y tratadas con otras drogas antiepilépticas. Por lo tanto, no se recomienda la administración de valproato a mujeres en edad fértil a menos que la droga sea esencial para controlar su enfermedad. Esto es especialmente importante cuando se considera el uso de valproato para una condición no asociada con lesiones permanentes o muerte (por ejemplo: migraña). Se debe recomendar la utilización de un método de anticoncepción efectivo durante el tratamiento con valproato.

*Pancreatitis:* Se han reportado casos de pancreatitis, algunos de extrema severidad, en niños y adultos tratados con valproato. Algunos de estos se han descrito como cuadros hemorrágicos de rápida progresión. Los casos de pancreatitis fueron reportados poco después de iniciado el tratamiento o después de varios años de uso.

Debe advertirse a los pacientes que en caso de aparición de dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia deberán consultar al médico. Ante el diagnóstico de pancreatitis, el producto será discontinuado y se instituirá un tratamiento alternativo de la enfermedad de base.

*Trombocitopenia:* La frecuencia de efectos adversos (particularmente elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia) puede ser dosis-dependiente. La probabilidad de trombocitopenia aumenta significativamente a concentraciones plasmáticas mínimas totales de valproato por encima de 110 mcg/ml en mujeres y 135 mcg/ml en varones. Por lo tanto, los beneficios terapéuticos que pueden acompañar a dosis más altas deberán sopesarse frente a la posibilidad de una mayor incidencia de efectos adversos.

Dado que se han comunicado casos de trombocitopenia, inhibición de la segunda fase de la agregación plaquetaria, y anomalías en las pruebas de coagulación (por ej. fibrinógeno bajo), se recomienda realizar pruebas de coagulación y recuento plaquetario antes de iniciar el tratamiento y a intervalos regulares durante el mismo. En los pacientes tratados con divalproato de sodio que deban ser sometidos a procedimientos quirúrgicos se recomienda controlar previamente el recuento de plaquetas y los parámetros de coagulación. Ante la aparición de hemorragias, hematomas o trastornos de la coagulación y / o hemostasia se deberá reducir la dosis de divalproato de sodio o suspender el tratamiento.

*Trastornos del ciclo de la urea:* Antes de iniciar un tratamiento con valproato se deberá considerar la evaluación de trastornos del ciclo de la urea en: 1) Pacientes con antecedente de encefalopatía o coma sin explicación, encefalopatía asociada con una carga proteica, con el embarazo o el post-parto, retraso mental sin explicación, o antecedentes de niveles plasmáticos elevados de amonio o glutamina; 2) Pacientes con vómitos y letargo cíclico, episodios de irritabilidad extrema, ataxia, BUN bajo o supresión proteica; 3) Pacientes con antecedentes familiares de trastornos del ciclo de la urea o de muertes infantiles sin

  
Dra. ESTELA FERREYRA

  
DANIEL VILLALBA  
COORDINADOR TÉCNICO

7073



BALIARDA S.A.

explicación (particularmente varones); 4) Pacientes con otros signos o síntomas de trastornos del ciclo de la urea.

*Interrupción del tratamiento:* Las medicaciones antiepilépticas no deberán suspenderse en forma abrupta en pacientes en los que están destinadas a prevenir crisis mayores, debido a la fuerte posibilidad de precipitar un estado epiléptico con hipoxia y riesgo de muerte.

**PRECAUCIONES**

*Riesgo de suicidabilidad:* en estudios placebo controlados el empleo de antiepilépticos, entre ellos valproato, se asoció con un incremento en el número de pacientes que experimentaron pensamiento y comportamiento suicida, con respecto a los grupos placebo. El aumento del riesgo de ideación y comportamiento suicida se observó desde la primera semana de tratamiento, y continuó por al menos 24 semanas. El mismo no ha sido sistemáticamente evaluado en estudios clínicos más allá de las 24 semanas de tratamiento. Síntomas tales como ansiedad, agitación, hostilidad, manía e hipomanía pueden ser precursores de ideación suicida emergente. En consecuencia, se deberá advertir a los familiares y a quienes cuidan a los pacientes acerca del potencial incremento del riesgo de ideación suicida, e instruirlos sobre la importancia de reportar inmediatamente al médico ante cualquier cambio inusual en el comportamiento.

