



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-26922770-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-26922770-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma IVAX ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada LOGICAL S 250 y 500 / DIVALPROATO DE SODIO, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / DIVALPROATO DE SODIO 250 mg y 500 mg; aprobada por Certificado N° 42530.

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

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma IVAX ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada LOGICAL S 250 y 500 / DIVALPROATO DE SODIO, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / DIVALPROATO DE SODIO 250 mg y 500 mg; los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos IF-2023-127791006-APN-DERM#ANMAT e IF-2023-127790976-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-127791046-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2023-127791020-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 42530, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3°. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-26922770-APN-DGA#ANMAT

Js

mbv

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.11.22 07:14:45 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.11.22 07:14:47 -03:00



PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

LOGICAL S 250
Divalproato de sodio
Comprimidos recubiertos
VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ARGENTINA

Contenido: 20 comprimidos recubiertos (*)

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Logical S 250: Divalproato de sodio 269,10 mg (Equivalente a Ac. Valproico 250 mg)

Excipientes:

Almidón glicolato, Aerosil 200, Polivinilpirrolidona, Alcohol etílico, Hidroxipropilmetilcelulosa, Etilcelulosa, Oxido de titanio, Alcohol isopropílico, Cloruro de metileno, Oxido de hierro rojo Trietilcitrato, Talco medicinal, Agua purificada c.s.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Ver prospecto adjunto

MODO DE CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original, a temperatura no mayor de 25°C.

LOTE:

VENCIMIENTO:

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°42.530
IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 - Piso 18 (C1008AAW) Ciudad Autónoma de Bs. As.
Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)
Para mayor información contactarse al 0800-666-3342.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

(*) Contenido: 30, 40, 50, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos de uso hospitalario exclusivo.

[LOGO]

COLOMBO
Rosana
Beatriz

Digitally signed by COLOMBO
Rosana Beatriz
DN: serialNumber=CUIL
27184764712, c=AR,
cn=COLOMBO Rosana Beatriz
Date: 2023.10.06 11:48:29
-03'00'



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-26922770 ROT 250mg

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.26 22:30:04 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.26 22:30:05 -03:00



PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

LOGICAL S 500
Divalproato de sodio
Comprimidos recubiertos
VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ARGENTINA

Contenido: 20 comprimidos recubiertos (*)

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Logical S 500: Divalproato de sodio 538,20 mg (Equivalente a Ac. Valproico 500 mg)

Excipientes:

Núcleo: Almidón glicolato sódico, Polivinilpirrolidona, Dióxido de silicio coloidal, Opadry II 85 F19250 Clear, Opadry Enteric White 94058837, Laca aluminica rojo punzó 4R al 30%, Laca de indigotina al 30% c.s.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Ver prospecto adjunto

MODO DE CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original, a temperatura no mayor de 25°C.

LOTE:

VENCIMIENTO:

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°42.530
IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 - Piso 18 (C1008AAW) Ciudad Autónoma de Bs. As.
Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)
Para mayor información contactarse al 0800-666-3342.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

(*) Contenido: 30, 40, 50, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos de uso hospitalario exclusivo.

[LOGO]

COLOMBO
Rosana
Beatriz

Digitally signed by COLOMBO
Rosana Beatriz
DN: serialNumber=CUIL
27184764712, c=AR,
cn=COLOMBO Rosana Beatriz
Date: 2023.10.06 11:48:57 -03'00'



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-26922770 ROT 500mg

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.26 22:30:23 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.26 22:30:23 -03:00



PROYECTO DE PROSPECTO

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

LOGICAL S **DIVALPROATO DE SODIO** Comprimidos recubiertos

FORMULA

LOGICAL S 250 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Divalproato de Sodio (equivalente a 250 mg ácido valpróico) 269,1 mg

Almidón glicolato	71,400 mg
Aerosil 200	40,000 mg
Polivinilpirrolidona	33,000 mg
Alcohol etílico	0,045 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	23,200 mg
Etilcelulosa	2,200 mg
Oxido de titanio	9,450 mg
Alcohol isopropílico	104 µl
Cloruro de metileno	313 mg
Oxido de hierro rojo	0,500 mg
Trietilcitrate	3,65 mg
Talco medicinal	1 mg
Agua purificada*	250 mg

*Se evaporan durante el proceso.

