



# Improval

## Divalproato de sodio

Vía oral

Comprimidos recubiertos

### Fórmulas

**Improval 125** Comprimidos recubiertos: Cada comprimido recubierto contiene Divalproato de sodio 134,55 mg (equivalente a Ácido valproico 125,00 mg). Excipientes: Povidona; Dióxido de silicio; Almidón pregelatinizado; Talco; Dióxido de titanio; Ftalato de hipromelosa; Monoglicéridos diacetilados; Rojo allura laca aluminica.

**Improval 250** Comprimidos recubiertos: Cada comprimido recubierto contiene Divalproato de sodio 269,06 mg (equivalente a Ácido valproico 250,00 mg). Excipientes: Povidona; Dióxido de silicio; Almidón pregelatinizado; Talco; Dióxido de titanio; Ftalato de hipromelosa; Monoglicéridos diacetilados; Rojo allura laca aluminica.

**Improval 500** Comprimidos recubiertos: Cada comprimido recubierto contiene Divalproato de sodio 538,10 mg (equivalente a Ácido valproico 500,00 mg). Excipientes: Povidona; Dióxido de silicio; Almidón pregelatinizado; Talco; Dióxido de titanio; Ftalato de hipromelosa; Monoglicéridos diacetilados; Rojo allura laca aluminica.

### Acción terapéutica

Anticonvulsivante.

### Indicaciones

**Epilepsia:** Es utilizado en el tratamiento de las crisis de ausencia simples o complejas. También puede ser utilizada, junto a otras drogas anticonvulsivantes en el manejo de otro tipo de epilepsias incluyendo las crisis de ausencia y crisis mixtas. En las Epilepsias Generalizadas Tónico-clónicas se la considera como droga de elección.

**Manía:** Está indicado como tratamiento de los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar.

**Migraña:** **Improval** está indicado para la profilaxis de la cefalea migrañosa. No hay evidencias que avale la utilidad del Divalproato de sodio como tratamiento agudo de este tipo de cefalea. Debido a que el Divalproato de sodio puede ser perjudicial para el feto, se deberá considerar su uso en mujeres con potencial de quedar embarazadas después de haber evaluado los riesgos/beneficios del tratamiento.

### Acción farmacológica

El mecanismo del efecto anticonvulsivante de Ácido valproico es desconocido. Los efectos de la droga podrían estar relacionados, en parte, al incremento de las concentraciones cerebrales del neurotransmisor inhibitorio ácido gama aminobutírico (GABA). Está comprobado que, independientemente de la etiología de la epilepsia, los niveles de GABA cerebrales se encuentran disminuidos.

### Farmacocinética:

**Absorción:** Luego de la administración oral, Divalproato sódico es rápida y casi completamente absorbido en el tracto gastrointestinal, siendo su biodisponibilidad de alrededor del 90 al 100%. Al administrarse con alimentos, la absorción del fármaco se retrasa pero no disminuye.

**Distribución:** El Ácido valproico se distribuye rápidamente. Se ha detectado la presencia del fármaco en el líquido cefalorraquídeo (aproximadamente 10% de las concentraciones séricas), en saliva (alrededor del 1% de las concentraciones plasmáticas) y en leche (1-10% de las concentraciones en plasma). La droga atraviesa la placenta. La unión a proteínas plasmáticas del Ácido valproico es dosis dependiente y saturable. La unión a

proteínas plasmáticas disminuye en pacientes ancianos, en pacientes con daño renal o enfermedad hepática o en presencia de otros fármacos que se unan a proteínas. Además el Ácido valproico puede desplazar a otras drogas que se unen a proteínas (por ejemplo, fenitoína, warfarina, tolbutamida, carbamazepina). La relación entre dosis y las concentraciones de Ácido valproico en sangre no son lineales; la concentración plasmática no aumenta con la dosis, debido a la saturación en la unión a proteínas. La farmacocinética de la droga libre en plasma es lineal. Aunque el Ácido valproico puede ser dializado, sólo se excreta la forma libre (10%).

**Metabolismo:** El Ácido valproico es metabolizado en casi su totalidad en el hígado. Las rutas metabólicas principales son la glucuronización, la beta oxidación mitocondrial y la oxidación microsomal.