*Hiperamoniemia:* Se han comunicado casos de hiperamoniemia con letargia y vómitos, cambios en el estado mental o con hipotermia, y pueden presentarse en ausencia de pruebas anormales de la función hepática; si la elevación ocurre, el divalproato de sodio deberá ser suspendido.

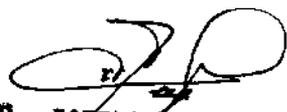
*Hiperamoniemia y encefalopatía asociada con el uso concomitante de topiramato:* la administración conjunta de topiramato y valproato puede asociarse con hiperamoniemia con o sin encefalopatía en pacientes que han tolerado cada una de las drogas por separado. Los síntomas clínicos de la encefalopatía hiperamoniémica incluyen: alteraciones agudas en los niveles de conciencia y/o de la función cognitiva, con letargia y vómitos. La hipotermia también puede ser una manifestación de hiperamoniemia. En la mayoría de los casos, los síntomas desaparecen con la suspensión de uno u otro tratamiento.

Los pacientes con errores congénitos del metabolismo o actividad mitocondrial hepática reducida pueden presentar mayor riesgo de hiperamoniemia con o sin encefalopatía.

Se requiere un estrecho monitoreo de los niveles plasmáticos de amonio si la elevación persiste el divalproato de sodio deberá ser suspendido.

*Hipotermia:* asociada al tratamiento con valproato se ha reportado hipotermia con o sin hiperamoniemia. Esta reacción adversa ocurre también en pacientes que reciben tratamiento concomitante con topiramato y valproato, al comenzar el tratamiento con topiramato o al aumentar la dosis de esta droga. La evaluación clínica debe incluir el análisis de los niveles de amoníaco en sangre.

*Reacción de hipersensibilidad multiorgánica:* se han reportado reacciones de hipersensibilidad multiorgánica en adultos y niños luego del inicio del tratamiento con valproato (tiempo medio de detección: 21 días); llevando, en muchos de estos casos, a la hospitalización del paciente.

  
Dra. ESTELA FERREYRA  
APÓCRADA



  
DANIEL VILCO  
CO-DIRECTOR

2073



BALIARDA S.A.

Los signos y síntomas más típicos fueron: fiebre y erupción asociadas con el compromiso de otros sistemas orgánicos. Otras manifestaciones incluyen: linfadenopatía, hepatitis, pruebas anormales de la función hepática, anomalías hematológicas (eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia) prurito, nefritis, oliguria, síndrome hepatorenal, artralgia y astenia.

Si se sospecha de una reacción de hipersensibilidad multiorgánica, se debe discontinuar el tratamiento con valproato y comenzar una terapia alternativa.

*Efecto sobre cetonuria y la función tiroidea:* el valproato es eliminado parcialmente como un cetometabolito, lo que puede llevar a una falsa interpretación de cetonuria. Se ha observado alteraciones en las pruebas de función tiroidea en pacientes bajo tratamiento con valproato. Se desconoce su significado clínico.

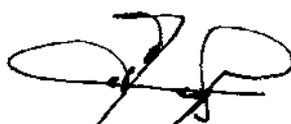
*Efectos sobre la replicación del virus HIV y CMV:* estudios in vitro sugieren la estimulación del valproato en la replicación de los virus HIV y CMV bajo ciertas condiciones experimentales. Por lo tanto, estos datos deberán tenerse en cuenta al interpretar los resultados del control de la carga viral en pacientes con HIV que reciben valproato o durante el seguimiento clínico de los pacientes con CMV.

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

*Empleo pediátrico:* la experiencia ha indicado que los niños menores de dos años están expuestos a un riesgo considerablemente mayor de hepatotoxicidad fatal, especialmente si reúnen las condiciones mencionadas precedentemente (Véase **ADVERTENCIAS**). 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 interpretación de las concentraciones de ácido valproico en los niños deberá tomar en consideración aquellos factores que afectan el metabolismo hepático y la unión proteica.

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

*Empleo geriátrico:* Los pacientes geriátricos pueden presentar aumentadas las concentraciones de valproato libre y disminuido el clearance intrínseco, indicando una reducción en la capacidad metabólica del valproato y un descenso en la albúmina sérica. En consecuencia, estos pacientes deben recibir una dosis menor, y las concentraciones séricas deberán mantenerse en el mínimo del rango terapéutico. No se dispone de



Dra. ESTELA FERREYRA  
APÓD. RADA



DANIEL VILLALBA  
CO-DIRECTOR TÉCNICO

7073



BALIARDA S.A.

información suficiente para avalar la seguridad y eficacia de divalproato de sodio en la profilaxis de las migrañas en pacientes de más de 65 años.