LOGICAL S 500 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Divalproato de Sodio (equivalente a 500 mg ácido valpróico) 538,2 mg

Almidón glicolato sódico	142.800 mg
Polivinilpirrolidona	66.000 mg
Dióxido de silicio coloidal	80.000 mg
Opadry II 85 F19250 Clear	16.540 mg
Opadry Enteric White 94058837	84.104 mg
Laca aluminica rojo punzó 4R al 30%	0.190 mg
Laca de indigotina al 30%	0.072 mg

ACCION TERAPÉUTICA

FARMACOLOGÍA CLÍNICA: Farmacodinamia: el Divalproato de Sodio se disocia a ion Valproato en el tracto gastrointestinal. Aún no se ha establecido el mecanismo por el cual el Valproato ejerce su acción terapéutica. Se ha sugerido que su actividad antiepiléptica se debe a concentraciones cerebrales aumentadas de ácido gamma-aminobutírico (GABA).

Farmacocinética: Absorción / Biodisponibilidad: debido a la cubierta entérica del comprimido de Divalproato de Sodio, después de la administración oral la absorción se ve demorada en 1 hora. El comprimido de Divalproato de Sodio recubierto puede reducir la incidencia del efecto gastrointestinal irritativo del Valproato. Si bien el índice de absorción del ion Valproato puede variar según la formulación administrada (líquida, sólida o sprinkle), las condiciones de uso (por ej. en ayunas o postprandial) y el método de administración, estas diferencias serán de escasa importancia clínica bajo las condiciones de estado de equilibrio alcanzadas con el uso crónico para el tratamiento de la epilepsia. Sin embargo, al iniciar el tratamiento, es posible que existan diferencias importantes en la T_{max} y C_{max} entre los diferentes fármacos que contienen Valproato. Por ej., en estudios de dosis única, el efecto de la alimentación influyó más sobre el índice de absorción del comprimido (aumento en la T_{max} de 4 a 8 hs) que sobre el de las cápsulas sprinkle (aumento en la T_{max} de 3, 3 a 4, 8 hs).

Mientras que el índice de absorción desde el tracto gastrointestinal y la fluctuación en las concentraciones plasmáticas de Valproato varían según el régimen posológico y la formulación, es poco probable que se vea afectada la eficacia del Valproato como anticonvulsivante cuando se lo emplea en forma crónica. La experiencia con regímenes posológicos de 1 a 4 tomas diarias y los estudios en modelos de epilepsia en pacientes en los que se utilizó un ritmo de infusión constante, indican que la biodisponibilidad sistémica diaria total (grado de absorción) 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 coadministración 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 / Forma de administración). Sin embargo, cualquier variación en la posología o el agregado o interrupción de medicaciones concomitantes, normalmente deberá ser acompañada por un estrecho monitoreo del estado clínico y de las concentraciones plasmáticas de Valproato.

Distribución: la unión del Valproato a las proteínas plasmáticas depende de la concentración, y la fracción libre aumenta desde alrededor del 10 % a 40 ug/ ml el 18, 5 % a 130 ug/ ml.

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). Por el contrario, el Valproato puede desplazar a ciertas drogas que se unen a las proteínas (por ej. fenitoína, carbamazepina y warfarina) (ver "INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS").

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: el 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 β -oxidación en las mitocondrias, 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 intacta en la orina.

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.

Eliminación: la eliminación del Divalproato de Sodio y sus metabolitos se produce principalmente en la orina, con pequeñas cantidades en las heces y en el aire exhalado. Muy poca droga madre sin metabolizar se excreta en la orina.