**Eliminación:** El Ácido valproico se elimina por cinética de primer orden y se ha reportado una vida media de 8-20 horas. Los metabolitos del Ácido valproico son excretados por la orina principalmente como conjugados glucurónicos. Menos del 3% de la dosis administrada se elimina sin cambios en la orina.

### Posología y forma de administración

Los comprimidos de Ácido valproico son administrados por vía oral enteros y sin masticar. Varios regímenes de dosis han sido usados en diferentes estudios publicados. Una correlación entre las concentraciones plasmáticas de Ácido valproico y los efectos terapéuticos no han sido establecidos, pero sin embargo el rango terapéutico más ampliamente sugerido es el de 50-100 mcg / ml.

**Epilepsia:** (Niños mayores de 10 años y adultos) la dosis inicial de Ácido valproico como monoterapia o como adyuvante es de 10-15 mg / Kg / día. Las dosis pueden ir incrementando 5-10 mg / Kg / día a intervalos de una semana hasta que las crisis sean controladas o la aparición de efectos adversos eviten continuar aumentando la dosis. Es recomendado no superar los 60 mg / Kg / día. Cuando se desea rotar de una terapia anticonvulsivante a una monoterapia con Ácido valproico se deberá reducir un 25% cada 2 semanas el tratamiento anticonvulsivante original. Si la dosis diaria total de Ácido valproico excede los 250 mg, deberá dividirse en 2 o más la toma diaria para prevenir efectos adversos gastrointestinales.

**Manía:** La dosis inicial en el tratamiento de episodios maníacos es de 750 mg / día dividida en varias tomas. Las dosis de Ácido valproico deberán ser incrementadas progresivamente hasta alcanzar la respuesta adecuada sin exceder los 60 mg / Kg / día. Migraña: Se recomienda una dosis inicial de 250 mg dos veces por día de Ácido valproico. Algunos pacientes pueden mejorar su cuadro con una dosis inicial de hasta 1 g / día. Pacientes geriátricos: Debido a una disminución de la depuración (clearance) plasmático del Ácido valproico, se recomienda un inicio de dosificación reducido con incrementos más graduales de Ácido valproico, monitoreando regularmente la ingesta de alimentos y líquidos, deshidratación y somnolencia. La reducción o la discontinuación de la terapia debe ser evaluada cuando aparezca excesiva somnolencia.

### Contraindicaciones

El Ácido valproico no deberá administrarse a pacientes con enfermedad hepática o disfunción hepática significativa. Está contraindicado en pacientes con trastornos del ciclo de la urea y en aquellos con conocida hipersensibilidad a la droga o a alguno de los componentes de la especialidad medicinal.

### Precauciones y advertencias

**Hepatotoxicidad:** El Ácido valproico puede causar un serio daño hepático o potencialmente una hepatotoxicidad fatal. La función hepática deberá evaluarse al comienzo del tratamiento o durante el mismo, por lo que se sugiere evaluarla especialmente durante los 6 primeros meses del inicio del tratamiento. La terapia con Ácido valproico deberá suspenderse ante la evidencia o sospecha de algún tipo de alteración de la función hepática (principalmente las pruebas que reflejan la síntesis de proteínas). Existe riesgo de hepatotoxicidad en niños y pacientes que reciben Ácido valproico como coadyuvante de un tratamiento antiepiléptico, con enfermedades metabólicas congénitas, severos trastornos convulsivos acompañados de retardo mental o enfermedad orgánica cerebral. La frecuencia de la hepatotoxicidad fatal decrece con la edad.

**Pancreatitis:** Se han reportado casos de pancreatitis potencialmente mortales en niños y adultos en la fase inicial del tratamiento o después de varios años de tratamiento con Ácido valproico. La pancreatitis es un riesgo que afecta especialmente a niños pequeños y disminuye a medida que aumenta la edad. La misma puede ser hemorrágica con una rápida evolución desde el comienzo de la sintomatología hasta la muerte. El desarrollo de manifestaciones sugestivas de pancreatitis (dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia) requiere una pronta evaluación médica. Si el diagnóstico de pancreatitis es confirmado, el tratamiento con Ácido valproico deberá ser discontinuado y deberá iniciarse una terapia alternativa.