En un estudio multicéntrico, se ha observado somnolencia en pacientes ancianos con demencia tratados con valproato en comparación con placebo. Por lo tanto, se debe considerar una disminución de la dosis o una discontinuación del tratamiento en pacientes con excesiva somnolencia.

*Embarazo:* Debido al riesgo de defectos en el tubo neural fetal y otras malformaciones congénitas mayores que pueden ocurrir muy tempranamente en el embarazo, valproato no debe ser administrado a una mujer embarazada o en edad fértil, a menos que la droga sea esencial para controlar su enfermedad. Se debe asesorar a las mujeres que estén planeando un embarazo, sobre los beneficios y los riesgos relativos del valproato durante el embarazo, y considerar otras alternativas terapéuticas. (Véase **ADVERTENCIAS**).

Las medicaciones antiepilépticas no deberán suspenderse en forma abrupta en pacientes embarazadas en las que están destinadas a prevenir crisis mayores debido a la fuerte posibilidad de precipitar un estado epiléptico con presencia de hipoxia y riesgo de muerte.

Si se empleara valproato durante el embarazo, deberán ser cuidadosamente controlados los parámetros de coagulación.

*Lactancia:* el ácido valproico es excretado en la leche materna. Las concentraciones en la leche materna alcanzan el 1 al 10 % de las concentraciones plasmáticas en la madre. Como regla general, la lactancia debe ser evitada mientras la paciente se encuentre recibiendo divalproato de sodio.

***Interacciones medicamentosas:***

Las drogas que afectan el nivel de expresión de las enzimas hepáticas, particularmente aquellas que elevan los niveles de las glucuroniltransferasa, pueden aumentar el clearance del valproato. Por ej. la fenitoína, la carbamazepina y el fenobarbital (o la primidona) pueden duplicar el clearance del valproato. Por lo tanto, los pacientes bajo monoterapia generalmente presentarán vidas medias más largas y concentraciones más elevadas que los pacientes que reciben politerapia con drogas antiepilépticas.

Por el contrario, los inhibidores de las isoenzimas del citocromo P450, por ej. los antidepresivos ejercen poco efecto sobre el clearance del valproato debido a que la oxidación mediada por los microsomas del citocromo P450 es una vía metabólica secundaria de relativamente poca importancia en comparación con la glucuronización y la beta-oxidación.

Debido a estas variaciones en el clearance del valproato, siempre que se agreguen o se suspenden inductores enzimáticos, se deberá intensificar el monitoreo de las concentraciones del valproato y drogas concomitantes.

*Alcohol / Depresores del SNC:* el divalproato puede potenciar la actividad depresora del alcohol sobre el SNC.

*Inhibidores de la agregación plaquetaria:* el uso concurrente con divalproato de sodio puede incrementar el riesgo de hemorragia por efecto aditivo o múltiple. El potencial de ulceración gastrointestinal o hemorrágico

  
Dra. ESTELA FEIREYRA  
APÓCRADA

  
DANIEL VILLALBA  
COORDINADOR TÉCNICO

7073



BALIARDA S.A.

de la aspirina u otros AINEs puede aumentar el riesgo de sangrado en pacientes que reciben concomitantemente divalproato de sodio. Además, la aspirina puede desplazar al divalproato de sodio de los sitios de unión a proteínas, como así también alterar el metabolismo y la excreción de valproato, resultando en un aumento de los niveles de divalproato libre.

*Carbamazepina / carbamazepina – 10, 11 epóxido:* el uso concurrente puede resultar en una disminución del 17% en los niveles séricos de carbamazepina, mientras que los de carbamazepina – 10, 11 epóxido aumentan un 45 %.

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

*Etosuximida:* el valproato inhibe el metabolismo de etosuximida. La administración de una dosis única de 500 mg de etosuximida con valproato a voluntarios sanos estuvo acompañada por un incremento del 25% en la vida media de eliminación de etosuximida y una disminución del 15% en el clearance total, en comparación con la administración de etosuximida sola. Por lo tanto, el monitoreo de las concentraciones plasmáticas puede ser útil como guía de dosificación.

