



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-122707668-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-122707668-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR SA solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DIVALPREX ER 250 – DIVALPREX ER 500 / DIVALPROATO DE SODIO, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN EXTENDIDA / DIVALPROATO DE SODIO (equivalente a 250 mg de Ácido valproico) 269,05 mg y (equivalente a 500 mg de Ácido valproico) 538,1 mg; aprobada por Certificado N° 56.610.

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

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma GADOR SA propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DIVALPREX ER 250 – DIVALPREX ER 500 / DIVALPROATO DE SODIO, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN EXTENDIDA / DIVALPROATO DE SODIO (equivalente a 250 mg de Ácido valproico) 269,05 mg y (equivalente a 500 mg de Ácido valproico) 538,1 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2022-06002794-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2022-06002903-APN-DERM#ANMAT.

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

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

EX-2021-122707668-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2022.02.07 18:02:56 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.02.07 18:03:00 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

DIVALPREX® ER
DIVALPROATO DE SODIO
(Equivalente a ACIDO VALPROICO)
COMPRIMIDOS DE LIBERACION EXTENDIDA

Industria Argentina

Venta bajo receta

COMPOSICION

Cada comprimido de liberación extendida de **DIVALPREX® ER 250** contiene:

Divalproato de sodio (equivalente a 250 mg de Acido valproico).....	269,05 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa K 15 M CR.....	227,5 mg
Lactosa monohidrato.....	70,965 mg
Celulosa microcristalina PH 101.....	62,985 mg
Silica coloidal anhidra.....	19,5 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 3cP ¹⁾	1,4586 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 6cP ¹⁾	1,4586 mg
Dióxido de titanio ¹⁾	1,50722 mg
Polietilenglicol 400 ¹⁾	0,38896 mg
Polisorbato 80 ¹⁾	0,04862 mg
Etanol ²⁾	0,08556 mg
Goma laca ²⁾	0,03588 mg
Cera blanca ²⁾	0,00828 mg

Cera carnauba ²⁾.....0,00828 mg

¹⁾ Componentes que corresponden a **4,862 mg** de **Opadry YS 1 7003 blanco**.

²⁾ Componentes que corresponden a **0,1382 mg** de **Opaglos GS 2 0700**.

Cada comprimido de liberación extendida de **DIVALPREX® ER 500** contiene:

Divalproato de sodio (equivalente a 250 mg de Acido valproico).....538,1 mg

Hidroxipropilmetilcelulosa K 15 M CR.....350 mg

Lactosa monohidrato.....36,9 mg

Celulosa microcristalina PH 101.....45 mg

Silica coloidal anhidra.....30 mg

Hidroxipropilmetilcelulosa 3cP ¹⁾.....5,4201 mg

Hidroxipropilmetilcelulosa 6cP ¹⁾.....5,4201 mg

Dióxido de titanio ¹⁾.....5,60077 mg

Polietilenglicol 400 ¹⁾.....1,44536 mg

Polisorbato 80 ¹⁾.....0,18067 mg

Óxido de hierro amarillo 10.....1,549 mg

Etanol ²⁾.....0,23808 mg

Goma laca ²⁾.....0,09984 mg

Cera blanca ²⁾.....0,02304 mg

Cera carnauba ²⁾.....0,02304 mg

¹⁾ Componentes que corresponden a **18,067 mg** de **Opadry YS 1 7003 blanco**.

²⁾ Componentes que corresponden a **0,384 mg** de **Opaglos GS 2 0700**.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiepiléptico y preventivo de la migraña. Antimaníaco. Código ATC: N03AG01.

INDICACIONES

Manía: Los comprimidos de Divalproato de sodio ER están indicados para el tratamiento de los episodios maníacos agudos o mixtos asociados con el trastorno bipolar, con o sin signos psicóticos.

Un episodio maniaco es un período caracterizado por humor irritable, expansivo o anormal y persistentemente elevado. Los síntomas típicos de manía incluyen verborragia, hiperactividad motora, escasa necesidad de sueño, fuga de ideas, delirio de grandeza, juicio pobre, agresividad y posible hostilidad.

Un episodio mixto está caracterizado por los criterios de un episodio maníaco junto con aquellos de un episodio de depresión mayor (humor deprimido, pérdida de interés o placer en casi todas las actividades).

La eficacia de Divalproato de sodio ER está basada en parte en estudios llevados a cabo en esta indicación y fue confirmada en un estudio de tres semanas de duración en pacientes que reunían los criterios del DSM-IV TR para el trastorno bipolar I, de tipo maníaco o mixto, quienes fueron internados por manía aguda.

La efectividad de Divalproato de sodio ER para el uso a largo plazo en manía, es decir, más de 3 semanas, no ha sido demostrada en estudios clínicos controlados. Por lo tanto, los médicos que decidan la utilización de Divalproato de sodio ER por períodos prolongados deberán reevaluar continuamente los riesgos y beneficios a largo plazo de la droga en cada caso en particular.

Epilepsia: Divalproato de sodio ER está indicado como monoterapia y como terapia adjunta en 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.

Los comprimidos de Divalproato de sodio de liberación extendida, también están indicados para el uso 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: Divalproato de sodio ER está indicado para la prevención de la migraña en adultos. No existe evidencia que avale la utilidad de Divalproato de sodio ER en el tratamiento del episodio agudo de este tipo de cefalea.

ACCION FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

El Divalproato de sodio se disocia a ión Valproato en el tracto gastrointestinal. Aún no se ha establecido el mecanismo por el cual el Valproato ejerce su acción terapéutica. Se ha sugerido que su acción antiepiléptica se debe al aumento de las concentraciones de Ácido gama-aminobutírico (GABA) en el cerebro.

Farmacodinamia

La relación entre concentración plasmática y respuesta clínica no está bien documentada. Un factor contribuyente es la unión a las proteínas no lineal dependiente de la concentración del Valproato, lo que afecta el clearance de la droga. Por lo tanto, el monitoreo de la concentración sérica de Valproato total no constituye un índice confiable de los compuestos bioactivos del Valproato. Por ejemplo, debido a que la unión del Valproato a las proteínas plasmáticas depende de la concentración, la fracción libre aumenta aproximadamente entre un 10% con concentraciones de 40 mcg/ml y un 18,5% con concentraciones de 130 mcg/ml. En ancianos, en pacientes con hiperlipemia y en aquéllos con enfermedades hepáticas o renales, la fracción libre es más elevada que la esperada.