**Hiperamonemia (Trastornos del ciclo de la urea):** El uso de Ácido valproico ha sido asociado a la encefalopatía hiperamonéica. Los pacientes deben ser advertidos ante la presencia de síntomas tales como letargia, vómitos, cambios en el estado mental. El médico tratante deberá determinar la concentración de amonio en sangre; si ésta está elevada, se deberá discontinuar el tratamiento con Ácido valproico. Un apropiado tratamiento de la hiperamonemia deberá iniciarse y evaluar un eventual trastorno del ciclo de la urea. Las elevaciones asintomáticas de los niveles de amonio en sangre son más comunes que el cuadro de encefalopatía hiperamonéica. En pacientes con elevaciones asintomáticas del amonio plasmático deberán ser monitoreados; y si la elevación persistiera, deberá considerarse la discontinuación del tratamiento. Antes de la iniciación del tratamiento con Ácido valproico deberá considerarse la evaluación de trastornos del ciclo de la urea en: Pacientes con una historia de encefalopatía inexplicada o coma, encefalopatía asociada con una carga proteica, encefalopatía relacionada con el embarazo o postparto, retraso mental inexplicado, antecedentes de niveles plasmáticos elevados de amonio o glutamina, pacientes con vómitos y letargia cíclicos, irritabilidad episódica extrema, ataxia, nitrógeno ureico bajo o supresión proteica, pacientes con antecedentes familiares de trastornos del ciclo de la urea o antecedentes de muertes infantiles inexplicables (varones principalmente), pacientes con otros signos o síntomas de trastornos del ciclo de la urea.

**Trombocitopenia:** El Ácido valproico puede producir trombocitopenia e inhibición de la agregación plaquetaria. Se recomienda la realización de pruebas hematológicas antes y durante el tratamiento con la droga y antes de cualquier procedimiento quirúrgico. Si hubiera evidencias clínicas de hemorragias, hematomas o algún desorden de la coagulación durante la terapia con Ácido valproico, se considerará disminuir las dosis de la droga o el retiro de la misma hasta una mayor evaluación de los parámetros hemostáticos. Embarazo, fertilidad y lactancia: El Ácido valproico puede producir efectos teratogénicos. Existen datos que sugieren una incidencia aumentada de malformaciones congénitas asociadas con el uso de Ácido valproico en mujeres con trastornos convulsivos durante el embarazo, en comparación con mujeres embarazadas con trastornos convulsivos, que no utilizaron drogas antiepilépticas durante el mismo; en mujeres embarazadas con trastornos convulsivos que utilizaron otras drogas anticonvulsivantes; y en comparación con la población en general. El uso de Ácido valproico, en mujeres en edad fértil, será evaluado y se considerarán los riesgos contra los beneficios potenciales del tratamiento. La incidencia de defectos del tubo neural en el feto está aumentada en mujeres embarazadas que reciben valproato en el primer trimestre de embarazo. Se han informado de otras anomalías congénitas (defectos craneofaciales, malformaciones cardiovasculares, otras anomalías que involucran distintos órganos y sistemas) compatibles e incompatibles con la vida. Han sido reportadas malformaciones congénitas en niños de mujeres tratadas con Ácido valproico durante el embarazo; no hay suficientes datos disponibles para determinar la incidencia de estas anomalías. También se ha informado acerca de que los niños nacidos de madres, quienes fueron tratadas con Ácido valproico durante el embarazo, tienen un mayor riesgo de tener puntajes bajos en los test cognitivos, en comparación con otros niños nacidos de madres quienes estaban expuestas a otra medicación anticonvulsiva. La mayor incidencia de defectos congénitos en mujeres con trastornos convulsivos tratadas con drogas antiepilépticas no puede considerarse como una relación causa/efecto. Se sugiere que las medicaciones antiepilépticas no debieran ser suspendidas en forma abrupta en pacientes embarazadas que reciben la droga para prevenir crisis epilépticas mayores debido a la alta posibilidad de precipitar el status epilepticus con presencia de hipoxia y riesgo de muerte. En los casos en los que la severidad y la frecuencia del trastorno convulsivo fueran tales que el retiro de la medicación no ofreciera ningún riesgo serio para la paciente, se podrá considerar la interrupción del fármaco antes y durante el embarazo. Sin embargo, aún hasta un ataque convulsivo leve puede presentar cierto riesgo para el feto/embrión en desarrollo. Debido a que el Ácido valproico se distribuye en la leche, la droga debe ser usada con precaución durante la lactancia; los potenciales riesgos para el lactante son desconocidos. Ideas y comportamiento suicida: En base a un reporte internacional acerca de comportamientos suicidas e ideas suicidas con drogas antiepilépticas (DAES), se ha observado un incremento en el riesgo de este tipo de conductas luego de aproximadamente una semana de comenzar el tratamiento con la droga antiepiléptica, prolongándose el efecto durante 24 meses. En la evaluación de estudios clínicos controlados por medio del metanálisis con DAES, utilizados para tratar epilepsia, trastornos bipolar, migraña y dolor neuropático, se detectó que los pacientes que los recibieron tuvieron el doble de riesgo de comportamiento o ideación suicida (0,43%) en comparación con los pacientes tratados con placebo (0,22%). Se aclara que estos estudios no han determinado grupos de riesgo u otros factores que pudieran ser necesarios para establecer una asociación y advertencia. Se debe avisar, tanto a los pacientes como a los cuidadores de éstos, acerca de la necesidad de asistencia médica en caso de aparición de signos de depresión, ideación o de comportamiento suicida.