*Antibióticos Carbapenems:* Se ha reportado una reducción clínicamente significativa en las concentraciones plasmáticas de valproato en pacientes tratados con antibióticos carbapenem (ertapenem, imipenem, meropenem) resultando en una pérdida del control de las crisis. Se recomienda el monitoreo frecuente de las concentraciones plasmáticas luego de iniciado el tratamiento con carbapenem. Se deberá considerar un tratamiento alternativo antibacteriano o anticonvulsivante si las concentraciones de valproato disminuyen significativamente.

*Felbamato:* el uso conjunto puede aumentar en un 35% a 51% las concentraciones medias de valproato. Puede ser necesario disminuir la dosis de valproato cuando se inicie la administración del felbamato.

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

*Litio:* la co-administración de valproato (500 mg dos veces por día) y carbonato de litio (300 mg tres veces por día) a hombres sanos no afectó la cinética de estado del litio.

*Barbitúricos / Fenobarbital / Primidona:* el ácido valproico puede aumentar los niveles séricos de fenobarbital, a través del deterioro del clearance no renal y por inhibición de su metabolismo. Este fenómeno puede resultar en una severa depresión del SNC. La combinación también produce depresión del SNC sin una significativa elevación de los niveles séricos de ambas drogas. Los pacientes que reciben concomitantemente barbitúricos deberían ser monitoreados cuidadosamente para detectar signos de neurotoxicidad. Se recomienda monitorear los niveles séricos de fenobarbital y en caso necesario disminuir

  
Dra. ESTELA FERRÉYRA  
APODERADA



  
DANIEL VILLALBA  
CO-DIRECTOR TÉCNICO

su dosis. La primidona se metaboliza a un barbitúrico, y por lo tanto, puede interactuar con el valproato de forma idéntica o similar al fenobarbital.

*Fenitoína:* el uso concurrente puede resultar en crisis convulsivas o toxicidad por fenitoína debido a que valproato puede interferir con la unión a proteínas de la fenitoína, y la fenitoína puede, a través de la inducción enzimática, disminuir los niveles de valproato, el valproato puede aumentar las concentraciones de fenitoína libre y disminuir el clearance intrínseco de esta droga por inhibición de su metabolismo. El uso concurrente requiere el monitoreo del paciente, y si es necesario un ajuste de dosis.

*Warfarina:* in vitro, el valproato aumentó la fracción libre de la warfarina hasta un 32,6 %. Se desconoce la relevancia terapéutica de este dato, sin embargo, se deberá controlar los parámetros de coagulación cuando se administre divalproato de sodio a pacientes que reciben anticoagulantes.

*Rifampicina:* en pacientes pre-tratados con rifampicina, se observó un incremento del clearance de valproato, luego de la administración de una dosis oral única. Puede requerirse un ajuste de la dosis de valproato cuando ambas drogas se administran en forma conjunta.

*Antiácidos:* la co-administración de 500 mg de divalproato de sodio con antiácidos no reveló ningún efecto sobre la absorción de valproato.

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

*Haloperidol:* la administración conjunta con divalproato de sodio a pacientes esquizofrénicos no registró cambios en los niveles plasmáticos de valproato.

*Cimetidina y Ranitidina:* no afectan el clearance de valproato.

*Diazepam:* el valproato desplaza al diazepam de sus sitios de unión a la albúmina plasmática e inhibe su metabolismo. La co-administración de valproato (1500 mg diarios) aumentó la fracción libre de diazepam (10 mg) en un 90% en voluntarios sanos. El clearance plasmático y el volumen de distribución del diazepam libre se redujeron en un 25 % y 20 % respectivamente, en presencia de valproato. La vida media de eliminación del diazepam no se vio alterada con el agregado de valproato.

*Tolbutamida:* experimentos in vitro revelaron que la administración conjunta de tolbutamida con valproato provoca un aumento del 20 – 50 % en la fracción libre de tolbutamida.

*Zidovudina:* en 6 pacientes HIV-seropositivos, el clearance de la zidovudina (100 mg c/ 8 hs.) disminuyó en un 38 % después de la administración de valproato (250 a 500 mg c/ 8 hs.); la vida media de la zidovudina no se vio alterada.

*Acetaminofeno:* el valproato no afectó ninguno de los parámetros farmacocinéticos del acetaminofeno cuando se lo administró concomitantemente a 3 pacientes epilépticos.

