



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-45521491-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-45521491-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DIVALPREX / DIVALPROATO DE SODIO Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES, DIVALPROATO DE SODIO 125 mg – 250 mg – 500 mg; aprobada por Certificado N° 56.610.

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

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma GADOR S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DIVALPREX / DIVALPROATO DE SODIO Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES, DIVALPROATO DE SODIO 125 mg – 250 mg – 500 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-79343654-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-79343841-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.610, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EX-2019-45521491-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.10.15 20:18:30 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.15 20:18:32 -03:00

ORIGINAL



PROYECTO DE PROSPECTO

DIVALPREX® 125, 250 y 500

DIVALPROATO DE SODIO 125, 250 y 500 mg

Comprimidos gastrorresistentes

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido gastrorresistente de **DIVALPREX®125** contiene:

Divalproato de sodio (equivalente a 125 mg de ácido valproico) 134,05 mg

Excipientes:

Sílica coloidal anhidra 44,075 mg

Almidón 1500 23,5 mg

Povidona K 25 15,345 mg

Hidroxipropilmetilcelulosa ftalato 14,182 mg

Talco..... 1,125 mg

Dióxido de titanio 0,843 mg

Citrato de trietilo 0,872 mg

Laca rojo punzó 4 R 0,059 mg

Vainillina 0,473 mg

Opaglos GS 2-0700* 0,065 mg

*Compuesto por: Metanol/ Etanol, Goma laca, Cera Carnauba y Cera blanca.

Cada comprimido gastrorresistente de **DIVALPREX® 250** contiene:

Divalproato de sodio (equivalente a 250 mg de ácido valproico) 269,05 mg

Excipientes:

Sílica coloidal anhidra 88,15 mg

Almidón 1500 47 mg

Povidona K 25 30,691 mg

Hidroxipropilmetilcelulosa ftalato..... 28,451 mg


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.662.713

IF-2019-45967038-APN-DC-~~SECRETARÍA~~ MAT
Gador S.A.

Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.888



Talco.....	2,253 mg
Dióxido de titanio	1,689 mg
Citrato de trietilo	1,749 mg
Laca rojo punzó 4 R	0,002 mg
Color amarillo FD y C N° 6 laca	0,017 mg
Vainillina	0,948 mg
Opaglos GS 2-0700*	0,125 mg

*Compuesto por: Metanol/ Etanol, Goma laca, Cera Carnauba y Cera blanca.

Cada comprimido gastrorresistente de **DIVALPREX® 500** contiene:

Divalproato de sodio (equivalente a 500 mg de ácido valproico) 538,1 mg

Excipientes:

Sílica coloidal anhidra	176,3 mg
Almidón 1500	94 mg
Povidona K 25	61,382 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa ftalato.....	56,918 mg
Talco.....	4,507 mg
Dióxido de titanio	3,379 mg
Citrato de trietilo	3,498 mg
Laca rojo punzó 4 R	0,019 mg
Vainillina	1,897 mg
Opaglos GS 2-0700*	0,25 mg


*Compuesto por: Metanol/ Etanol, Goma laca, Cera Carnauba y Cera blanca.

ACCIÓN TERAPÉUTICA


Anticonvulsivante. Código ATC: N03AG01

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


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.650.713

IF-2019-45967038-APN-DG-2019-MAT


Nestor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.659



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.

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.

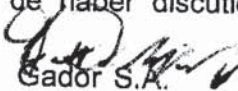
Un episodio maníaco se caracteriza por un claro período de humor anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable. Los síntomas típicos de manía incluyen logorrea, hiperactividad motora, necesidad reducida de sueño, vuelo de ideas, delirios de grandeza, pobreza de juicio, agresividad y posible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

La eficacia fue establecida en estudios de tres semanas de duración con pacientes que cumplieran 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


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.663.713

IF-2019-45967038-APN-DG  MAT

Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. Nº 11.859




evaluado contra los beneficios terapéuticos potenciales de la droga (ver Advertencias, Embarazo; Precauciones, Información para los pacientes).


FARMACOLOGÍA CLÍNICA

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


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

IF-2019-45967038-APN-DGA#ANMAT

Gador S.A.
Néstor Mano
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.888

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% 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 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


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

IF-2019-45967038-AR-DC-
Néstor Maza
Co-Director Técnico
Mat. Nº 11.889 6



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 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


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 10.653.713

IF-2019-45967038-APN DGA#ANMAT


Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889




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

Epilepsia

Crisis parciales complejas: 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 de fenobarbital, carbamazepina, clonazepam, diazepam, etosuximida, lamotrigina, tolbutamida 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 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. En terapia adjunta, si la dosis diaria total excede los 250 mg deberá administrarse en dosis divididas. 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).


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


IF-2019-45967038-APN-DGA#ANMAT


Nestor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889

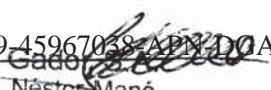


Cambio a monoterapia: Los pacientes deberán iniciar el tratamiento con dosis de 10-15 mg/kg/día. La dosis deberá ser aumentada de 5 a 10 mg/kg/semana para alcanzar la respuesta clínica óptima. Habitualmente esta respuesta se alcanza con dosis diarias por debajo de 60 mg/kg/día. Si la respuesta no fuese 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 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 simple y compleja: 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


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

IF-2019-45967038-APN-DGA#ANMAT


Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889

Página 170 de 244



reciben la droga para prevenir crisis mayores debido a la fuerte posibilidad de precipitar un status epilepticus 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.


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


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

IF-2019-45967038-APN DGA#ANMAT


Néstor Manó 10
Director Técnico
Mat. N° 11.889



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).


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.

Dosificación en pacientes tomando Rufinamida

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

Niñas y mujeres con capacidad de gestación


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

IF-2019-4596708-8-APN-DGA#ANMAT
Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Pág. N° 11 de 339
11
Página 172 de 244

Valproato se debe iniciar y supervisar por un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia, trastorno bipolar o migraña. Valproato no se debe utilizar en niñas, ni en mujeres con capacidad de gestación, a menos que otros tratamientos no sean efectivos o tolerados.

