



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

**Disposición**

**Número:** DI-2018-2144-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Jueves 29 de Noviembre de 2018

**Referencia:** 1-0047-0000-002525-18-4

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002525-18-4 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 1°.- 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-2018-43051924-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-43052138-

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 notifiqúese 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.

Expediente N° 1-0047-0000-002525-18-4

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio  
Date: 2018.11.29 12:27:40 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO  
SubAdministrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.11.29 12:27:44 -0300'

**ORIGINAL**



**PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DE ENVASE**

**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 ..... 39,691 mg

Hidroxipropilmetilcelulosa ftalato ..... 28,451 mg

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

  
Gador S.A.  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
IF-2018-43051924-APN-DPM#ANMAT





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.

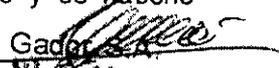
La eficacia fue establecida en estudios de tres semanas de duración con pacientes que cumplieran con los criterios del DSM-III-R para el trastorno bipolar y que estaban internados por manía aguda.

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

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

  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Mat. Nº 11.888  
IF-2018-43051924-APN-DERM#ANMAT



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

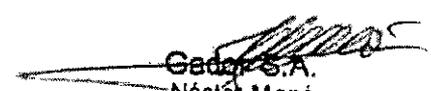
### FARMACOLOGÍA CLÍNICA

**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 antimaniaco 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

  
Gador S.A.  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Mat. N° 11.889 4

IF-2018-43051924-APN-DERM#ANMAT





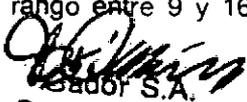
un estrecho monitoreo del estado clínico y de las concentraciones plasmáticas de valproato.

**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 m<sup>2</sup> y de 11 litros/1,73 m<sup>2</sup>, respectivamente. El clearance plasmático medio y el volumen de distribución de valproato libre son de 4,6 l/h/1,73 m<sup>2</sup> y de 92 l/1,73 m<sup>2</sup>. 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

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

  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
MAY N° 11.889  
IF-2018-43051924-APN-DEMA-ANMAT



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, fenitoina 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).

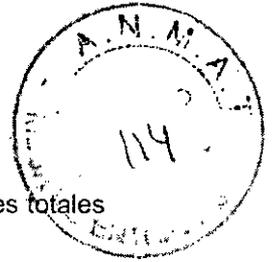
**Pacientes con alteraciones de la función hepática:** (Ver Contraindicaciones y Advertencias): La enfermedad hepática altera la capacidad para eliminar al valproato. También está asociada con menores concentraciones de albúmina y mayores fracciones libres (aumento de 2 a 2,6 veces) de valproato. Por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

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

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

6

IF-2018-43051924-APN-DERM#ANMAT



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.

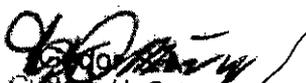
### **Niveles Plasmáticos y Efecto Clínico**

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**

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

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

7  
IF-2018-43051924-APN-DERM#ANMAT



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

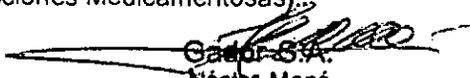
### Epilepsia

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 fenitoina 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

  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Mat. N° 11.889

IF-2018-43051924-APN-DERM#ANMAT



*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 periodo 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

  
Gagor S.A.  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Mat. N° 11.889  
9

IF-2018-43051924-APN-DERM#ANMAT



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.

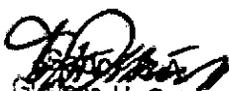
### Manía

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  
C.N.I. 13.553.713

  
Gador S.A.  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Mat. N° 11.882

10

IF-2018-43051924-APN-DERM#ANMAT



**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  $\geq 110$  mcg/ml en mujeres ó  $\geq 135$  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).

### **CONTRAINDICACIONES**

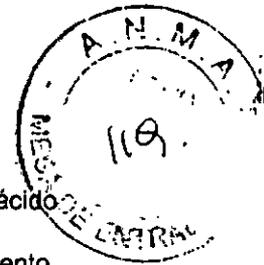
### **ADVERTENCIAS**

#### **Hepatotoxicidad**

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

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

11  
IF-2018-43051924-APN-DERM#ANMAT



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.

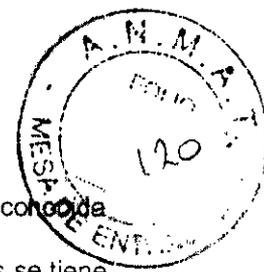
La experiencia indica que los niños menores de dos años presentan un riesgo considerablemente mayor de hepatotoxicidad fatal, especialmente si reúnen las condiciones mencionadas anteriormente. En estos pacientes, DIVALPREX® deberá administrarse con extrema cautela y como agente único. Los beneficios terapéuticos deberán ser evaluados frente a los riesgos.