El clearance plasmático medio y el volumen de distribución del 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 del Valproato libre son de 4,6 l/h / 1,73 m² y de 92 l / 1,73 m². La vida media terminal promedio del Valproato como monoterapia osciló 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 a los sistemas enzimáticos del metabolismo hepático. Por ej., los pacientes que reciben drogas antiepilépticas enzimo-inductoras (carbamazepina, fenitoína y fenobarbital) depurarán al Valproato más rápidamente. Debido a estos cambios en el clearance del 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 del Valproato) y al mayor volumen de distribución (en parte por la unión disminuida a las proteínas plasmáticas). Por ej., en un estudio, la vida media en los niños de menos de 10 días de vida osciló entre 10 y 67 horas en comparación con un rango de 7 a 13 horas en niños mayores de 2 meses.

Niños: los pacientes pediátricos (por ej., 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). 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. (Ver Posología – Forma de Administración).

Sexo: no existen diferencias en el clearance de las fracciones libres, ajustado según el área de superficie corporal, entre hombres y mujeres (4,8 ± 0,17 y 4,7 ± 0,07 l / h por 1,73 m², respectivamente).

Raza: los efectos de la raza sobre la cinética del Valproato no han sido estudiados.

Hepatopatía: (ver “CONTRAINDICACIONES” y “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”). La enfermedad hepática altera la capacidad para eliminar el Valproato. En un estudio, el clearance del Valproato libre disminuyó en un 50 % en 7 pacientes con cirrosis y en un 16 % en 4 pacientes con hepatitis aguda, en comparación con 6 sujetos sanos. En dicho estudio, la vida media del Valproato aumentó de 12 a 18 horas. La enfermedad hepática 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 menores pueden parecer normales.

Nefropatías: 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 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.



PROYECTO DE PROSPECTO

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

LOGICAL S
DIVALPROATO DE SODIO
Comprimidos recubiertos

FORMULA

LOGICAL S 250 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Divalproato de Sodio (equivalente a 250 mg ácido valpróico) 269,1 mg

Almidón glicolato	71,400 mg
Aerosil 200	40,000 mg
Polivinilpirrolidona	33,000 mg
Alcohol etílico	0,045 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	23,200 mg
Etilcelulosa	2,200 mg
Oxido de titanio	9,450 mg
Alcohol isopropílico	104 µl
Cloruro de metileno	313 mg
Oxido de hierro rojo	0,500 mg
Trietilcitrate	3,65 mg
Talco medicinal	1 mg
Agua purificada*	250 mg

*Se evaporan durante el proceso.

LOGICAL S 500 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Divalproato de Sodio (equivalente a 500 mg ácido valpróico) 538,2 mg

Almidón glicolato sódico	142.800 mg
Polivinilpirrolidona	66.000 mg
Dióxido de silicio coloidal	80.000 mg
Opadry II 85 F19250 Clear	16.540 mg
Opadry Enteric White 94058837	84.104 mg
Laca aluminica rojo punzó 4R al 30%	0.190 mg
Laca de indigotina al 30%	0.072 mg

ACCION TERAPÉUTICA

FARMACOLOGÍA CLÍNICA: Farmacodinamia: el Divalproato de Sodio se disocia a ion Valproato en el tracto gastrointestinal. Aún no se ha establecido el mecanismo por el cual el Valproato ejerce su acción terapéutica. Se ha sugerido que su actividad antiepiléptica se debe a concentraciones cerebrales aumentadas de ácido gamma-aminobutírico (GABA).