Valproato se prescribe y dispensa de acuerdo al Plan de Prevención de Embarazo (ver recuadro en *Advertencias*).

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

CONTRAINDICACIONES

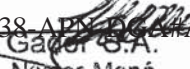
DIVALPREX® está contraindicado en las siguientes situaciones:

Tratamiento de la Epilepsia: en el embarazo, a menos que no exista otro tratamiento alternativo adecuado. En mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazo.

Tratamiento del trastorno bipolar y tratamiento profiláctico de la migraña: en el embarazo. En mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazo.

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*), a pacientes con conocida hipersensibilidad a la droga o a alguno de los componentes de la formulación.. También está contraindicado en pacientes que tienen enfermedades mitocondriales causadas por mutaciones en el ADN de la polimerasa gamma (POLG; por ejemplo, Síndrome de Alpers-Huttenlocher) y en niños


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13 653.713

IF-2019-45967038-APN-GADOR-ANMAT

Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889
Página 173 de 244




menores de dos años de edad en los que se sospecha que tienen un trastorno relacionado con la POLG (ver *Advertencias - Hepatotoxicidad*).

ADVERTENCIAS

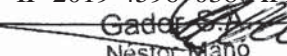
Hepatotoxicidad

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 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.


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

IF-2019-45967038-APN-DGA#ANMAT


Gador S.A.
Néstor Miano
Co-Director Técnico
Página 174 de 2489



La experiencia con valproato ha demostrado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal en pacientes mayores decrece considerablemente con la edad.

Pacientes con enfermedad mitocondrial sospechada o conocida

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


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

Deben sospecharse trastornos relacionados a la POLG en pacientes con historia familiar o síntomas sugestivos de trastornos relacionados a la POLG, incluyendo pero no limitándose a encefalopatía inexplicable, epilepsia refractaria (focal, mioclónica), presentación de status epilepticus, retrasos en el desarrollo, retraso psicomotor, neuropatía axonal sensitivo motora, ataxia miopática cerebelosa, oftalmoplejía o migraña complicada con aura occipital. Las pruebas de mutación de la POLG deben ser realizadas de acuerdo con la práctica clínica habitual para la evaluación diagnóstica de dichos trastornos. Las mutaciones A467T y W748S están presentes en aproximadamente 2/3 de los pacientes con trastornos relacionados con POLG autosómicos recesivos.

En pacientes de más de 2 años de edad en los que se tiene sospechas de tener una enfermedad mitocondrial hereditaria, el Divalproato de sodio debe ser usado únicamente luego de que otros anticonvulsivantes fallaron. Este grupo de mayor edad debe ser


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

IF-2019-45967038-APN-DGA#ANMAT


Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.839

monitoreado de forma cercana durante el tratamiento con Divalproato de sodio por el desarrollo de daño hepático agudo con evaluaciones clínicas regulares y pruebas de monitoreo de la función hepática.

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

Pancreatitis

Se han informado casos de pancreatitis potencialmente mortales en niños y adultos tratados con valproato. Algunos de los casos se describieron como pancreatitis hemorrágicas cuyos síntomas iniciales progresaron rápidamente hasta la muerte. Algunos casos se presentaron poco después de iniciado el tratamiento y otros después de varios años de 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.

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).


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

IF-2019-45967038-APN-DGA#ANMAT


Nestor Manó
Dotor Técnico
Mat. N° 11.239



Trastornos hematopoyéticos y sangrado


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

Dado que se han comunicado casos de citopenias, inhibición de la fase secundaria de la agregación plaquetaria y anormalidades en los parámetros de coagulación (por ejemplo, fibrinógeno bajo, deficiencia de factores de coagulación, enfermedad adquirida de Von Willebrand), se recomienda realizar pruebas de coagulación y hemograma completo antes de iniciar el tratamiento y a intervalos regulares durante el mismo.

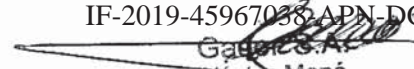
En los pacientes tratados con DIVALPREX®, se recomienda monitorear parámetros de coagulación y hemograma completo antes de ser sometidos a procedimientos quirúrgicos y durante el embarazo. La presencia de hemorragias, hematomas o trastornos de la hemostasia/coagulación constituye una indicación para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

Trastornos del ciclo de la urea

Se han informado casos de encefalopatía hiperamoniémica, algunas veces fatales, luego de la iniciación del tratamiento con 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


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

IF-2019-45967038-APN-DGA#ANMAT


Néstor Manó
Co-Director Técnico

Página 177 de 244.839



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


Conducta e Ideas suicidas

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

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


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

IF-2019-45967038-APN-DGA#ANMAT


Néstor Manó
Director Técnico
Mat. N° 11.839



sí asociados con morbilidad y mortalidad y mayor riesgo de pensamientos o conducta suicida.

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

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


Mujeres en edad fértil

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

Esto es especialmente importante cuando el uso del Valproato se considera para una condición que no suele asociarse a daño permanentemente o muerte (por ejemplo, migraña). Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el uso de Valproato. Las mujeres que estén planeando un embarazo, deberían ser asesoradas en relación a los beneficios y riesgos relativos del uso de valproato durante el embarazo, y deberían considerarse para estas pacientes, opciones terapéuticas alternativas.


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

IF-2019-45967038-APN-DGA#ANMAT


Gator S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889

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


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

Defectos de nacimiento

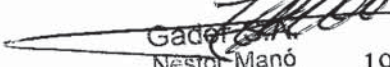
El valproato, cuando se administra a mujeres embarazadas, puede causar malformaciones fetales, tales como defecto del tubo neural y otras anomalías estructurales (ej. defectos craneofaciales, malformaciones cardiovasculares, hipospadia, malformaciones de los miembros). La tasa de malformaciones congénitas en niños de madres que utilizaron valproato durante en el embarazo es 4 veces más alta que los niños nacidos de madres epilépticas que utilizaron otro antiepiléptico en monoterapia. La evidencia sugiere que la suplementación con ácido fólico previo a la concepción y durante el primer trimestre de embarazo, disminuye el riesgo de defectos del tubo neural en la población general.