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***

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

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



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*).

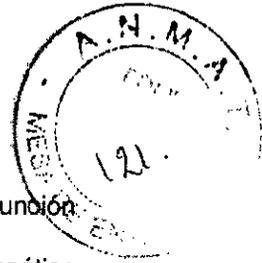
Han sido reportado casos de insuficiencia hepática aguda y muertes relacionadas con trastornos hepáticos inducidas por Valproato en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados por mutaciones en el gen mitocondrial de la ADN polimerasa gamma (POLG) (por ejemplo, Síndrome de Alpers-Huttenlocher) 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 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.

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

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



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.

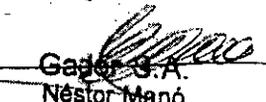
### ***Somnolencia en ancianos***

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).

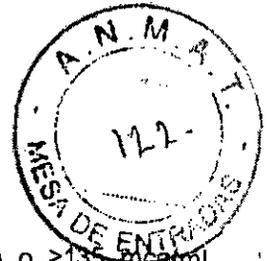
### ***Trastornos hematopoyéticos y sangrado***

La trombocitopenia (ver *Precauciones, Embarazo*) puede estar relacionada a la dosis de valproato. La probabilidad de aparición de trombocitopenia incrementa significativamente

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

  
Gador S.A.  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Mat. N° 11.889 14

IF-2018-43051924-APN-DERM#ANMAT



a concentraciones totales de valproato de  $\geq 110$  mcg/mL (mujeres) o  $\geq 135$  mcg/mL (hombres). Deberá evaluarse el beneficio de un mayor efecto terapéutico con dosis más elevadas frente a la posibilidad de una mayor incidencia de los efectos adversos. El uso de Valproato ha sido asociado con la disminución de otras líneas celulares y mielodisplasia.

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

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

  
Gador S.A.  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Mat. N° 11.886

IF-2018-43051924-APN-DERM#ANMAT



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

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

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



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 *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.

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

  
Gador 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***

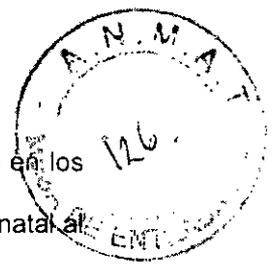
El valproato, cuando se administra a mujeres embarazadas, puede causar malformaciones fetales, tales como defecto del tubo neural y otras anomalías estructurales (ej. defectos craneofaciales, malformaciones cardiovasculares, hipospadia, malformaciones de los miembros). La tasa de malformaciones congénitas en niños de madres que utilizaron valproato durante 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.

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

  
Gador S.A.  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Mat. N° 11.880  
IF-2018-43051924-APN-DERM#ANMAT 18



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 antiépiléptico 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. Las mujeres con epilepsia o trastorno bipolar que estén embarazadas o planeen estarlo, no deberían ser tratadas con valproato, a menos que otro tratamiento haya fallado en el control adecuado de los síntomas o sea inaceptable.

**PRECAUCIONES**

***Interacciones con antibióticos carbapenémicos***

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

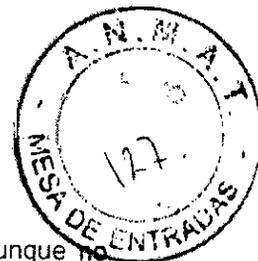
***Reacción del fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) / Reacciones de hipersensibilidad multiorgánica***

Se ha reportado reacción del fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en pacientes que toman valproato, también conocido como hipersensibilidad multiorgánica,

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

  
Gabor S.A. 19  
Néstor Manó  
IF-2018-43051924-ALN-~~DERM~~#ANMAT  
Co-Director Técnico:  
Mat. Nº 11.889

20



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***

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***

  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.663.713

  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
IF-2018-43051924-ANMAT-DEEM#ANMAT



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 hiperamoniemia. 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

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

  
Gador S.A.  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Mat. N° 11.889  
21

IF-2018-43051924-APN-DERM#ANMAT



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 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**

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

  
Gador S.A.  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Mat. N° 11.880

IF-2018-43051924-APN-DERM#ANMAT



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

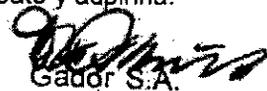
Las drogas que afectan el nivel de expresión de las enzimas hepáticas, particularmente aquellas que elevan los niveles de las glucuronil-transferasas, pueden aumentar el clearance de valproato. Fenitoína, carbamazepina y fenobarbital (o primidona) pueden duplicar el clearance de valproato. Por lo tanto,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

En cambio, los inhibidores de las isoenzimas del citocromo P450 (antidepresivos), ejercen poco efecto sobre el clearance de valproato debido a que la oxidación mediada por los microsomas del citocromo P450 es una vía metabólica secundaria de relativamente poca importancia en comparación con la glucuronización y la beta-oxidación. Debido a estas variaciones en el clearance de valproato, siempre que se agreguen o se suspendan agentes enzimoinductores, se deberá intensificar el monitoreo de las concentraciones de valproato y drogas concomitantes.