*Amitriptilina/Nortriptilina:* la administración de una dosis oral única de 50 mg de amitriptilina a 15 voluntarios sanos (10 hombres y 5 mujeres) que recibían valproato (500 mg 2 veces al día) produjo una

  
Dra. ESTELA FERRER

  
DANIEL VILLALBA

70713



BALIARDA S.A.

disminución del 21 % en el clearance plasmático de la amitriptilina y del 34 % en el clearance neto de la nortriptilina.

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

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

*Topiramato*: la administración concomitante de valproato con topiramato se asocia con hiperamonemia con o sin encefalopatía (Véase **PRECAUCIONES**), como así también, con hipotermia en pacientes que toleran bien ambas drogas por separado. Se recomienda determinar los niveles de amoníaco en sangre en pacientes que reporten hipotermia.

*Mefloquina*: el uso concurrente con divalproato de sodio puede disminuir los niveles plasmáticos de valproato. Se recomienda un monitoreo de los niveles plasmáticos, pudiendo requerirse un ajuste de dosis durante y después del tratamiento con mefloquina.

#### **REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas más comúnmente reportados son náuseas, vómitos y dispepsia.

Los efectos adversos informados en los estudios con valproato en epilepsia y los recogidos de informes espontáneos y de otras fuentes se detallan a continuación. Debido a que el divalproato de sodio habitualmente se asocia a otros agentes antiepilépticos para el tratamiento de la epilepsia, en la mayoría de los casos es imposible determinar si las siguientes reacciones se deben al divalproato de sodio solo o a la combinación de drogas.

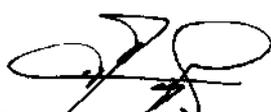
*Gastrointestinales*: los efectos adversos más comúnmente informados al comienzo del tratamiento son náuseas, vómitos y dispepsia (son habitualmente transitorios y raramente requieren la suspensión del tratamiento). Se han comunicado casos de diarrea, cólicos abdominales, constipación, anorexia con ligera pérdida de peso y estimulación del apetito con aumento de peso.

La administración de divalproato de sodio con cubierta entérica puede reducir los efectos colaterales gastrointestinales en algunos pacientes.

*SNC*: sedación (más común en pacientes bajo tratamiento combinado). La sedación habitualmente desaparece con la reducción de los medicamentos epilépticos asociados.

Raramente se han observado temblor, ataxia, cefalea, nistagmus, diplopia, asterixis, manchas delante de los ojos, disartria, mareos e incoordinación.

Se han registrado raros casos de coma en pacientes que recibían valproato solo o en combinación con fenobarbital.



Dra. ESTELA FERREYRA  
APODERADA.



DANIEL VILLALBA  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 14.476

7078



BALIARDA S.A.

Se han informado episodios de encefalopatía, con o sin fiebre o hiperamoniemia sin evidencia de disfunción hepática o niveles plasmáticos inadecuados de valproato. La mayoría de los pacientes se recuperó, con marcada mejoría en la sintomatología, una vez suspendido el tratamiento.

*Dermatológicos:* alopecia transitoria. Raramente se han presentado rash cutáneo, fotosensibilidad, prurito generalizado, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

*Psiquiátricos:* trastornos emocionales, depresión, psicosis, agresividad, hiperactividad, hostilidad y deterioro del comportamiento.

*Musculoesqueléticos:* debilidad.

*Hematológicos:* alteración en el tiempo de sangría, petequias, equimosis, epistaxis, hematomas y hemorragia. Se han observado casos de linfocitosis relativa, macrocitosis, hipofibrinogenemia, leucopenia y eosinofilia, anemia (incluyendo anemia macrocítica con o sin deficiencia de folatos), aplasia medular, pancitopenia, agranulocitosis y porfiria intermitente aguda.

*Hepáticos:* ligeras elevaciones de las transaminasas (por ej. TGO y TGP) y de la LDH, las que parecen ser dosis – dependientes. Ocasionalmente, los resultados de las pruebas del laboratorio incluyen también aumento en la bilirrubina sérica y alteraciones en otras pruebas de la función hepática. Estos resultados pueden ser signos de hepatotoxicidad potencialmente severa (Véase **ADVERTENCIAS**).