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

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


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653 713

IF-2019-45967038-APN-DGA#ANMAT


Nestor Manó
Técnico
Página 180 de 244
Mat. N° 11.639

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

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

Plan de Prevención de Embarazo

Valproato tiene un alto potencial teratogénico y los niños expuestos a valproato en el útero tienen un alto riesgo de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo.


DIVALPREX® está contraindicado en las siguientes situaciones:

Tratamiento de la epilepsia:

- En el embarazo, a menos que no exista otro tratamiento alternativo adecuado.
- En mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazo.

Tratamiento del trastorno bipolar y tratamiento profiláctico de la migraña:

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


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

IF-2019-45967038-APN-DGA#ANMAT


Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.839

Condiciones del Plan de Prevención de Embarazo:

El médico prescriptor se debe asegurar que:

- Se deben evaluar las circunstancias individuales en cada caso, involucrar al paciente en la discusión, garantizar su compromiso, discutir las alternativas terapéuticas y asegurar el entendimiento de los riesgos y las medidas necesarias para minimizarlos.
- En todas las pacientes se debe valorar la posibilidad de embarazo.
- La paciente ha entendido y conoce los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluyendo la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos a valproato en el útero.
- La paciente entiende que necesita realizarse un test de embarazo **antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento**, si fuera necesario.
- La paciente recibe asesoramiento sobre anticoncepción.
- La paciente es capaz de cumplir con la necesidad de utilizar un método anticonceptivo eficaz (ver detalles a continuación en Anticoncepción), sin interrupción durante todo el tratamiento con valproato.
- La paciente entiende la necesidad de una revisión regular del tratamiento (al menos anualmente) por un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia, del trastorno bipolar o de la migraña.
- La paciente entiende la necesidad de consultar con su médico tan pronto como esté planeando un embarazo, para asegurar una discusión a tiempo y evaluar el cambio a otras posibles alternativas de tratamiento, antes de la concepción y antes de que se interrumpa el tratamiento anticonceptivo.

- La paciente entiende la necesidad de consultar de forma urgente con su médico en caso de embarazo.
- La paciente ha reconocido que entiende los riesgos y precauciones necesarias asociadas al uso de valproato.

Estas condiciones también afectan a mujeres no activas sexualmente en la actualidad, a menos que el prescriptor considere que existen razones convincentes que indican que no hay riesgo de embarazo.

Niñas

- Los prescriptores se deben asegurar que los padres/cuidadores de las niñas entienden la necesidad de contactar con un especialista cuando la niña en tratamiento con valproato tenga la menarca.
- El prescriptor se debe asegurar que se les ha facilitado a los padres/cuidadores de las niñas que han tenido la menarca, información completa sobre los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluyendo la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos a valproato en el útero.
- En las pacientes que tuvieron la menarca, el especialista prescriptor debe reevaluar la terapia con valproato anualmente y considerar las posibles alternativas de tratamiento. Si valproato es el único tratamiento apropiado, se debe evaluar la necesidad de utilizar un método anticonceptivo eficaz y las demás condiciones del Plan de Prevención de Embarazo. El especialista debe hacer todos los esfuerzos posibles para cambiar a las niñas a un tratamiento alternativo antes de llegar a la edad adulta.

Test de embarazo

Se debe excluir la condición de embarazo antes de empezar el tratamiento con valproato. No se debe iniciar el tratamiento con valproato en mujeres con capacidad de gestación sin un resultado negativo en el test de embarazo (test de embarazo en plasma), confirmado por un médico, para descartar el uso involuntario de valproato durante el embarazo.

Anticoncepción

Las mujeres con capacidad de gestación a las que se les prescriba valproato deben usar métodos anticonceptivos efectivos, sin interrupción, durante toda la duración del tratamiento con valproato.

A estas pacientes se les debe proporcionar información completa sobre la prevención del embarazo y se les debe aconsejar sobre anticoncepción, si no están usando métodos anticonceptivos efectivos.

Se debe utilizar al menos un método anticonceptivo eficaz (preferiblemente una forma independiente del usuario, como un dispositivo intrauterino o un implante) o dos formas complementarias de anticoncepción, que incluya un método de barrera.

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


Revisiones anuales del tratamiento por un especialista

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

Planificación del embarazo


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

IF-2019-45967038-APN-DGA#ANMAT


Néstor Manó
Director Técnico
Mat. N° 11.889

Para la indicación de epilepsia, si una mujer planea quedar embarazada, un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia debe volver a evaluar el tratamiento con valproato y considerar las posibles alternativas de tratamiento. Se deben hacer todos los esfuerzos posibles para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción y antes de que se interrumpa la anticoncepción.

Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir asesoramiento adicional sobre los riesgos del valproato sobre el feto para apoyar a su toma de decisión informada con respecto a la planificación familiar.

Para la(s) indicación(es) trastorno bipolar y migraña, si una mujer planea quedar embarazada, se debe consultar a un especialista con experiencia en el tratamiento de trastorno bipolar o migraña y se debe interrumpir el tratamiento con valproato y si fuera necesario cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción, y antes de que se suspenda la anticoncepción.

En caso de embarazo


Si una mujer en tratamiento con valproato quedara embarazada, debe ser referida inmediatamente a un especialista para volver a evaluar el tratamiento con valproato y considerar las opciones alternativas.

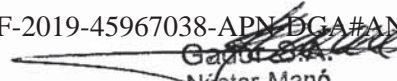
Además, las pacientes con un embarazo expuesto a valproato y sus parejas deben ser derivadas a un especialista con experiencia en Teratología para la evaluación y el asesoramiento del embarazo expuesto.

El farmacéutico se debe asegurar que:

Se aconseja a las pacientes que no interrumpan el tratamiento con valproato y que se contacten inmediatamente con un especialista en caso de embarazo planificado o sospecha de embarazo.

PRECAUCIONES


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

IF-2019-45967038-APN-DGA#ANMAT

Néstor Manó
Co-Director Técnico
Página 185 de 244 at. N° 11.889

Interacciones con antibióticos carbapenémicos


Los antibióticos carbapenémicos (por ej. Ertapenem, Imipenem, Meropenem) pueden reducir las concentraciones séricas del Ácido Valproico a niveles subterapéuticos y en consecuencia producir pérdida del control de las convulsiones.