Manía: En un estudio clínico controlado contra placebo en manía aguda, los pacientes fueron dosificados hasta lograr la respuesta clínica, con concentraciones plasmáticas valle de entre 85 y 125 mcg/ml (ver *Posología y Forma de Administración*).

Epilepsia: 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.

Farmacocinética

Absorción/Biodisponibilidad: La biodisponibilidad absoluta de los comprimidos de Divalproato de sodio ER administradas como una dosis única después de las comidas, fue aproximadamente del 90% en relación a la infusión intravenosa.

Cuando se administra en iguales dosis totales diarias, la biodisponibilidad de Divalproato de sodio ER es menor que la del Divalproato de sodio (comprimidos recubiertos gastroresistentes). En estudios de dosis múltiples en sujetos sanos (N=82) y en pacientes con epilepsia (N=86), cuando se administró en ayuno y sin ayuno Divalproato de sodio ER una vez al día, produjo un promedio de biodisponibilidad del 89% en relación a una dosis diaria total e igual de Divalproato de sodio administrado 2, 3 ó 4 veces al día. El tiempo medio para alcanzar las concentraciones máximas de Valproato (C_{max}) después de la administración de Divalproato de sodio ER, variaron de 4 a 17 hs. Después de la administración de varias dosis únicas diarias de Divalproato de sodio ER, la fluctuación entre las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas de Valproato, fue de 10-20% inferior a la de Divalproato de sodio convencional administrado 2,3 ó 4 veces por día.

Conversión de Divalproato de sodio a Divalproato de sodio ER:

Cuando el Divalproato de sodio ER es dado en dosis de 8 a 20 % mayores a la dosis diaria total de Divalproato de sodio, ambas formulaciones son bioequivalentes. En 2

estudios cruzados, aleatorizados, fueron comparadas dosis diarias múltiples de Divalproato de sodio con dosis diarias únicas de un 8 a 20% mayores de Divalproato de sodio ER. En dichos estudios los regímenes de Divalproato de sodio ER y Divalproato de sodio fueron equivalentes en relación al área bajo la curva. Adicionalmente, la C_{max} de Valproato fue menor y la C_{min} fue mayor o igual para Divalproato de sodio ER en relación a los regímenes de Divalproato de sodio (ver tabla).

Biodisponibilidad de los comprimidos de Divalproato ER relativo al Divalproato de sodio cuando la dosis de Divalproato ER es de 8 a 20 % mayor.

Población	Regímenes	BIODISPONIBILIDAD RELATIVA		
		AUC ₂₄	C _{max}	C _{min}
Voluntarios sanos (N=35)	1000 y 1500 mg Divalproato de sodio ER vs. 875 y 1250 mg Divalproato de sodio	1,059	0,882	1,173
Pacientes con epilepsia con drogas antiepilépticas concomitantes inductoras de enzimas (N=64)	1000 a 5000 mg Divalproato de sodio ER vs. 875 a 4250 mg Divalproato de sodio	1,008	0,899	1,022

Drogas antiepilépticas concomitantes (fueron evaluadas Topiramato, Fenobarbital, Carbamazepina, Fenitoína y Lamotrigina), que inducen el sistema de la citocromo P450, no alteraron significativamente la biodisponibilidad de Valproato cuando se realizó la conversión de Divalproato de sodio a Divalproato de sodio ER.

Distribución:

Unión a proteínas: La unión del Valproato a proteínas plasmáticas depende de la concentración y la fracción libre aumenta aproximadamente entre un 10% con concentraciones de 40 mcg/ml y un 18,5% con concentraciones de 130 mcg/ml. La unión del Valproato a las proteínas disminuye en los ancianos, en pacientes con hepatopatías crónicas, pacientes con deterioro renal y en presencia de otras drogas (por ejemplo, Aspirina). Por el contrario, el Valproato puede desplazar a ciertas drogas que se unen a las proteínas (por ejemplo la Fenitoína, Carbamazepina, Warfarina y Tolbutamida) (ver

Precauciones, Interacciones Medicamentosas).

Distribución en el SNC: Las concentraciones de Valproato en el líquido cefalorraquídeo (LCR) se aproximan a las concentraciones libres en el plasma (alrededor del 10% de la concentración total).

Metabolismo: El Valproato es metabolizado casi en su totalidad por el hígado. En 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 Beta-oxidación en las mitocondrias, lo que generalmente representa más del 40% de la dosis. Normalmente, menos del 15-20% de la dosis se elimina por otros mecanismos oxidativos. Menos del 3% de la dosis administrada se excreta intacta en la orina.

La relación entre la dosis y la concentración de Valproato total no es 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 libre es lineal.

Eliminación: El clearance plasmático medio y el volumen de distribución del Valproato total son de 0,56 litro/h/1,73 m² y 11 litros/1,73 m², respectivamente. El clearance plasmático medio y el volumen de distribución del Valproato libre son de 4,6 litros/h/1,73 m² y 92 litros/1,73 m². La vida media terminal promedio del Valproato como monoterapia osciló entre 9 a 16 horas después de la administración oral de 250 mg a 1000 mg.

Los valores citados se aplican principalmente a pacientes que no reciben drogas que afectan los sistemas enzimáticos del metabolismo hepático. Por ejemplo, los pacientes que reciben agentes antiepilépticos inductores de enzimas (Carbamazepina, Fenitoína y Fenobarbital) depurarán el Valproato en forma más rápida. Debido a estos cambios en el clearance del Valproato, deberá intensificarse el monitoreo de las concentraciones antiepilépticas cada vez que se agreguen o se suspendan fármacos antiepilépticos

concomitantes.

Poblaciones especiales:

Niños: El perfil farmacocinético de valproato seguido de la administración de divalproato de sodio ER fue caracterizado en un estudio multicéntrico, abierto, sin ayunar y de dosis múltiple en niños y adolescentes. Las dosis de divalproato de sodio ER una vez al día oscilaron entre 250-1750 mg. La administración de divalproato de sodio ER una vez al día en pacientes pediátricos (10 a 17 años) produjo perfiles de tiempo-concentración plasmáticos de Valproato similar a aquellos que han sido observados en adultos. Los pacientes pediátricos (entre 3 meses y 10 años) poseen un 50% más de clearance, expresado en el 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: Se ha demostrado que la capacidad de los pacientes de edad avanzada (rango etario: 68 a 89 años) para eliminar Valproato es reducida en comparación con la de los pacientes adultos jóvenes (entre 22 y 26 años). El clearance intrínseco se reduce en un 39% y la fracción libre aumenta en un 44%. Por consiguiente, deberá reducirse la dosis inicial en los ancianos (ver Posología y Forma de Administración).