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

### **Drogas con las que se ha observado una interacción potencialmente importante**

**Aspirina:** Un estudio que comprendió la coadministración de aspirina en dosis antipiréticas (11 a 16 mg/kg) y valproato en niños (n=6) reveló una menor unión a las 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.

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

  
Gador S.A.  
Néstor Itano  
Co-Director Técnico 23  
Mat. N° 11.889  
IF-2018-43051924-APN-DERM#ANMAT



*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.

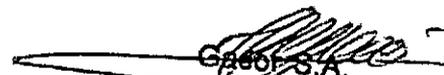
*Antibióticos carbapenémicos:* Se ha informado de una reducción clínicamente significativa de la concentración sérica del Ácido Valproico en pacientes tratados con antibióticos carbapenémicos (por ej. Ertapenem, Imipenem, Meropenem; esta no es una lista completa) que puede producir pérdida del control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

  
Gator S.A.

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

  
Gator S.A.  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Mat. N° 11.889.24

IF-2018-43051924-APN-DERM#ANMAT





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.

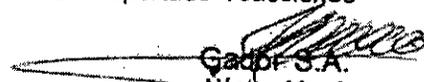
*Clonazepam:* El empleo concomitante de ácido valproico y clonazepam puede inducir estados de ausencia en pacientes con antecedentes de este tipo de crisis.

*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 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

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

  
Gador S.A.  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Mat. n° 11.888  
IF-2018-43051924-APN-DERM#ANMAT



cutáneas serias (tales como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica) cuando se administró lamotrigina concomitantemente con valproato.

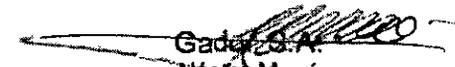
*Fenobarbital:* El valproato demostró inhibir el metabolismo del fenobarbital. La coadministración de valproato (250 mg dos veces por día durante 14 días) y fenobarbital a sujetos sanos (n=6) produjo un aumento del 50% en la vida media y una disminución del 30% en el clearance plasmático del fenobarbital (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.

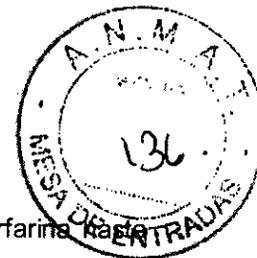
*Primidona:* La primidona se metaboliza a un barbitúrico y, por lo tanto, puede interactuar con valproato en forma similar al fenobarbital.

*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 aumentó de 20 a 50%. Se desconoce la relevancia clínica de este desplazamiento.

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

  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Mat. N° 11.005  
IF-2018-4305192-ANMAT#ANMAT



**Warfarina:** En un estudio *in vitro*, valproato aumentó la fracción libre de warfarina en 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 forma de administración*). Similarmente, los pacientes tratados con valproato deberían comenzar a una dosis de rufinamida menor a 10 mg/kg/día (pacientes pediátricos) o 400 mg/día (adultos).

**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.

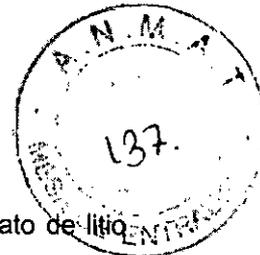
**Clozapina:** En pacientes psicóticos (n=11) no se observaron interacciones cuando se administró valproato con clozapina.

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

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

28

IF-2018-43051924-APN-DERM#ANMAT



*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 esteroides orales:* La administración de una dosis única de etinilestradiol (50 mcg)/levonorgestrel (250 mcg) a 6 mujeres tratadas con valproato (200 mg dos veces por día) durante 2 meses no reveló interacciones farmacocinéticas.

#### **Topiramato**

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

La administración concomitante de Topiramato con Ácido Valproico también ha sido asociada con hipotermia en pacientes que han tolerado estos dos agentes por separado. Se recomiendan determinaciones de los niveles de amonio en sangre en pacientes que informaron aparición de hipotermia (ver Precauciones - Hipotermia).