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


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

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

Hiperamoniemia


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
DNI 13.653.713

IF-2019-45967038-APN-DGA#ANMAT


Néstor Miano
Co-Director Técnico

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 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 asociada 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 $<35^{\circ}\text{C}$), en asociación o en ausencia de hiperamonemia. Este evento adverso puede ocurrir también en pacientes medicados concomitantemente con topiramato y valproato, después de comenzar el 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.

Monitoreo de concentración plasmática de droga


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

Efecto en pruebas tiroideas y de cetonas

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

Efecto en HIV y replicación de virus CMV

Existen estudios *in vitro* que sugieren que el Valproato estimula la replicación de los virus HIV y CMV bajo ciertas condiciones experimentales. Se desconocen sus consecuencias clínicas, si es que existen. Además, estos hallazgos *in vitro* son de dudosa importancia


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

IF-2019-45967038-APN-DGA#ANMAT


Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico 27
Página 188 de 244
Ver. N° 11.839



para los pacientes que reciben tratamiento antirretroviral de máxima supresión. Sin embargo, estos datos deberán tenerse en cuenta al interpretar los resultados del control rutinario de la carga viral en pacientes con HIV que reciben Valproato, o durante el seguimiento clínico de pacientes con CMV.

Medicación residual en heces


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

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


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

IF-2019-45967038-AR-DGA#ANMAT


Néstor León
Co-Director Técnico
Act. N° 11.859

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 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.

Antibióticos carbapenémicos: Se ha informado de una reducción clínicamente significativa de la concentración sérica del Ácido Valproico en pacientes tratados con antibióticos carbapenémicos (por ej. Ertapenem, Imipenem, Meropenem; esta no es una lista completa) que puede producir pérdida del control de las crisis. No se ha dilucidado el mecanismo de esta interacción. Se recomienda controlar frecuentemente las


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

IF-2019-45967038-APN-DGA#ANMAT


Néstor Manó
Co-Director Técnico 29
Página 190 de 244 N° 11.339

concentraciones séricas de Ácido Valproico después del inicio del tratamiento con Carbapenem. Deberá considerarse un tratamiento antibacteriano o anticonvulsivante alternativo si las concentraciones séricas de Ácido Valproico descienden significativamente o se deteriora el control de las crisis (ver Precauciones).

Anticonceptivos orales que contienen estrógenos: Los anticonceptivos orales que contienen estrógenos pueden incrementar el clearance de valproato, pudiendo llevar a una disminución de la concentración de valproato y un aumento potencial de la frecuencia de las crisis. Los médicos deberían monitorear las concentraciones séricas de valproato y la respuesta clínica cuando se añade o discontinúa algún medicamento que contiene estrógenos.

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.


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


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653 713

IF-2019-45967038-APN-DGA#ANMAT


Néstor Maño
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.839

El valproato demostró ser un inhibidor débil de algunas isoenzimas del citocromo P450, epoxihidasas 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 post-comercialización 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.

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


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13 653.713

IF-2019-45967038-APN-DGA#ANMAT


Néstor Manó 31
Director Técnico
Mat. N° 11.889

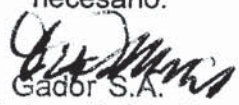


clearance plasmático y el volumen de distribución de diazepam libre se redujeron en un 25% y 20% respectivamente en presencia de valproato. La vida media de eliminación del diazepam no varió con la administración de valproato.

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 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.


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

IF-2019-45967038-APN-DGA#ANMAT


Néstor Manó 32
Director Técnico
Mat. N° 11.829



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.


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 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.

Rufinamida: Basado en un análisis farmacocinético, el clearance de rufinamida fue disminuido por Valproato. Las concentraciones de rufinamida aumentaron de <16% a 70%, dependiendo de la concentración de valproato. Los pacientes estabilizados en rufinamida previamente a la prescripción de valproato, deberían comenzar el tratamiento con valproato a bajas dosis, y titular a una dosis clínicamente efectiva (ver *Posología y*


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

IF-2019-45967038-APN-DGA#ANMAT


Néstor Miano 33
Página 194 de 241
Mat. N° 11.889



forma de administración). Similarmente, los pacientes tratados con valproato debían comenzar a una dosis de rufinamida menor a 10 mg/kg/día (pacientes pediátricos) o 400 mg/día (adultos).

Propofol: El uso concomitante de valproato y propofol puede conducir a un incremento de los niveles sanguíneos de propofol. Reducir la dosis de propofol cuando se coadministra con valproato. Monitorear al paciente estrechamente para detectar signos de incremento de la sedación o depresión cardiorespiratoria.

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 administró 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 dos 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%.

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

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.


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

IF-2019-45967038-APN-DGA#ANMAT


Néstor María
Co-Director Técnico 34
Página 195 de 244
11.889

Topiramato

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

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

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

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

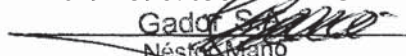
Fertilidad: Estudios de toxicidad crónica en ratas adultas y jóvenes, y perros, han demostrado reducción de la espermatogénesis y atrofia testicular a dosis altas. Se desconoce el efecto de valproato sobre el desarrollo testicular, la producción espermática o sobre la fertilidad en seres humanos.

Embarazo

Valproato está contraindicado como tratamiento para el trastorno bipolar y la migraña durante el embarazo.

Valproato está contraindicado como tratamiento para la epilepsia durante el embarazo a


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

IF-2019-45967038-APN-DGA#ANMAT

Néstor Maño
Co-Director Técnico
Página 19 de 24
11.889

menos que no haya una alternativa adecuada para tratar la epilepsia.

Valproato está contraindicado para su uso en mujeres con capacidad de gestación a menos que se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazo.

Riesgo de malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo:

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

Malformaciones congénitas

Los datos derivados de dos metanálisis muestran que del 8% al 13% de los hijos de mujeres epilépticas expuestas a monoterapia con valproato durante el embarazo sufren malformaciones congénitas. Esto representa un riesgo más elevado de sufrir malformaciones graves respecto a la población general, para la cual el riesgo es de aproximadamente el 2-3%.