Pacientes pediátricos: Cuando se administre Ácido valproico a niños menores de 3 años se recomienda hacerlo como monoterapia. Deberá evaluarse el beneficio potencial del uso de Ácido valproico frente al riesgo de insuficiencia hepática o pancreatitis en estos pacientes antes de iniciar el tratamiento. También debe evitarse el uso concomitante de salicilatos en niños menores de 3 años a causa del riesgo de toxicidad hepática. Los pacientes deberán ser advertidos de la posibilidad de ganar peso al inicio del tratamiento, por lo que deberán adoptarse medidas apropiadas para minimizar este riesgo. La influencia de Ácido valproico sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias es importante. Se debe advertir al paciente la posibilidad de que el Ácido valproico cause la aparición de somnolencia, especialmente en casos de politerapia anticonvulsiva o en asociación con benzodiacepinas.

#### Interacciones medicamentosas

Efecto del Ácido valproico sobre neurolépticos, inhibidores de la MAO, antidepresivos y benzodiacepinas: Ácido valproico puede potenciar el efecto de otros psicotrópicos, como neurolépticos, IMAO, antidepresivos y benzodiacepinas; por lo tanto se recomienda un control de la dosificación de estos últimos.

Diazepam: El Ácido valproico desplaza al diazepam de su sitio de unión a proteínas e inhibe su metabolismo. La coadministración del Ácido valproico aumenta la fracción libre del diazepam. El clearance plasmático y el volumen de distribución del diazepam libre se reducen en presencia del Ácido valproico. La vida media de eliminación del diazepam no varió con la administración de Ácido valproico.

Amitriptilina / Nortriptilina: La coadministración con amitriptilina o con nortriptilina, produce una disminución del clearance de amitriptilina y nortriptilina. La administración concomitante de ambas drogas (Ácido valproico y amitriptilina) raramente ha sido asociado con toxicidad. Se recomienda monitorear las concentraciones de amitriptilina cuando se la asocia con Ácido valproico.

Topiramato: La administración concomitante de Ácido valproico y topiramato se ha visto asociada a hiperamonemia con o sin encefalopatía en pacientes quienes habían tolerado ambas drogas por separado.

Etosuximida: El Ácido valproico inhibe el metabolismo de etosuximida por lo que se incrementan las concentraciones en plasma de esta última. Los pacientes tratados con Ácido valproico y etosuximida, especialmente junto con otros anticonvulsivantes, deberán controlarse las concentraciones séricas de ambas drogas.

Felbamato: La administración concomitante de Ácido valproico y felbamato, resultó en un incremento del 35% en la concentración sérica máxima media de Ácido valproico. Será necesario disminuir las dosis de Ácido valproico cuando se administre con el felbamato. Lamotrigina: El Ácido valproico inhibe el metabolismo de la lamotrigina con el consiguiente aumento de la vida media. Se han reportado casos de rash cutáneo cuando se asociaron lamotrigina con Ácido valproico. La dosis de lamotrigina deberá reducirse cuando se coadministre con Ácido valproico.

Fenobarbital: La administración concomitante de fenobarbital y Ácido valproico puede resultar en un incremento de las concentraciones séricas del fenobarbital (a través de la inhibición del catabolismo hepático) con posible aparición de sedación grave y una excesiva somnolencia. Esta combinación puede producir depresión del sistema nervioso central (posiblemente severa) y hasta algunos pacientes han presentado un cuadro comatoso con dicha asociación. Se recomienda ejercer una vigilancia clínica durante los primeros 15 días de tratamiento, reducir inmediatamente las dosis de fenobarbital si apareciera sedación y determinar las concentraciones séricas de fenobarbital.