Sexo: No existen diferencias en el clearance de la fracción libre, corregido por área de superficie corporal, entre hombres y mujeres ($4,8 \pm 0,17$ y $4,7 \pm 0,07$ litros/h por $1,73 \text{ m}^2$, respectivamente).

Raza: No se han evaluado los efectos de la raza sobre la cinética del Valproato.

Enfermedades hepáticas: Las enfermedades hepáticas alteran la capacidad de eliminar Valproato. En un estudio, el clearance del Valproato libre disminuyó un 50% en 7 pacientes con cirrosis y un 16% en 4 pacientes con hepatitis aguda, en comparación con 6 pacientes sanos. En dicho estudio, la vida media del Valproato aumentó de 12 a 18 horas.

Las enfermedades hepáticas también están asociadas con menores concentraciones de albúmina y mayores fracciones libres (incremento de 2 a 2,6 veces) de Valproato. Por consiguiente, el monitoreo de las concentraciones totales puede dar lugar a interpretaciones falsas, ya que en pacientes con hepatopatías las concentraciones libres pueden ser muy elevadas, mientras que las concentraciones totales pueden parecer normales (ver *Advertencias, Contraindicaciones*).

Enfermedades renales: Se ha informado de una ligera reducción (27%) en el clearance del 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 de un 20%.

Por lo tanto, no sería 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 interpretaciones erróneas.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

DIVALPREX® ER es un producto de liberación extendida para administración oral una vez al día. Los comprimidos de DIVALPREX® ER deben ingerirse enteros, sin masticar.

Manía

La dosis Inicial recomendada de DIVALPREX® ER es de 25 mg/kg/día administrada una vez al día. Esta dosis deberá aumentarse tan rápidamente como sea posible hasta alcanzar la menor dosis terapéutica que produzca el efecto clínico deseado o el rango de concentraciones plasmáticas deseadas. En un estudio clínico controlado contra placebo en manía aguda o tipo mixto, los pacientes se dosificaron hasta llegar a una respuesta clínica, con concentraciones plasmáticas valle de entre 85 y 125 mcg/ml. La dosis máxima recomendada es de 60 mg/kg/día.

No hay evidencias disponibles de estudios controlados que orienten al médico en el manejo a más largo plazo de un paciente que mejore durante el tratamiento con Divalproato de sodio ER de un episodio maniaco agudo. Si bien existe consenso de que el tratamiento farmacológico más allá de una respuesta aguda resulta deseable, tanto para el mantenimiento de la dosis inicial como para la prevención de nuevos episodios maníacos, no hay datos que avalen los beneficios de Divalproato de sodio ER en tales tratamientos durante períodos más largos (es decir, más allá de 3 semanas).

Epilepsia

DIVALPREX® ER Como la dosificación de Divalproato de sodio se titula en forma ascendente, las concentraciones de Fenobarbital, Carbamazepina, Fenitoína, Clonazepam, Diazepam, Etosuximida, Lamotrigina y/o Tolbutamida pueden verse afectadas (ver *Precauciones - Interacciones Medicamentosas*).

Crisis Parciales Complejas (CPC): Para adultos y niños de 10 o más años de edad.

Monoterapia (terapia inicial)

El Divalproato de sodio no ha sido sistemáticamente estudiado como terapia inicial.

El tratamiento debe iniciarse con dosis de 10 a 15 mg/kg/día, con incrementos de 5 a 10 mg/kg/semana hasta alcanzar una respuesta clínica óptima; generalmente dicha respuesta se alcanza con dosis diarias inferiores a 60 mg/kg/día. Si no se logra una respuesta óptima, deberán medirse los niveles plasmáticos para determinar si están o no dentro de los niveles aceptados en general (50 a 100 mcg/ml). No pueden hacerse recomendaciones con respecto a la seguridad de Valproato en dosis superiores a 60 mg/kg/día.

La probabilidad de trombocitopenia aumenta significativamente con concentraciones plasmáticas totales mínimas de Valproato superiores a 110 mcg/ml en mujeres y 135 mcg/ml en hombres.

El beneficio de un mejor control de las crisis con mayores dosis debe ser evaluado en contraposición a la posibilidad de una mayor incidencia de reacciones adversas.

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 una respuesta clínica óptima. Habitualmente ésta se alcanza con dosis diarias inferiores a 60 mg/kg/día. Si dicha respuesta no se alcanza, deberán medirse los niveles plasmáticos para determinar si están dentro del rango terapéutico usualmente aceptado (50-100 mcg/ml). No pueden hacerse recomendaciones con respecto a la seguridad del Valproato para su uso en dosis mayores a 60 mg/kg/día.

La dosificación de las drogas antiepilépticas concomitantes (AED) puede reducirse habitualmente en aproximadamente un 25% cada dos semanas.

Esta reducción puede iniciarse al comienzo del tratamiento con Divalproato sódico o demorarse por una a dos semanas si se sospecha la ocurrencia de crisis como consecuencia de la misma.

La velocidad y duración de la suspensión de la droga antiepiléptica concomitante puede ser altamente variable y los pacientes serán rigurosamente monitoreados durante este período debido al posible aumento de frecuencia de las crisis.

Terapia adjunta

El Divalproato de sodio puede agregarse al régimen en dosis de 10 a 15 mg/ kg/día. La dosificación puede aumentarse de 5 a 10 mg/kg/semana hasta alcanzar una respuesta clínica óptima. Habitualmente dicha respuesta se logra con dosis diarias inferiores a 60 mg/kg/día.

Si el resultado no se alcanzara, deberán medirse los niveles plasmáticos para

determinar si están o no dentro del rango usualmente aceptado (50 a 100 mcg/ml). No puede hacerse ninguna recomendación acerca de la seguridad del Valproato en dosis mayores a 60 mg/kg/día.