Los datos disponibles indican que el riesgo es dosis-dependiente. El riesgo es mayor con dosis elevadas (más de 1g al día) y los datos disponibles no permiten establecer una dosis umbral por debajo de la cual no exista riesgo.

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

La suplementación con ácido fólico antes del embarazo y durante el primer trimestre puede reducir el riesgo de defectos del tubo neural, el cual puede ocurrir en cualquier embarazo, pero no previene las malformaciones congénitas asociadas al uso de

valproato durante el embarazo.

Trastornos del desarrollo neurocognitivo

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

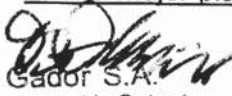
Estudios en niños en edad preescolar con antecedentes de exposición a valproato en el útero muestran que hasta el 30-40% de los niños experimenta retrasos en las etapas iniciales de desarrollo, como por ejemplo hablar y caminar más tarde, capacidades intelectuales disminuidas, aptitudes lingüísticas deficientes (habla y comprensión) y problemas de memoria.

El coeficiente intelectual (CI) medido en niños en edad escolar (6 años de edad) con antecedentes de exposición a valproato en el útero fue un promedio de 7-10 puntos menor que el de niños expuestos a otros antiepilépticos. Aunque no se puede excluir la influencia de otros factores, existe evidencia en los niños expuestos a valproato de que el riesgo de padecer deficiencias intelectuales es independiente del CI de la madre.

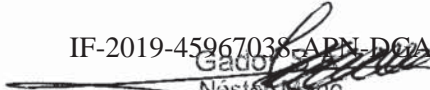
Los datos son limitados en cuanto a otras posibles consecuencias a largo plazo. Estos niños presentan también un mayor riesgo de padecer trastornos del espectro autista (aproximadamente tres veces más) y autismo infantil (aproximadamente cinco veces más) que la población general estudiada y podrían presentar una mayor tendencia a desarrollar síntomas del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), aunque los datos sobre esto último son más limitados.

Teratogenicidad y efectos sobre el desarrollo mental:

Si una mujer planea un embarazo


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

IF-2019-45967038-APN-DCA#ANMAT


Néstor Milano
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889



Para la indicación de epilepsia, si una mujer planea quedar embarazada, un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia debe reevaluar el tratamiento con valproato y considerar otras posibles alternativas terapéuticas. Se debe hacer todo lo posible para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción y antes de interrumpir la anticoncepción.

Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir asesoramiento adicional sobre los riesgos del valproato sobre el feto para ayudar a su toma de decisiones informada con respecto a la planificación familiar.

Para la(s) indicación(es) trastorno bipolar y migraña, si una mujer planea quedar embarazada, se debe consultar a un especialista con experiencia en el tratamiento de trastorno bipolar o migraña y se debe interrumpir el tratamiento con valproato, y si fuera necesario cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción y antes de interrumpir la anticoncepción.


Mujeres embarazadas

El valproato como tratamiento para el trastorno bipolar y el tratamiento profiláctico de la migraña está contraindicado para su uso durante el embarazo.

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

Si una mujer en tratamiento con valproato queda embarazada, debe ser referida inmediatamente a un especialista para considerar otras posibles alternativas terapéuticas. Durante el embarazo, las convulsiones clónicas tónicas maternas y el estado epiléptico con hipoxia pueden conllevar un riesgo particular de muerte para la madre y el feto.

Si a pesar de los riesgos conocidos del valproato en el embarazo y después de una cuidadosa consideración del tratamiento alternativo, en circunstancias excepcionales una mujer embarazada debe recibir valproato para la epilepsia, se recomienda:


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653 713

IF-2019-45967038-APN-DGA#ANMAT


Gador S.A.
Néstor Manó 38
Factor Técnico
Mat. N° 11.839



- Utilizar la mínima dosis efectiva y dividir la dosis diaria de valproato en varias dosis menores para tomar a lo largo del día. El uso de formulaciones de liberación prolongada es preferible a otras formulaciones para evitar picos altos de concentraciones plasmáticas.

Todas las pacientes con un embarazo expuesto a valproato y sus parejas deben ser referidas a un especialista con experiencia en Teratología para la evaluación y el asesoramiento con respecto al embarazo expuesto. Debe realizarse un control prenatal especializado para detectar la posible aparición de defectos del tubo neural u otras malformaciones.


La administración de suplementos de folato antes del embarazo puede disminuir el riesgo de defectos del tubo neural que pueden ocurrir en cualquier embarazo en la población general. Sin embargo, la evidencia disponible no sugiere que prevenga los defectos congénitos o malformaciones debido a la exposición al valproato.

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

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

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

Para prevenir crisis mayores, Valproato no deberá discontinuarse en forma abrupta,


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

IF-2019-45967038-APN-DGA#ANMAT

Néstor Manó
Co-Director Técnico
Página 200 de 244 11.859 39



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


Lactancia

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


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. Divalproato de sodio fue estudiado en 7 estudios clínicos pediátricos. La eficacia no fue establecida para el tratamiento de la migraña o la manía. La seguridad y tolerabilidad en pacientes pediátricos fue comparable a la de pacientes adultos.


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13 653.713

IF-2019-45967038-APN-DGA#ANMAT


Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.839

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 $\geq 5\%$) 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.

Otros: alopecia, pérdida de peso.

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

Los eventos adversos más frecuentemente reportados (incidencia $\geq 5\%$) fueron:

Generales: astenia.


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

IF-2019-45967038-APN-DGA#ANMAT


Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889



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: lumbalgia, 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 espasmódicas, artralgia, calambres en las piernas, miastenia.

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

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

Piel y faneras: rash, prurito, piel seca.

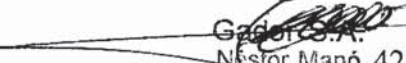
Sentidos especiales: perversión del gusto, visión anormal, otitis media, sordera.

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

Manía

IF-2019-45967038-APN-DGA#ANMAT


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


Néstor Manó 42
Director Técnico
E.M. N° 11.830

Página 203 de 244

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, lesiones accidentales

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.