*Endocrinológicos:* menstruaciones irregulares, amenorrea secundaria y raros casos de tumefacción mamaria, galactorrea y tumefacción de la glándula parótida. Se han informado anomalías de la función tiroidea (Véase **PRECAUCIONES**).

*Pancreáticos:* se han comunicado episodios de pancreatitis aguda, incluyendo raros casos fatales (Véase **ADVERTENCIAS**).

*Metabólicos:* hiperamoniemia (Véase **PRECAUCIONES**), hiponatremia y alteraciones en la secreción de hormona antidiurética. Se han registrado casos raros de síndrome de Fanconi, principalmente en niños. Se ha informado concentraciones disminuidas de carnitina, aunque se desconoce su relevancia clínica.

*Genitourinarios:* enuresis e infección del tracto urinario.

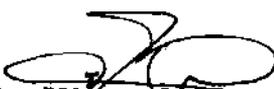
*Sensoriales:* se han comunicado casos de pérdida de la audición.

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

Las reacciones adversas reportadas en estudios clínicos controlados con placebo llevados a cabo con divalproato de sodio en el tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar y en pacientes con migraña fueron habitualmente de severidad leve a moderada.

Con una incidencia mayor al 5% se observaron: vómitos, náuseas, dispepsia, diarrea, dolor abdominal, aumento del apetito, somnolencia, mareos, injuria accidental, astenia, temblor, rash, alopecia, dolor de pecho, dolor de espalda.

Con una incidencia entre el 1% y 5% se observó:

  
Dra. ESTELA FREYRE  
APÓD-RADA



  
DANIEL VILLALBA  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 14.476

7073



BALIARDA S.A.

*Generales:* dolor pectoral, escalofríos, fiebre, edema facial, malestar general, dolor y rigidez de cuello.

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

*Gastrointestinales:* anorexia, constipación, sequedad bucal, flatulencia, trastornos gastrointestinales, estomatitis, glositis, absceso periodontal.

*Hemolinfáticos:* equimosis.

*Metabólicos:* edema, edema periférico, TGO y TGP elevadas.

*Musculoesqueléticos:* artralgia, mialgias, artrosis, calambres en las piernas, espasmos.

*Neurológicos:* trastornos del sueño y de la marcha, amnesia, nerviosismo, ataxia, reacción catatónica, confusión, depresión, diplopía, disartria, alucinaciones, hipertonia, hipoquinesia, insomnio, labilidad emocional, parestesia, hiperreflexia, disquinesia tardía, trastornos del pensamiento, vértigo.

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

*Piel y Faneras:* alopecia, lupus eritematoso discoide, prurito, piel seca, furunculosis, rash maculopapilar, seborrea.

*Sensoriales:* ambliopía, conjuntivitis, sordera, trastornos auditivos y visuales, ojos secos, perversión del gusto, tinnitus.

*Genitourinarios:* dismenorrea, disuria, incontinencia urinaria, cistitis, metrorragia, hemorragia vaginal.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

*Sintomatología:* La sobredosis de valproato puede producir somnolencia, bloqueo cardíaco y coma profundo. Se han comunicado casos fatales; sin embargo, algunos pacientes con niveles plasmáticos de hasta 2120 µg / ml se recuperaron.

*Tratamiento:* Se ha reportado un caso de sobredosis con ácido valproico luego de una ingestión de 36 g en combinación con fenobarbital y fenitoína, el paciente que presentó coma profundo, se recuperó sin inconvenientes. En los casos de sobredosificación, la fracción de droga no unida a proteína es alta, y la hemodiálisis o la hemodiálisis junto con hemoperfusión puede eliminar gran parte de la droga.

Realizar lavado gástrico o provocar emesis según el tiempo transcurrido desde la ingestión del fármaco. Se deberá aplicar medidas generales de apoyo prestando particular atención en prevenir una hipovolemia y al mantenimiento de una adecuada diuresis.

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 del valproato, deberá emplearse con precaución en pacientes con epilepsia.

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

### **PRESENTACIÓN**

  
Dra. ESTELA FERREYRA  
APOURADA



  
DANIEL VILLALBA  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 74.476

7073



BALIARDA S.A.

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

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

Conservación: Almacenar en lugar seco, a temperatura no superior a 30° C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 49.694

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

*Última revisión: ... / ... / ...*

Dra. ESTELA FERREYRA  
ARCOLELLA

DANIEL VILLALBA  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
M.S. 14.476