En un estudio de tratamiento adjunto para CPC, en el cual los pacientes recibían Carbamazepina o Fenitoína agregados al Valproato, no fue necesario realizar ajustes de la dosis de Carbamazepina o Fenitoína. Sin embargo, dado que el valproato puede interactuar con estas u otras drogas antiepilépticas administradas concomitantemente, así como con otras drogas (ver *Precauciones - Interacciones Medicamentosas*), se recomienda determinar periódicamente las concentraciones plasmáticas de las drogas antiepilépticas concomitantes durante la primera fase del tratamiento (ver *Precauciones - Interacciones Medicamentosas*).

Crisis de ausencia simple y compleja:

La dosis inicial recomendada es de 15 mg/kg/día, aumentando a intervalos de una semana entre 5 y 10 mg/kg/día hasta que puedan controlarse las crisis o los efectos adversos impidan posteriores aumentos. La dosis máxima recomendada es de 60 mg/kg/día.

No se ha establecido una correlación válida entre la dosis diaria, las concentraciones séricas y el efecto terapéutico. Sin embargo, se considera que la concentración sérica terapéutica de Valproato para la mayoría de los pacientes con crisis de ausencia oscila entre 50 y 100 mcg/ml. Algunos pacientes pueden ser controlados con concentraciones séricas menores o mayores (ver *Acción Farmacológica-Farmacodinamia*).

Como la dosificación de Divalproato de sodio es titulada en forma ascendente, las concentraciones sanguíneas de Fenobarbital y/o Fenitoína pueden verse afectadas (ver *Precauciones, Interacciones*).

Las medicaciones antiepilépticas no deberán suspenderse en forma abrupta en

pacientes que reciben la droga para prevenir crisis más graves, debido a la posibilidad de precipitar un estado epiléptico con hipoxia y riesgo de muerte consiguientes (ver *Advertencias*).

Profilaxis de la migraña

La dosis inicial recomendada es de 500 mg una vez por día durante 1 semana, aumentándola luego a 1 g una vez al día. Si bien sólo se han evaluado dosis de 1 g de Divalproato de sodio ER una vez al día en pacientes con migraña, el rango posológico efectivo de DIVALPREX® ER en dichos pacientes es de 500 mg a 1000 mg por día. Al igual que con otros productos a base de Valproato, las dosis de DIVALPREX® ER deberán ser individualizadas y podrán requerirse ajustes posológicos.

Conversión de Divalproato de sodio a Divalproato de sodio de liberación extendida

En pacientes adultos y niños de 10 años o más con epilepsia, que recibían previamente Divalproato de sodio, el Divalproato de sodio de liberación extendida deberá ser administrado una vez por día utilizando 8 a 20% más que la dosis diaria total de Divalproato de sodio (ver *Tabla de Conversión de Dosis*).

Para los pacientes a quienes la dosis diaria total de Divalproato de sodio no pueda ser directamente convertida al Divalproato de sodio de liberación extendida, se deberá considerar la opinión del médico para aumentar la dosis diaria total de Divalproato de sodio del paciente a la dosis mayor próxima antes de convertir a la dosis diaria total. No hay datos suficientes para permitir una recomendación de un factor de conversión para pacientes con dosis de Divalproato de sodio mayor a 3125 mg/día.

Tabla de conversión de dosis

Divalproato de sodio	Divalproato de sodio ER
Dosis diaria total (mg)	(mg)
500*- 625	750

750* - 875	1000
1000*-1125	1250
1250 -1375	1500
1500 -1625	1750
1750	2000
1875 -2000	2250
2125 -2250	2500
2375	2750
2500 -2750	3000
2875	3250
3000 -3125	3500

'Estas dosis totales diarias de Divalproato de sodio no pueden ser convertidas directamente a una dosis diaria total en 8% a 20% mayor de Divalproato de sodio de liberación extendida debido a que las concentraciones de dosis de Divalproato de sodio ER requeridas no están disponibles. Se deberá dejar a consideración del médico el aumento de la dosis diaria de Divalproato de sodio a la siguiente dosis más alta antes de convertir a la dosis diaria total apropiada de Divalproato de sodio de liberación extendida.

Las concentraciones plasmáticas C_{min} de Divalproato de sodio de liberación extendida son equivalentes al Divalproato de sodio pero pueden variar con los pacientes luego de la conversión.

Si no se lograra una respuesta clínica satisfactoria se deberán medir niveles plasmáticos para determinar si estos se encuentran o no dentro del rango terapéutico usualmente aceptado (50 a 100 mcg/ml).

Recomendaciones posológicas generales

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, las dosis iniciales en pacientes ancianos deberán reducirse.

La dosificación deberá ir aumentándose en forma más paulatina, con monitoreo periódico de la ingesta de alimentos y de agua, deshidratación, somnolencia y otros episodios 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*).

Reacciones adversas relacionadas a la dosis:

La incidencia de efectos adversos (particularmente elevación de las enzimas hepáticas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis.

La probabilidad de trombocitopenia aumenta significativamente con concentraciones totales de Valproato ≥ 110 mcg/ml en mujeres ó ≥ 135 mcg/ml en hombres (ver *Precauciones*).

Deberá evaluarse el beneficio de un mayor efecto terapéutico con dosis más altas frente a la posibilidad de una mayor incidencia de las reacciones adversas.

Irritación gastrointestinal:

Los pacientes que sufren de irritación gastrointestinal podrán beneficiarse con la administración de la medicación con las comidas o con una dosis inicial más baja.

Cumplimiento:

El paciente deberá tomar Divalproato de sodio ER todos los días según la indicación del médico.

Si se olvidara de tomar un comprimido, deberá hacerlo tan pronto como le sea posible, salvo que sea casi la hora de la próxima dosis. Si se saltara una dosis, no deberá duplicar la siguiente.

Dosificación en pacientes tomando Rufinamida

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

Niñas y mujeres con capacidad de gestación

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

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

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

CONTRAINDICACIONES

EL DIVALPREX® ER no deberá administrarse en las siguientes situaciones:

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

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

- Pacientes con enfermedad hepática o disfunción hepática significativa.

-Pacientes con conocidos trastornos del ciclo de la urea (ver *Advertencias*).

- Pacientes que tienen enfermedades mitocondriales causadas por mutaciones en el ADN de la polimerasa gamma (POLG; por ejemplo, Síndrome de Alpers-Huttenlocher) y en niños menores de dos años de edad en los que se sospecha que tienen un trastorno relacionado con la POLG (ver *Advertencias - Hepatotoxicidad*).

- Pacientes con hipersensibilidad a la droga.