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, hipertonía, 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.


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653 713

IF-2019-45967038-APN-DGA#ANMAT


Néstor Manó

Co-Director Técnico

Página 204 de 244

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.

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 musculoesquelético: calambres en las piernas, mialgia.

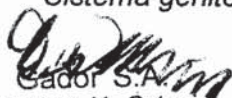
Sistema nervioso: sueños anormales, amnesia, confusión, depresión, labilidad emocional, insomnio, nerviosismo, parestesia, trastornos del habla, trastornos del pensamiento, vértigo.

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.


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

IF-2019-45967038-APN-DGA#ANMAT


Néstor Menó
Co-Director Técnico 44
Página 205 de 244



Experiencia Post-comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas luego de la aprobación de uso de Divalproato de sodio. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible realizar una estimación confiable de su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

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

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


Neurológicos: convulsión paradójica.

Se han reportado casos de deterioro cognitivo agudo o subagudo y cambios en el comportamiento (apatía o irritabilidad) con pseudoatrofia cerebral en imágenes asociada con el tratamiento con Valproato. Ambos, los cambios cognitivos y de comportamiento y la pseudoatrofia cerebral revirtieron parcial o totalmente luego de la discontinuación del valproato. Hubo reportes de encefalopatía aguda o subaguda en ausencia de niveles elevados de amonio, niveles elevados de valproato, o cambios en neuroimágenes. La encefalopatía revertió parcial o totalmente luego de la discontinuación del valproato.

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

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


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

IF-2019-45967038-APN-DGA#ANMAT

Néstor Maño
Co-Director Técnico
Página 206 de 2439

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

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

Metabolismo y nutrición: Aumento de peso.

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


Genitourinarios: Enuresis e infección del tracto urinario.

Sentidos: Pérdida de la audición.

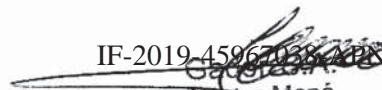
Otros: Reacción alérgica, anafilaxia, dolor óseo, bradicardia, vasculitis cutánea, retraso en el desarrollo.

Riesgo de malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo:

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


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

IF-2019-45967038-2020-DGA#ANMAT


Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889



Notificación de Sospecha de Reacciones Adversas

Es importante notificar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente teléfono (+54-11) 4340-0866 o por la página web : <http://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilanciay/o> al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A. vía email a farmacovigilancia@gador.com o telefónicamente al 0800-220-2273.


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 pueden 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:

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

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


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

IF-2019-45967038-APN-DGA#ANMAT


Néstor Wiano
Co-Director Técnico

47

MAR 11 2019
Página 208 de 244



Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.”

PRESENTACIONES

DIVALPREX® se presenta en envases conteniendo 20, 30, 40, 50, 100, 500 y 1000 comprimidos gastrorresistentes, siendo los dos últimos para Uso Exclusivo Hospitalario.

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura desde 15°C hasta 30°C.

“MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

GADOR S.A


Darwin 429 - C1414CUI – C.A.B.A. - Tel: 4858-9000.

Director Técnico: Jorge N. Naquit – Farmacéutico y Licenciado en Ciencias


Farmacéuticas.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°56.610

Fecha de última revisión: __/__/__.


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 10.853.713

IF-2019-45967038-APN-DGA#ANMAT


Néstor Mano
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-45521491- GADOR - Prospectos - Certificado N56610

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 48 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.02 13:12:09 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.02 13:12:12 -03'00'



ORIGINAL

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

DIVALPREX® 125, 250 y 500

DIVALPROATO DE SODIO 125, 250 y 500 mg

Comprimidos gastrorresistentes

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido gastrorresistente de **DIVALPREX®125** contiene:

Divalproato de sodio (equivalente a 125 mg de ácido valproico) 134,05 mg

Excipientes:

Sílica coloidal anhidra 44,075 mg

Almidón 1500 23,5 mg

Povidona K 25 15,345 mg

Hidroxipropilmetilcelulosa ftalato 14,182 mg

Talco..... 1,125 mg

Dióxido de titanio 0,843 mg

Citrato de trietilo 0,872 mg

Laca rojo punzó 4 R 0,059 mg

Vainillina 0,473 mg

Opaglos GS 2-0700* 0,065 mg

**Compuesto por: Metanol/ Etanol, Goma laca, Cera Carnauba y Cera blanca.*

Cada comprimido gastrorresistente de **DIVALPREX® 250** contiene:


Divalproato de sodio (equivalente a 250 mg de ácido valproico) 269,05 mg

Excipientes:

Sílica coloidal anhidra 88,15 mg

Almidón 1500 47 mg

Povidona K 25 30,691 mg


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

IF-2010-45967038-APN-DGA#ANMAT

Néstor Mario
Co-Director Técnico
Página 210 de 244



Hidroxiopropilmetilcelulosa ftalato.....	28,451 mg
Talco.....	2,253 mg
Dióxido de titanio	1,689 mg
Citrato de trietilo	1,749 mg
Laca rojo punzó 4 R	0,002 mg
Color amarillo FD y C N° 6 laca	0,017 mg
Vainillina	0,948 mg
Opaglos GS 2-0700*	0,125 mg

**Compuesto por: Metanol/ Etanol, Goma laca, Cera Carnauba y Cera blanca.*

Cada comprimido gastrorresistente de **DIVALPREX® 500** contiene:

Divalproato de sodio (equivalente a 500 mg de ácido valproico) 538,1 mg

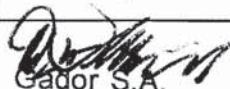
Excipientes:

Sílica coloidal anhidra	176,3 mg
Almidón 1500	94 mg
Povidona K 25	61,382 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa ftalato.....	56,918 mg
Talco.....	4,507 mg
Dióxido de titanio	3,379 mg
Citrato de trietilo	3,498 mg
Laca rojo punzó 4 R	0,019 mg
Vainillina	1,897 mg
Opaglos GS 2-0700*	0,25 mg


**Compuesto por: Metanol/ Etanol, Goma laca, Cera Carnauba y Cera blanca.*

ADVERTENCIA

DIVALPREX®, divalproato de sodio, puede dañar seriamente al feto cuando se toma durante el embarazo. Si es mujer con capacidad de gestación, debe usar un método eficaz para el control de la natalidad (anticoncepción), sin interrupciones durante todo el


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

IF-2019-45967038-APN-DGA#ANMAT


Gador
Néstor Menéndez
Co-Director Técnico 50
Mat. N° 11.889

tratamiento con DIVALPREX®. Su médico hablará esto con usted pero debe seguir también la advertencia de este prospecto.