#### **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.

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

  
Gador S.A.  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Mat. N° 11.889  
29

IF-2018-43051924-APN-DERM#ANMAT



**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.

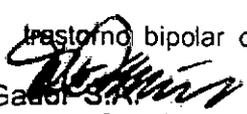
**Embarazo**

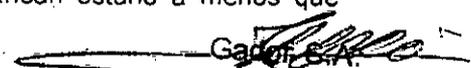
Embarazo Categoría D para epilepsia y para episodios maníacos asociados con trastorno bipolar.

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

Debido a los riesgos de disminución del coeficiente intelectual, defectos del tubo neural y otros eventos adversos fetales, los cuales pueden ocurrir muy tempranamente en el embarazo:

- Valproato no debería ser administrado a una mujer en edad fértil a menos que la droga sea esencial para el manejo de su condición médica. Esto es especialmente importante cuando el uso de valproato es considerado para una condición que usualmente no se asocia con una injuria permanente o muerte, (ej. Migraña).
- El uso de Valproato está contraindicado durante el embarazo en mujeres que reciben tratamiento para profilaxis de migraña.
- Valproato no debería ser usado para tratar mujeres que sufren epilepsia o trastorno bipolar que estén embarazadas o que planean estarlo a menos que

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

  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Mat. N° 13089

IF-2018-43051924-APN-DERM#ANMAT

A





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

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

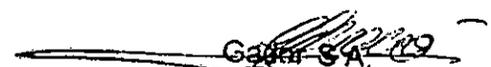
Valproato puede causar disminución de la puntuación de CI en niños cuyas madres fueron tratadas con valproato durante el embarazo.

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

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

  
Gadof S.A.  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Mat. N° 11.888



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, 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

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

  
Gador S.A.  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Mat. N° 11.869





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

*Generales:* astenia.

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

*Sistema hemolinfático:* trombocitopenia, equimosis.

*Sistema metabólico/nutricional:* aumento de peso, edema periférico

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

*Sistema respiratorio:* infección, faringitis, disnea.

*Piel y faneras:* alopecia.

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

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

*Generales:* 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, hipertonia, incoordinación, sueños anormales, trastorno de la personalidad.

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

*Piel y faneras:* rash, prurito, piel seca.

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

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

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

  
Gador S.A.  
Néstor Iván  
Co-Director Técnico  
Mat. N° 11.8895

IF-2018-43051924-APN-DERM#ANMAT



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, hipertonia, hipoquinesia, insomnio, parestesia, hiperreflexia, discinesia tardía, trastornos del pensamiento, vértigo.

*Sistema respiratorio:* disnea, rinitis.

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

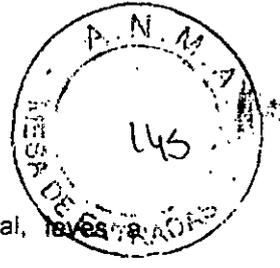
*Sentidos especiales:* ambliopía, conjuntivitis, sordera, sequedad ocular, otalgia, dolor ocular, tinnitus.

*Sistema genito-urinario:* dismenorrea, disuria, incontinencia urinaria.

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

Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Mat. N° 11.888

IF-2018-43051924-APN-DERM#ANMAT



**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.

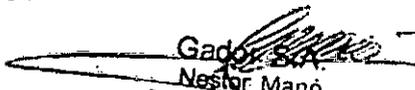
*Sistema respiratorio:* aumento de la tos, disnea, rinitis, sinusitis.

*Piel y faneras:* prurito, rash.

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

*Sistema genitourinario:* cistitis, metrorragia, hemorragia vaginal.

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

  
Gador S.A.  
Nestor Manó  
Co-Director Técnico  
Mat. N° 11.882  
IF-2018-43051924-APN-DERM#ANMAT



### **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.

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

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



**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.

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

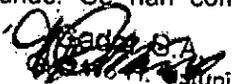
Es importante notificar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional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

[http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones\\_net/fvq\\_eventos\\_adversos\\_nuevo/index.html](http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/fvq_eventos_adversos_nuevo/index.html)

y/o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A. vía email a [farmacovigilancia@gador.com](mailto:farmacovigilancia@gador.com) o telefónicamente al 0800-220-2273.

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

La sobredosis de valproato puede producir somnolencia, bloqueo cardíaco y coma profundo. Se han comunicado casos fatales; sin embargo, hubo pacientes que se

  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Mat. N° 11099  
IF-2018-43051924-AN-1-1-1999-ANMAT



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**

**Optativamente otros Centros de Intoxicaciones."**

#### **PRESENTACIONES**

DIVALPREX® se presenta en envases conteniendo 20, 30, 40, 50, 100, 500 y 1000 comprimidos gastroresistentes, 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.