ADVERTENCIAS

Hepatotoxicidad

Información general sobre Hepatotoxicidad

Se han producido casos fatales de insuficiencia hepática en pacientes que recibían Ácido Valproico. Por lo general, se registraron durante los primeros seis meses de tratamiento.

La hepatotoxicidad severa o fatal puede estar precedida de síntomas inespecíficos, tales como malestar general, debilidad, letargia, edema facial, anorexia y vómitos. En pacientes con epilepsia, también podría suceder pérdida del control de las convulsiones.

Los pacientes deberán ser estrictamente controlados para detectar la presencia de dichos síntomas. Deberán realizarse análisis de la función hepática antes de iniciar la terapia, y a intervalos regulares durante la misma, especialmente durante los primeros 6 meses de tratamiento. Sin embargo, los médicos no deberán confiar solamente en la bioquímica sérica, ya que los resultados de dichas pruebas pueden no ser anormales en todos los casos. También deberán considerarse los resultados de los exámenes físicos periódicos y la historia clínica de los pacientes.

Deberá tenerse mucha precaución cuando se administre valproato en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática. Los pacientes que reciben anticonvulsivantes múltiples, los niños, pacientes con trastornos metabólicos congénitos, con severos trastornos convulsivos acompañados de retraso mental y con enfermedad cerebral orgánica pueden constituir un grupo de particular riesgo.

La experiencia indica que los niños menores de 2 años están expuestos a un riesgo considerablemente mayor de hepatotoxicidad fatal, especialmente si pertenecen a alguno de los grupos de particular riesgo antes mencionados. Cuando Divalprex® ER es

utilizado en este grupo de pacientes, debería ser usado con extrema precaución y como único agente. Debería evaluarse el beneficio del tratamiento por sobre los riesgos. La experiencia en epilepsia ha demostrado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal en pacientes mayores de 2 años decrece considerablemente a medida que aumenta la edad.

Pacientes con enfermedad mitocondrial sospechada o conocida

Divalprex® ER 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 trastorno mitocondrial (Ver *Contraindicaciones*).

Han sido reportado casos de insuficiencia hepática aguda y muertes relacionadas con trastornos hepáticos inducidos 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 aquéllos 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 dos 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.

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 terapia. En base a los casos registrados, el índice excede al esperado en la población general y hubo casos de pancreatitis con recidiva después de reiniciado el tratamiento con Valproato.

En estudios clínicos llevados a cabo en 2416 pacientes se observaron dos casos de pancreatitis sin etiología alternativa, lo que representa una experiencia de 1044 pacientes/año. Los pacientes y/o tutores deberán tener en cuenta 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, deberá suspenderse la terapéutica con DIVALPREX® ER e iniciar un tratamiento alternativo para 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 episodios adversos. Deberá considerarse la reducción de la dosis o la suspensión de Valproato en pacientes con ingesta hídrica o alimentaria deficiente y en pacientes con somnolencia excesiva (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 a concentraciones totales de valproato de ≥ 110 mcg/mL (mujeres) o ≥ 135 mcg/mL (hombres). Deberá evaluarse el beneficio de un mayor efecto terapéutico con dosis más elevadas frente a la posibilidad de una mayor incidencia de los efectos adversos. El uso de Valproato ha sido asociado con la disminución de otras líneas celulares y mielodisplasia.

Dado que se han comunicado casos de citopenias, inhibición de la fase secundaria de la agregación plaquetaria y 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® ER, 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 valproato 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 DIVALPREX® ER deberá considerarse la evaluación de trastornos del ciclo de la urea en:

(1) Pacientes con antecedentes de encefalopatía inexplicada 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 cíclicos y letargia, irritabilidad episódica extrema, ataxia, nitrógeno ureico bajo o supresión proteica;

(3) Pacientes con antecedentes familiares de trastornos del ciclo de la urea o antecedentes familiares de muertes infantiles inexplicadas (particularmente varones);

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

Los pacientes que desarrollen síntomas de encefalopatía hiperamoniémica inexplicada mientras reciben tratamiento con Valproato deberán recibir tratamiento inmediato (incluyendo discontinuación de la terapia con Valproato) y ser evaluados para descartar trastornos subyacentes del ciclo de la urea (ver *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.

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), 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.

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 anormalidades estructurales (ej. defectos craneofacial, malformaciones cardiovasculares, hipospadias, malformaciones de los miembros). La tasa de malformaciones congénitas en niños de madres que utilizaron valproato durante en el embarazo es 4 veces más alta que los niños nacidos de madres epilépticas que utilizaron otro antiepiléptico en monoterapia. La evidencia sugiere que la suplementación con ácido fólico previo a la concepción y durante el primer trimestre de embarazo, disminuye el riesgo de defectos del tubo neural en la población general.

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

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

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

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

Plan de Prevención de Embarazo

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

DIVALPREX® ER está contraindicado en las siguientes situaciones:

Tratamiento de la epilepsia:

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

Tratamiento del trastorno bipolar y tratamiento profiláctico de la migraña:

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

Condiciones del Plan de Prevención de Embarazo:

El médico prescriptor se debe asegurar que:

- Se deben evaluar las circunstancias individuales en cada caso, involucrar al paciente en la discusión, garantizar su compromiso, discutir las alternativas terapéuticas y asegurar el entendimiento de los riesgos y las medidas necesarias para minimizarlos.
- En todas las pacientes se debe valorar la posibilidad de embarazo.
- La paciente ha entendido y conoce los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluyendo la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos a valproato en el útero.
- La paciente entiende que necesita realizarse un test de embarazo antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento, si fuera necesario.
- La paciente recibe asesoramiento sobre anticoncepción.
- La paciente es capaz de cumplir con la necesidad de utilizar un método anticonceptivo eficaz (ver detalles a continuación en Anticoncepción), sin interrupción durante todo el tratamiento con valproato.

- La paciente entiende la necesidad de una revisión regular del tratamiento (al menos anualmente) por un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia, del trastorno bipolar o de la migraña.

- La paciente entiende la necesidad de consultar con su médico tan pronto como esté planeando un embarazo, para asegurar una discusión a tiempo y evaluar el cambio a otras posibles alternativas de tratamiento, antes de la concepción y antes de que se interrumpa el tratamiento anticonceptivo.

La paciente entiende la necesidad de consultar de forma urgente con su médico en caso de embarazo.

- La paciente ha reconocido que entiende los riesgos y precauciones necesarias asociadas al uso de valproato.