Carbamazepina: Se ha descrito que la administración conjunta de Ácido valproico y carbamazepina causa toxicidad clínica, el ácido valproico puede incrementar los niveles de carbamazepina hasta un nivel tóxico a pesar de que los niveles de carbamazepina se mantengan dentro del rango terapéutico.

Clonazepam: La administración concomitante de Ácido valproico y clonazepam ha producido estados de ausencia en pacientes con antecedentes de este tipo de crisis, por lo que se recomienda evitar el uso concomitante de ambas drogas.

Fenitoína: El Ácido valproico desplaza a la fenitoína de sus sitios de unión a la albúmina y reduce su catabolismo hepático por lo que se incrementa la forma libre de fenitoína y un posible incremento en la intoxicación por fenitoína. Es importante monitorear las concentraciones plasmáticas de fenitoína si se va a coadministrar Ácido valproico.

Agentes antiinfecciosos: Zidovudina: El Ácido valproico puede incrementar las concentraciones séricas de zidovudina dando lugar a un aumento de la toxicidad de este fármaco. Rifampicina: Un estudio que comprendió la administración de una dosis única de Ácido valproico (7 mg / Kg) 36 horas después de 5 noches de administración de rifampicina (600 mg / día) mostró un incremento del 40% en la depuración del Ácido valproico. Deberá ajustarse la dosis de Ácido valproico cuando se coadministre con rifampicina. Antibióticos carbapenémicos: Se ha observado una reducción clínicamente significativa de las concentraciones séricas del Ácido valproico en pacientes tratados

con antibióticos carbapenémicos (ertapenem, imipenem, meropenem) que puede producir pérdida del control de las convulsiones. Se recomienda controlar frecuentemente las concentraciones plasmáticas de Ácido valproico al inicio del tratamiento con estos antibióticos.

Otras drogas: Debido a que el Ácido valproico puede afectar los tiempos de coagulación, éste debe ser administrado con precaución en pacientes tratados con aspirina y warfarina. Tolbutamida: En estudios *in vitro* se agregó tolbutamida a muestras de plasma tomadas de pacientes tratados con Ácido valproico, la fracción libre de tolbutamida aumentó 20 a 50%. Se desconoce la relevancia clínica de dicho desplazamiento. Antiácidos: Habitualmente, el Ácido valproico en asociación con antiácidos no reveló ningún efecto sobre la absorción del Ácido valproico. Clorpromazina: Un estudio reveló un aumento leve en los niveles de Ácido valproico cuando se asociaba a clorpromazina. Haloperidol: Un estudio reveló que no se registraron variaciones significativas en los niveles mínimos de Ácido valproico. Las siguientes drogas no han revelado interacciones clínicamente significativas cuando se asociaron con Ácido valproico: Acetaminofen, clozapina, litio, lorazepam, anticonceptivos esteroides orales.

#### Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentemente descritas son las molestias gastrointestinales (dolor, náuseas y diarrea) que suelen ocurrir al comienzo del tratamiento, aunque normalmente desaparecen a los pocos días, sin discontinuar el tratamiento. Se han observado casos graves (e incluso fatales) de daño hepático, particularmente en niños tratados con dosis altas o en combinación con otros antiepilépticos.

Sistema gastrointestinal: Náuseas, dolor abdominal, diarrea. Estos efectos adversos son usualmente transitorios y raramente requieren de la discontinuación del tratamiento, pueden ser minimizados administrando la droga con las comidas o disminuir las dosis o incrementarlas más lentamente. También se informaron casos de anorexia, calambres abdominales y constipación.

Pancreatitis: (Ver precauciones y advertencias).

Sistema nervioso: Se observaron efectos sedantes en pacientes que recibían Ácido valproico como monoterapia, y en mayor frecuencia en pacientes tratados con terapia combinada. La sedación suele desaparecer con la reducción de la otra medicación antiepiléptica. Se ha observado temblor (posiblemente relacionado con la dosis), alucinaciones, ataxia, cefalea, nistagmo, diplopía, asterixis, disartria, confusión, mareos, vértigo, hipoestesia, incoordinación y parkinsonismo. Como, ha sido reportado raramente en caso como monoterapia o en combinación con fenobarbital. Raramente pacientes han desarrollado encefalopatía con o sin fiebre sin evidencias de disfunción hepática o concentraciones anormales de Ácido valproico. Otros reportes han descrito atrofia cerebral reversible y demencia.