Directora Técnica: Olga N. Greco - Farmacéutica.

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

Fecha de última revisión:.....

  
Gustavo H. Osti  
Apoderado  
D.N.I. 13.553.71

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

40

IF-2018-43051924-APN-DERM#ANMAT



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

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

**Número:** IF-2018-43051924-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Lunes 3 de Septiembre de 2018

**Referencia:** prospectos 2525-18-4 Certificado N°56610

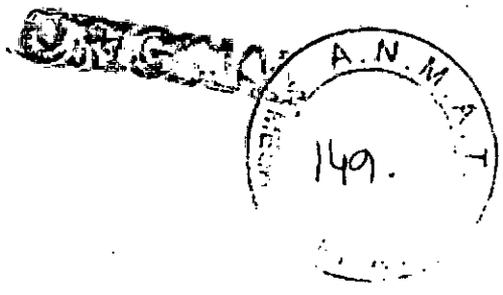
---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 40 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117584  
Date: 2018.09.03 12:55:51 -03'00'

Galeno Rojas  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117584  
Date: 2018.09.03 12:55:53 -03'00'



**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**DIVALPREX® 125, 250 y 500**  
**DIVALPROATO DE SODIO 125, 250 y 500 mg**

Comprimidos gastroresistentes

Venta bajo receta

Industria Argentina

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido gastroresistente 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

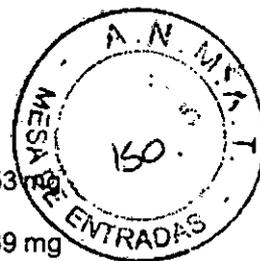
\*Compuesto por: Metanol/ Etanol, Goma laca, Cera Carnauba y Cera blanca.

Cada comprimido gastroresistente 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 ..... 39,691 mg
- Hidroxipropilmetilcelulosa ftalato..... 28,451 mg

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

Gador S.A. 41  
Néstor Manó  
Director Técnico  
IF-2018-43058138-APN-DEMA#ANMAT  
Mat. N° 11.889



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 gastroresistente 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.

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

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

  
Gador S.A.  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico 42  
Mat. N° 11-889  
IF-2018-43052138-APP-~~DERM~~DERM#ANMAT



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.

**¿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®:**

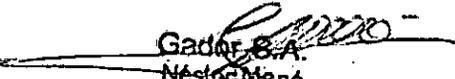
Antes de comenzar a tomar DIVALPREX®, coménteles a su médico sobre sus antecedentes de salud, incluyendo si usted:

- 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

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

  
Gador S.A.  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico 43  
Mat. N° 11.888  
IF-2018-43052138-APN-DERM#ANMAT



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
- Para prevención de la migraña, si estuviera embarazada

#### USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO

- 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.

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

  
Gadór S.A.  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico 44  
IF-2018-4305213-AR-ANMAT



- No deje de tomar DIVALPREX® sin consultar con su médico previamente. La suspensión brusca de la medicación puede causar problemas serios.
- Ingiere 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.*

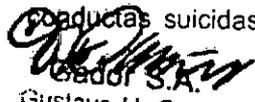
#### EFFECTOS INDESEABLES

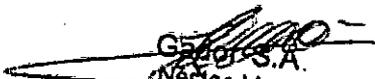
Al igual que todos los medicamentos, DIVALPREX® puede producir efectos indeseables o adversos, aunque no todas las personas los sufran.

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

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

  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Mat. N° 11.888

IF-2018-43052138-APN-DERM#ANMAT



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

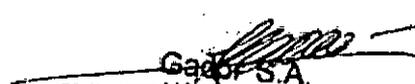
Estos no son todos los efectos adversos de DIVALPREX®, pregunte a su médico para más información.

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

#### RECORDATORIO

“Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo

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

  
Gador S.A.  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Mat. N° 11.889  
IF-2018-43052138-APN-DERM#ANMAT

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.

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

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

### MODO DE 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.

  
Gador S.A.  
Néstor Manó  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

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

47

IF-2018-43052138-APN-DERM#ANMAT



**"MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"**

**GADOR S.A**

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

Directora Técnica: Olga N. Greco - Farmacéutica.

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

Fecha de última revisión:.....

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

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

71



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

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

**Número:** IF-2018-43052138-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Lunes 3 de Septiembre de 2018

**Referencia:** inf pacientes 2525-18-4 Certificado N°56610

---

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.09.03 12:58:22 -03'00'

Galeno Rojas  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.09.03 12:58:23 -03'00'