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

Niñas

- Los prescriptores se deben asegurar que los padres/cuidadores de las niñas entienden la necesidad de contactar con un especialista cuando la niña en tratamiento con valproato tenga la menarca.

- El prescriptor se debe asegurar que se les ha facilitado a los padres/cuidadores de las niñas que han tenido la menarca, información completa sobre los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluyendo la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos a valproato en el útero.

- En las pacientes que tuvieron la menarca, el especialista prescriptor debe

reevaluar la terapia con valproato anualmente y considerar las posibles alternativas de tratamiento. Si valproato es el único tratamiento apropiado, se debe evaluar la necesidad de utilizar un método anticonceptivo eficaz y las demás condiciones del Plan de Prevención de Embarazo. El especialista debe hacer todos los esfuerzos posibles para cambiar a las niñas a un tratamiento alternativo antes de llegar a la edad adulta.

Test de embarazo

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

Anticoncepción

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

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

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

Se deben evaluar las circunstancias individuales en cada caso. Al elegir el método anticonceptivo se debe involucrar a la paciente en la discusión, para garantizar su

compromiso y el cumplimiento con las medidas elegidas. Incluso si tiene amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre anticoncepción eficaz.

Revisiones anuales del tratamiento por un especialista

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

Planificación del embarazo

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

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

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

En caso de embarazo

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

Además, las pacientes con un embarazo expuesto a valproato y sus parejas deben

ser derivadas a un especialista con experiencia en Teratología para la evaluación y el asesoramiento del embarazo expuesto.

El farmacéutico se debe asegurar que:

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

PRECAUCIONES

Interacciones con antibióticos carbapenémicos

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

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

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

Se ha reportado reacción del fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en pacientes que toman valproato, también conocido como hipersensibilidad multiorgánica, DRESS puede ser fatal o poner en riesgo la vida. Típicamente, DRESS, aunque no exclusivamente, se presenta con fiebre, erupción, y/o linfadenopatía, en asociación con otro sistema de órganos involucrado, como ser hepatitis, nefritis,

anormalidades hematológicas, miocarditis o miositis a veces similar a una infección viral aguda. Frecuentemente se presenta eosinofilia . Debido a que este trastorno es variable en su expresión, otros sistemas de órganos no mencionados aquí pueden estar implicados. Es importante mencionar que las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, como ser fiebre o linfadenopatía, pueden estar presentes aun cuando el 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 valproato y puede presentarse aún con tests de función hepática normales. En pacientes que desarrollen letargia inexplicable y vómitos o cambios en el estado mental, deberá considerarse la encefalopatía hiperamoniémica por lo que deberán medirse los niveles de amonio. Asimismo, deberá considerarse la hiperamoniemia en pacientes con hipotermia (ver *Precauciones - Hipotermia*). 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 y Advertencias - Trastornos del ciclo de la urea y Precauciones - Hiperamoniemia y Encefalopatía asociadas con el uso concomitante de Topiramato*). 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 asociadas con el uso concomitante de Topiramato

La administración concomitante de Topiramato y Ácido Valproico se ha visto asociada

con hiperamoniemia con o sin encefalopatía en pacientes que habían tolerado cada una de las drogas por separado.

Los síntomas clínicos de la encefalopatía hiperamoniémica a menudo incluyen alteraciones agudas en los niveles de conciencia y/o función cognitiva con letargia o vómitos. La hipotermia también puede ser una manifestación de la hiperamoniemia (ver Precauciones - Hipotermia).

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. 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. En pacientes que desarrollen letargia inexplicable y vómitos o cambios en el estado mental, deberá considerarse la encefalopatía hiperamoniémica por lo que deberán medirse los niveles de amonio. (ver *Contraindicaciones y Advertencias - Trastornos del ciclo de la urea y Precauciones - Hiperamoniemia*).

Hipotermia

Se ha reportado hipotermia, definida como el descenso no intencional de la temperatura corporal por debajo de 35°C, asociada con el tratamiento con Valproato junto con y en ausencia de hiperamoniemia. Esta reacción adversa también puede producirse en pacientes que reciben tratamiento concomitante de Topiramato con Valproato luego de iniciado el tratamiento con Topiramato o al aumentar la dosis diaria de Topiramato (ver *Interacciones Medicamentosas - Topiramato*). Deberá considerarse la suspensión del tratamiento con Valproato en pacientes que desarrollen hipotermia, que puede manifestarse en una variedad de anormalidades clínicas tales como letargia, confusión, coma y alteraciones significativas en otros sistemas orgánicos importantes tales como

el sistema cardiovascular y respiratorio.

El tratamiento y la evaluación clínica deben incluir análisis de los niveles de amonio en sangre.

Monitoreo de concentración plasmática de droga

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

Efecto en pruebas tiroideas y de cetonas

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

Efecto en HIV y replicación de virus CMV

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

Carcinogénesis, mutagénesis, daño a la fertilidad:

Carcinogénesis

Se administró valproato oralmente a ratas y ratones en dosis de 80 y 170 mg/kg/día (menos que la dosis máxima recomendada en humanos sobre la base en mg/m²) por dos años. Los encuentros primarios fueron un incremento en la incidencia de fibrosarcoma subcutáneo en ratas macho que recibieron valproato a dosis altas y adenoma pulmonar benigno, relacionado a la dosis, en ratones macho que recibieron valproato. Se desconoce el significado de estos hallazgos en seres humanos.

Mutagénesis

El Valproato no demostró ser mutagénico en un ensayo bacteriano *in vitro* (Test de Ames), no produjo efecto letal dominante en el ratón ni incremento de la frecuencia de la aberración cromosómica en un estudio citogenético *in vivo* en ratas. Se informó de un aumento en la frecuencia de intercambio de cromátidas hermanas en niños epilépticos tratados con Valproato, pero no se observó dicha asociación en otro estudio realizado en adultos. Existe evidencia de que dicho aumento podría estar asociado a la epilepsia, pero se desconoce su significado biológico.