Alteraciones hepáticas: Elevaciones menores de las transaminasas hepáticas y LDH ocurren en forma frecuente en pacientes tratados con Ácido valproico. Ocasionalmente el incremento de la concentración de la bilirrubinemia y cambios en otros parámetros hepáticos podría reflejar una potencial hepatotoxicidad seria (ver precauciones y advertencias).

Sistema endocrino y metabólico: Encefalopatía hiperamonémica (ver precauciones y advertencias). Hiponatremia y secreción alterada de la hormona antidiurética (ADH), hiperglucemia. Se han registrado casos raros de síndrome de Fanconi (principalmente reportado en niños). Muy raramente, hiponatremia.

Hematológicos: Se han presentado casos de trombocitopenia e inhibición de la agregación plaquetaria que pueden alterar el tiempo de sangría, aparición de petequias, hematomas, epistaxis y franca hemorragia. Raramente anemia, leucopenia y pancytopenia. También han sido reportados linfocitosis, eosinofilia, macrocitos, porfiria intermitente aguda, aplasia de médula ósea.

Trastornos del oído: Pérdida de la audición, reversible o irreversible se ha reportado en pacientes tratados con Ácido valproico, sin embargo no hay establecida una relación causal con la droga.

Piel y tejido celular subcutáneo: Frecuentemente alopecia (transitoria y relacionada con la dosis). Muy raramente necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme. Pueden aparecer reacciones cutáneas de tipo erupción exantematosas. Trastornos renales y urinarios: Euresis e infección del tracto urogenital.

Trastornos psiquiátricos: Se han informado de trastornos emocionales, psicosis, agresividad, depresión, hostilidad, hiperactividad y deterioro del comportamiento. Trastornos músculo-esqueléticos y tejido conectivo: Debilidad, disminución de la masa ósea (derivando en osteoporosis, osteopenia y fracturas) durante el tratamiento prolongado con Ácido valproico.

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

#### Sobredosificación

La sobredosis de Ácido valproico puede producir somnolencia, bloqueo cardíaco y coma. En los casos de sobredosificación, la fracción de la droga libre (no unida a proteínas) es alta, y la hemodilúsis o la hemodilúsis junto a la hemoperfusión pueden eliminar gran parte de la droga. El beneficio del lavado gástrico puede tener un valor limitado debido a la rápida absorción de la droga. Se deberán aplicar medidas generales de apoyo sobre todo en el mantenimiento de una adecuada diuresis. La naloxona puede revertir los efectos depresores de la sobredosis del Ácido valproico a nivel del SNC pero teóricamente podría revertir los efectos anticonvulsivantes del Ácido valproico, lo que implica un control del uso de naloxona como terapia de rescate en pacientes con epilepsia. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247, Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

#### Presentaciones

**Improval 125** Comprimidos recubiertos: Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

 Comprimidos oblongos de color rosa.

**Improval 250** Comprimidos recubiertos: Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

 Comprimidos oblongos de color rosa.

**Improval 500** Comprimidos recubiertos: Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

 Comprimidos oblongos de color rosa.

**MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL HASTA SU UTILIZACION**

Venta bajo receta.

Industria Argentina.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 58.089.

Directora Técnica: Jorgelina D'Angelo, Farmacéutica.

Elaborado en José E. Rodó 6424, C1440AKJ Ciudad Autónoma de Buenos Aires y Álvaro Barros 1113, B1838CMC Luis Guillón, Pcia. de Buenos Aires.

Fecha de última actualización: Agosto de 2016.

Producto medicinal.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Conservar en lugar seco a temperatura inferior a 30°C.

Información a profesionales y usuarios: ☎ 0-800-333-5658

Roemmers S.A.I.C.F.

Fray Justo Sarmiento 2350,

B1636AKJ Olivos,

Pcia. de Buenos Aires.

www.roemmers.com.ar

B 1120501870  
12889 0517

113 / 1322



**ROEMMERS**  
CONCIENCIA POR LA VIDA