Farmacocinética: Absorción / Biodisponibilidad: debido a la cubierta entérica del comprimido de Divalproato de Sodio, después de la administración oral la absorción se ve demorada en 1 hora. El comprimido de Divalproato de Sodio recubierto puede reducir la incidencia del efecto gastrointestinal irritativo del Valproato. Si bien el índice de absorción del ion Valproato puede variar según la formulación administrada (líquida, sólida o sprinkle), las condiciones de uso (por ej. en ayunas o postprandial) y el método de administración, estas diferencias serán de escasa importancia clínica bajo las condiciones de estado de equilibrio alcanzadas con el uso crónico para el tratamiento de la epilepsia. Sin embargo, al iniciar el tratamiento, es posible que existan diferencias importantes en la T_{max} y C_{max} entre los diferentes fármacos que contienen Valproato. Por ej., en estudios de dosis única, el efecto de la alimentación influyó más sobre el índice de absorción del comprimido (aumento en la T_{max} de 4 a 8 hs) que sobre el de las cápsulas sprinkle (aumento en la T_{max} de 3, 3 a 4, 8 hs).

Mientras que el índice de absorción desde el tracto gastrointestinal y la fluctuación en las concentraciones plasmáticas de Valproato varían según el régimen posológico y la formulación, es poco probable que se vea afectada la eficacia del Valproato como anticonvulsivante cuando se lo emplea en forma crónica. La experiencia con regímenes posológicos de 1 a 4 tomas diarias y los estudios en modelos de epilepsia en pacientes en los que se utilizó un ritmo de infusión constante, indican que la biodisponibilidad sistémica diaria total (grado de absorción) 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 coadministración 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 / Forma de administración). Sin embargo, cualquier variación en la posología o el agregado o interrupción de medicaciones concomitantes, normalmente deberá ser acompañada por un estrecho monitoreo del estado clínico y de las concentraciones plasmáticas de Valproato.

Distribución: la unión del Valproato a las proteínas plasmáticas depende de la concentración, y la fracción libre aumenta desde alrededor del 10 % a 40 ug/ ml el 18, 5 % a 130 ug/ ml.

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). Por el contrario, el Valproato puede desplazar a ciertas drogas que se unen a las proteínas (por ej. fenitoína, carbamazepina y warfarina) (ver "INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS").

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: el 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 β -oxidación en las mitocondrias, 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 intacta en la orina.

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.

Eliminación: la eliminación del Divalproato de Sodio y sus metabolitos se produce principalmente en la orina, con pequeñas cantidades en las heces y en el aire exhalado. Muy poca droga madre sin metabolizar se excreta en la orina.

El clearance plasmático medio y el volumen de distribución del 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 del Valproato libre son de 4,6 l/h/1,73 m² y de 92 l/1,73 m². La vida media terminal promedio del Valproato como monoterapia osciló 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 a los sistemas enzimáticos del metabolismo hepático. Por ej., los pacientes que reciben drogas antiepilépticas enzimo-inductoras (carbamazepina, fenitoína y fenobarbital) depurarán al Valproato más rápidamente. Debido a estos cambios en el clearance del 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 del Valproato) y al mayor volumen de distribución (en parte por la unión disminuida a las proteínas plasmáticas). Por ej., en un estudio, la vida media en los niños de menos de 10 días de vida osciló entre 10 y 67 horas en comparación con un rango de 7 a 13 horas en niños mayores de 2 meses.

Niños: los pacientes pediátricos (por ej., 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). 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. (Ver Posología – Forma de Administración).

Sexo: no existen diferencias en el clearance de las fracciones libres, ajustado según el área de superficie corporal, entre hombres y mujeres (4,8 ± 0,17 y 4,7 ± 0,07 l/h por 1,73 m², respectivamente).

Raza: los efectos de la raza sobre la cinética del Valproato no han sido estudiados.

Hepatopatía: (ver “CONTRAINDICACIONES” y “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”). La enfermedad hepática altera la capacidad para eliminar el Valproato. En un estudio, el clearance del Valproato libre disminuyó en un 50 % en 7 pacientes con cirrosis y en un 16 % en 4 pacientes con hepatitis aguda, en comparación con 6 sujetos sanos. En dicho estudio, la vida media del Valproato aumentó de 12 a 18 horas. La enfermedad hepática 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 menores pueden parecer normales.

Nefropatías: 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 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.