Fertilidad

Los estudios de toxicidad crónica de valproato en perros y ratas jóvenes y adultas

demonstraron reducción de la espermatogénesis y atrofia testicular a dosis de 400 mg/kg/día o mayor en ratas (aproximadamente equivalente o superior que la dosis máxima recomendada en humanos sobre la base en mg/m²) y 150 mg/kg/día o mayor en perros (aproximadamente 1,4 veces o más la dosis máxima recomendada en humanos sobre la base en mg/m²). Estudios de fertilidad en ratas no han demostrado efectos sobre la fertilidad a dosis de 350 mg/kg/día de valproato (aproximadamente igual a la dosis máxima recomendada en humanos sobre la base en mg/m²) durante 60 días. Se desconoce el efecto del Valproato sobre el desarrollo testicular, los parámetros espermáticos y la fertilidad en seres humanos.

Embarazo

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

Valproato está contraindicado como tratamiento para la epilepsia durante el embarazo a menos que no haya una alternativa adecuada para tratar la epilepsia.

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

Riesgo de malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo:

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

Malformaciones congénitas

Los datos derivados de dos metanálisis muestran que del 8% al 13% de los hijos de mujeres epilépticas expuestas a monoterapia con valproato durante el embarazo

sufren malformaciones congénitas. Esto representa un riesgo más elevado de sufrir malformaciones graves respecto a la población general, para la cual el riesgo es de aproximadamente el 2-3%.

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

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

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

Trastornos del desarrollo neurocognitivo

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

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

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

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

Teratogenicidad y efectos sobre el desarrollo mental:

Si una mujer planea un embarazo

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

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

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

interrumpir la anticoncepción.

Mujeres embarazadas

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Empleo en pediatría

La seguridad y eficacia de los comprimidos de Divalproato de sodio de liberación extendida para el tratamiento de crisis parciales complejas, crisis simples y complejas de ausencia y crisis de tipo múltiple que incluyen crisis de ausencia, no han sido establecidas en pacientes pediátricos de menos de 10 años de edad. La experiencia indica que los niños menores de 2 años están expuestos a un riesgo considerablemente mayor de hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con patologías de particular riesgo. Cuando valproato es utilizado en este grupo de pacientes, debería ser utilizado con extrema precaución y en monoterapia. La experiencia en epilepsia ha demostrado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal en niños mayores de 2 años decrece considerablemente a medida que aumenta la edad.

Empleo en ancianos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Divalproato de sodio ER para la prevención de la migraña en pacientes mayores de 65 años.

No participaron pacientes mayores de 65 años en los estudios clínicos prospectivos doble ciego de manía asociada con trastorno bipolar. Un estudio en pacientes geriátricos con demencia reveló somnolencia relacionada a la droga y suspensión del tratamiento debido a somnolencia (ver *Advertencias - Somnolencia en ancianos*). En estos pacientes deberá reducirse la dosis inicial y deberán considerarse reducciones en la dosificación o suspensión del tratamiento en pacientes con excesiva somnolencia (ver *Posología y Forma de Administración*).

Empleo en enfermedad hepática

La enfermedad hepática afecta la capacidad de eliminar el valproato. (Ver *Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones*)

Intolerancia a la Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Pacientes con problemas raros hereditarios de

intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Efectos de las drogas coadministradas sobre el clearance del valproato

Las drogas que afectan el nivel de expresión de las enzimas hepáticas, particularmente aquellas que elevan los niveles de las glucuronil-transferasas (por ejemplo Ritonavir), pueden aumentar el clearance del Valproato. Por ejemplo, la Fenitoína, la Carbamazepina y el Fenobarbital (o la Primidona) pueden duplicar el clearance del Valproato. Por lo tanto, los pacientes bajo monoterapia generalmente presentan vidas medias más prolongadas y concentraciones más elevadas que los pacientes bajo politerapia con drogas antiepilépticas.

En cambio, los inhibidores de las isozimas del citocromo P450 (por ejemplo, los antidepresivos) ejercen poco efecto sobre el clearance del Valproato debido a que la oxidación mediada por los microsomas del citocromo P450 es una vía metabólica secundaria de relativamente poca importancia en comparación con la glucuronización y la Beta-oxidación.

Debido a estas variaciones en el clearance del Valproato, siempre que se agreguen o se suspendan agentes inductores enzimáticos, deberá intensificarse 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 del 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 significativa

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 del Valproato. La fracción libre de Valproato se cuadruplicó en presencia de Aspirina en comparación con el Valproato solo. La vía de la Beta-oxidación que comprende el 2-E-Ácido Valproico, 3-OH-Acido 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.

No se ha determinado si la interacción observada en este estudio se aplica también a los adultos, pero se recomienda precaución al coadministrar Valproato y Aspirina.

Felbamato

Un estudio que comprendió la coadministración de 1200 mg/día de Felbamato y Valproato a pacientes con epilepsia (n=10) reveló un aumento del 35% (de 86 a 115 mcg/ml) en la concentración máxima media del Valproato en comparación con el Valproato solo.

El incremento de la dosis de Felbamato a 2400 mg/día aumentó la concentración máxima media del 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) 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 *Advertencias*).

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 del Valproato. Podrá ser necesario un ajuste en la dosis del Valproato cuando se coadministre con Rifampicina.

Drogas con las que no se han observado interacciones o con probable interacción clínicamente no significativa

Antiácidos:

Un estudio que comprendió la coadministración de 500 mg de Valproato con antiácidos comúnmente administrados no reveló ningún efecto sobre el grado de absorción del Valproato.

Clorpromazina

Un estudio que comprendió la administración de 100 a 300 mg/día de Clorpromazina en pacientes esquizofrénicos que ya recibían Valproato (200 mg dos veces al día) reveló un aumento del 15% en los niveles plasmáticos mínimos del Valproato.

Haloperidol

En un estudio en el que se administraron de 6 a 10 mg/día de Haloperidol a pacientes esquizofrénicos que ya recibían Valproato (200 mg dos veces al día) no se registraron variaciones significativas en los niveles plasmáticos mínimos de Valproato.

Cimetidina y Ranitidina

La Cimetidina y la Ranitidina no afectan el clearance del Valproato.

Efectos del valproato sobre otras drogas

El Valproato demostró ser un inhibidor débil de algunas isozimas del citocromo P450, epoxi hidrasas y glucuroniltransferasas. La siguiente lista proporciona información respecto del potencial de influencia de la coadministración de Valproato sobre la farmacocinética o la farmacodinamia de varias medicaciones de prescripción corriente. Esta lista no estará nunca completa ya que continuamente se está informando de nuevas interacciones.

Drogas con las que se ha observado una interacción potencialmente significativa en presencia del Valproato.