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

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

Su médico le ha prescrito DIVALPREX®. Antes de empezar a tomar este medicamento, lea la siguiente información detenidamente. La misma tiene el propósito de guiarlo con respecto al uso seguro de este medicamento. Esta información no reemplaza las indicaciones de su médico. Si usted posee alguna pregunta sobre DIVALPREX®, consulte a su médico. Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles. Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

¿Qué es DIVALPREX®?

DIVALPREX® contiene divalproato de sodio, y está indicado para el tratamiento de:

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

- *Migraña*: prevención de la migraña en adultos.

ANTES DE USAR DIVALPREX®:

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

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

Si necesita información adicional consulte a su médico.

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

Especialmente informe a su médico si toma alguno de estos medicamentos: aspirina, felbamato, fenitoína, topiramato, carbamazepina, rufinamida, etosuximida, lamotrigina, antibióticos carbapenémicos (por ej. ertapenem, imipenem, meropenem), rifampicina, ritonavir, amitriptilina/nortriptilina, clonazepam, diazepam, tolbutamida, warfarina, Zidovudina.

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

¿Quiénes no deben tomar DIVALPREX®?

No tome DIVALPREX®:

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

Trastorno bipolar y migraña:

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

Epilepsia

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

Embarazo, lactancia y fertilidad

Advertencia importante para las mujeres:

Trastorno bipolar y migraña

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

Epilepsia

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

Riesgos del valproato cuando se toma durante el embarazo (independientemente de la enfermedad para la que lo utilice):

Hable con su médico inmediatamente si está planeando tener un bebé o está embarazada.

Valproato conlleva un riesgo cuando se toma durante el embarazo. Con la dosis más alta, el riesgo es mayor, pero todas las dosis tienen un riesgo.

Valproato puede causar defectos congénitos graves y puede afectar a la forma en la que el niño se desarrolla y crece. Los defectos congénitos que se han notificado incluyen espina bífida (donde los huesos de la espina dorsal no se desarrollan adecuadamente), malformaciones del cráneo y de la cara, del corazón, del riñón, del aparato urinario, de

los órganos sexuales y defectos de las extremidades.

Si toma valproato durante el embarazo tiene un riesgo mayor que otras mujeres de tener un niño con defectos congénitos que requiera tratamiento médico. Como valproato ha sido utilizado durante muchos años, se sabe que, de las mujeres que toman valproato, alrededor de 10 bebés de cada 100 tendrán defectos congénitos, en comparación con 2 a 3 bebés de cada 100 nacidos de mujeres que no lo toman.

Se estima que hasta el 30-40% de los niños en edad preescolar cuyas madres tomaron valproato durante el embarazo pueden tener problemas de desarrollo en la infancia. Los niños afectados pueden hablar y caminar con lentitud, ser intelectualmente menos capacitados que otros niños y tener dificultades del lenguaje y la memoria.


En los niños expuestos a valproato se diagnostican con mayor frecuencia trastornos de espectro autista y existen algunas evidencias de que estos niños podrían desarrollar síntomas de Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH).

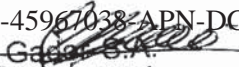
Antes de recetarle este medicamento, su médico le habrá explicado qué le puede ocurrir a su bebé si usted queda embarazada mientras toma valproato. Si decide más tarde que quiere tener un bebé, no debe dejar de tomar su medicamento o su método anticonceptivo hasta que lo hable con su médico.

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

Consulte a su médico sobre la toma de ácido fólico mientras intenta tener un bebé. El ácido fólico puede disminuir el riesgo general de espina bífida y de abortos tempranos que existen durante todos los embarazos. Sin embargo, es poco probable que reduzca el riesgo de defectos congénitos asociados con el uso de valproato.

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


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

IF-2019-45967038-APN-DGA#ANMAT

Néstor Manó
Co-Director Técnico
Página 2 de 2
16 de 244889

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

ESTOY COMENZANDO EL TRATAMIENTO CON DIVALPREX®

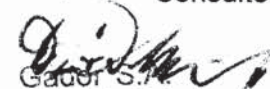
Si esta es la primera vez que le han recetado DIVALPREX®, su médico le habrá explicado los riesgos para el feto si usted queda embarazada.


Si usted tiene capacidad de gestación, necesitará asegurarse de utilizar un método anticonceptivo eficaz sin interrupción durante todo su tratamiento con DIVALPREX®.

Consulte a su médico si necesita consejo sobre anticoncepción.

Mensajes importantes:

- Se debe excluir el embarazo antes de comenzar el tratamiento con DIVALPREX®, mediante el resultado de una prueba de embarazo, confirmada por su médico.
- Debe usar un método para el control de la natalidad eficaz (anticoncepción) durante todo el tratamiento con DIVALPREX®.
- Debe hablar con su médico sobre los métodos adecuados para el control de la natalidad (anticoncepción). Su médico le dará información sobre cómo prevenir un embarazo y puede derivarlo a un especialista para que le aconseje sobre el control de la natalidad.
- Debe realizar consultas regulares (al menos anuales) con un especialista con experiencia en el tratamiento del trastorno bipolar o epilepsia o migraña. Durante esta visita, su médico se asegurará de que conozca y haya entendido todos los riesgos y advertencias relacionados con el uso de valproato durante el embarazo.
- Informe a su médico si quiere tener un bebé.
- Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede


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

IF-2019-45967038-APN-DGA#ANMAT

Néstor Gilman
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.839 56

estar embarazada.

ESTOY TOMANDO DIVALPREX® Y NO TENGO INTENCIÓN DE TENER UN BEBÉ

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

Mensajes importantes:


- Debe usar un método para el control de la natalidad eficaz (anticoncepción) durante todo el tratamiento con DIVALPREX®.
- Debe hablar con su médico sobre anticoncepción (control de la natalidad). Su médico le dará información sobre cómo prevenir un embarazo y puede derivarlo a un especialista para que le aconseje sobre el control de la natalidad.
- Debe realizar consultas regulares (al menos anuales) con un especialista con experiencia en el tratamiento del trastorno bipolar o epilepsia o migraña. Durante esta visita, su médico se asegurará de que conozca y haya entendido todos los riesgos y advertencias relacionados con el uso de valproato durante el embarazo.
- Informe a su médico si quiere tener un bebé.
- Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

ESTOY TOMANDO DIVALPREX® Y TENGO INTENCIÓN DE TENER UN BEBÉ


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

No deje de tomar DIVALPREX® o su método anticonceptivo, hasta que lo hable con su médico. Su médico le aconsejará.

Los bebés nacidos de madres que han estado en tratamiento con valproato tienen riesgos importantes de defectos congénitos y problemas de desarrollo que pueden ser gravemente debilitantes. Su médico le derivará a un especialista con experiencia en el


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

IF-2019-45967038-APN-DGA#ANMAT


Néstor Manó
Co-Director Técnico
Página 218 de 244
11.839

tratamiento del trastorno bipolar o migraña o epilepsia, para que las opciones de tratamiento alternativo se puedan evaluar desde el principio. Su especialista puede realizar varias acciones para que su embarazo se desarrolle de la mejor manera posible y los riesgos para usted y el feto se reduzcan tanto como sea posible.

Su especialista puede decidir que cambie la dosis de DIVALPREX® o que cambie a otro medicamento, o que deje su tratamiento con DIVALPREX® mucho tiempo antes de quedarse embarazada para asegurarse que su enfermedad está estable.


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

Mensajes importantes:


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

ESTOY EMBARAZADA Y ESTOY TOMANDO DIVALPREX®

No deje de tomar DIVALPREX® a menos que su médico se lo diga, ya que su enfermedad puede empeorar. Programe una cita urgente con su médico si está


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

IF-2019-45967038-APN-DGA#ANMAT


Néstor Miano
Co-Director Técnico 58
Mat. N° 11.639

embarazada o si piensa que puede estar embarazada. Su médico le aconsejará.

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

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

En circunstancias excepcionales cuando DIVALPREX® sea la única opción de tratamiento durante el embarazo será estrechamente monitoreada, tanto para el manejo de su enfermedad subyacente como para comprobar cómo se está desarrollando el feto. Usted y su pareja pueden recibir asesoramiento y apoyo en relación al embarazo con exposición a valproato.

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

Mensajes importantes:

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

USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO


- El tratamiento con DIVALPREX® se debe iniciar y supervisar por un médico especializado en el tratamiento de la epilepsia, o trastorno bipolar o migraña.
- Tome DIVALPREX® exactamente como se lo prescribió su médico. No tome más que el que le prescribieron.
- Su médico puede cambiar la dosis que Ud. toma, durante algún momento del tratamiento.
- Nunca cambie usted mismo la dosis que le ha recetado su médico. Si estima que la acción de este medicamento es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico.
- No deje de tomar DIVALPREX® sin consultar con su médico previamente. La suspensión brusca de la medicación puede causar problemas serios.
- Ingiera la medicación con agua. Trague el comprimido entero, sin masticar ni triturar.
- Si se olvida de tomar una dosis, deberá hacerlo tan pronto como le sea posible, salvo que sea casi la hora de la próxima dosis. Si se saltea una dosis, no deberá duplicar la siguiente.
- Si usted toma demasiado DIVALPREX® o sobrepasa la dosis indicada, llame a su médico o a un centro de intoxicaciones a la brevedad.

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247.

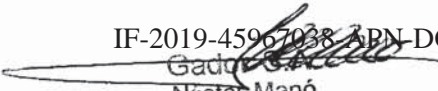
HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

EFFECTOS INDESEABLES


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

IF-2019-45967038-APN-DGA#ANMAT


Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Página 21 de 244



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

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

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


Consulte a su médico para mayor información.

Los efectos indeseables más comunes con DIVALPREX® son:

- Náuseas
- Dolor de cabeza
- Somnolencia
- Vómitos
- Debilidad
- Temblor
- Mareos
- Dolor de estómago
- Visión borrosa
- Visión doble


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

IF-2019-45967038-APN-DGA#ANMAT


Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889

61

- Diarrea
- Aumento del apetito
- Aumento de peso
- Pérdida de cabello
- Pérdida del apetito
- Problemas en la coordinación o al caminar

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

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

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte inmediatamente a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

También puede comunicar los efectos adversos al Departamento de Farmacovigilancia de Gador S.A vía email a farmacovigilancia@gador.com o telefónicamente al 0800-220-2273, o al Sistema Nacional de Farmacovigilancia a través del teléfono (+54-11) 4340-0866 o de la página web <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>.

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

RECORDATORIO

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

PRECAUCIONES A TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA DIVALPREX®



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

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

MODO DE CONSERVACIÓN

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

PRESENTACIONES

DIVALPREX® se presenta en envases conteniendo 20, 30, 40, 50, 100, 500 y 1000 comprimidos gastrorresistentes, siendo los dos últimos para Uso Exclusivo Hospitalario.

“MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”


GADOR S.A

Darwin 429 - C1414CUI – C.A.B.A. - Tel: 4858-9000.

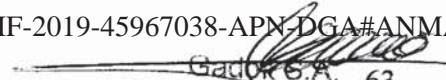
Director Técnico: Jorge N. Naquit – Farmacéutico y Licenciado en Ciencias Farmacéuticas.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.610

Fecha de última revisión: __/__/__


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

IF-2019-45967038-APN-DGA#ANMAT


Gador S.A. 63
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.88.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-45521491- GADOR - Inf pacientes - Certificado N56610

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.02 13:12:32 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.02 13:12:33 -03'00'