Amitriptilina/Nortriptilina

La administración de una dosis oral única de 50 mg de Amitriptilina a 15 voluntarios normales (10 hombres y 5 mujeres) que recibieron Valproato (500 mg dos veces al día) provocó una disminución del 21% en el clearance plasmático de Amitriptilina y del 34% en el clearance neto de Nortriptilina. En raras ocasiones los informes postmarketing revelaron una mayor concentración de Amitriptilina con la coadministración de Valproato. La administración concomitante de Valproato y Amitriptilina raramente ha sido asociada con toxicidad. Se recomienda controlar los niveles de Amitriptilina en pacientes tratados concomitantemente con Valproato. En presencia de Valproato deberá considerarse una reducción de la dosis de Amitriptilina/Nortriptilina,

Carbamazepina/Carbamazepina-10,11-Epóxido

Los niveles séricos de Carbamazepina (CBZ) disminuyeron un 17%, mientras que los de Carbamazepina-10,11-Epóxido (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 del 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 monitoreados para detectar alteraciones en las concentraciones séricas de ambas drogas.

Lamotrigina:

En un estudio de estado de equilibrio dinámico en el que participaron 10 voluntarios sanos, la vida media de eliminación de la Lamotrigina aumentó de 26 a 70 horas cuando se coadministró Valproato (165% de aumento). Deberá reducirse la dosis de Lamotrigina cuando se coadministre con Valproato. Se han reportado reacciones cutáneas serias (tales como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), cuando se administró Lamotrigina concomitantemente con Valproato. Ver el prospecto de Lamotrigina para detalles de dosificación con la administración concomitante 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 depresión severa del SNC, con o sin elevaciones significativas en los niveles séricos del barbiturato o del Valproato. Se recomienda estricto monitoreo en pacientes que reciban tratamiento concomitante con barbitúricos por posibles signos de toxicidad neurológica. Deberán obtenerse las concentraciones barbitúricas séricas, si fuera posible y luego reducir la dosis del barbitúrico, si fuera necesario.

La Primidona se metaboliza a barbiturato y por lo tanto, puede interactuar con el Valproato en forma similar al Fenobarbital.

Fenitoína:

El Valproato desplaza a la Fenitoína de sus sitios de unión a la albúmina plasmática e inhibe su metabolismo hepático. La coadministración de Valproato (400 mg tres veces por día) y Fenitoína (250 mg) en voluntarios sanos (n=7) fue asociada con un incremento del 60% en la fracción libre de la Fenitoína. El clearance plasmático total y el volumen de distribución aparente de la Fenitoína aumentaron un 30% en presencia del Valproato.

El clearance y el volumen de distribución aparente de la Fenitoína libre disminuyeron un 25%.

Se han registrado crisis convulsivas en pacientes epilépticos con la combinación de Valproato y Fenitoína. La dosis de Fenitoína deberá ajustarse según requerimientos clínicos.

Tolbutamida

Cuando en experimentos *in vitro* se agregó Tolbutamida a muestras de plasma tomadas de pacientes tratados con Valproato, la fracción libre de la Tolbutamida aumento del 20 a 50%. Se desconoce la relevancia clínica de este desplazamiento.

Warfarina

En un estudio *in vitro*, el Valproato aumentó la fracción libre de la Warfarina hasta un 32,6%. Si bien se desconoce la relevancia terapéutica de este hallazgo, se recomienda controlar los parámetros de coagulación cuando se administre valproato de sodio a pacientes que reciben anticoagulante.

Zidovudina

En 6 pacientes HIV-seropositivos, el clearance de la 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 la Zidovudina no se vio alterada.

Rufinamida

Basado en un análisis farmacocinética, 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).

Drogas con las que no se han observado interacciones o con probable interacción clínicamente no significativa

Acetaminofén

El Valproato no afectó ninguno de los parámetros farmacocinéticos del Acetaminofén cuando se administraron concomitantemente a tres pacientes epilépticos.

Clozapina

En pacientes psicóticos (n=11) no se observaron interacciones cuando se administró Valproato con Clozapina.

Litio

La coadministración de Valproato (500 mg dos veces por día) y Carbonato de Litio (300 mg tres veces por día) en hombres voluntarios 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 voluntarios 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 C_{max} y una disminución del 35 % en 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*).

REACCIONES ADVERSAS

Manía

Los eventos adversos informados en estudios en manía aguda, en los que la incidencia en el grupo tratado con Divalproato de sodio ER fue superior al 5% y mayor a la del placebo, fueron: Somnolencia, dispepsia, náuseas, vómitos, diarrea, mareos, dolor, dolor abdominal, astenia, faringitis, lesiones accidentales. Se presentó cefalea con una incidencia igual o mayor en el grupo placebo que en el de Divalproato de sodio ER.

Los siguientes eventos adversos adicionales fueron informados en más del 1 % pero en menos del 5% de los pacientes tratados con Divalproato de sodio ER en estudios clínicos controlados:

Generales: Dolor de espalda, escalofríos, escalofríos y fiebre, nivel del fármaco incrementado, síndrome gripal, infección, infección fúngica, rigidez de cuello.

Sistema Cardiovascular: arritmia, hipertensión, hipotensión, hipotensión postural.

Sistema Digestivo: Constipación, boca seca, disfagia, incontinencia fecal, flatulencia, gastroenteritis, glositis, hemorragia de las encías, ulceración bucal.

Sistema Hemolinfático: anemia, tiempo de sangrado incrementado, equimosis,

leucopenia.

Trastornos Metabólicos y Nutricionales: hipoproteinemia, edema periférico.

Sistema Musculoesquelético: artrosis, mialgia.

Sistema Nervioso: Marcha anormal, agitación, reacción catatónica, disartria, alucinaciones, hipertonia, hipocinesia, psicosis, reflejos incrementados, trastornos del sueño, hipoquinesia, temblor.

Sistema Respiratorio: hipo, rinitis.

Piel: lupus eritematoso discoide, Eritema nodoso, forunculosis, erupción maculopapular, prurito, erupción, seborrea, sudoración, erupción vesiculobullosa.

Sentidos Especiales: Conjuntivitis, ojos secos, trastornos del ojo, dolor de ojo, fotofobia, perversión del gusto.

Sistema Urogenital: cistitis, infección urinaria, trastorno menstrual, vaginitis.

Epilepsia:

Crisis Parciales Complejas (CPC): Basado en un estudio controlado con placebo de terapéutica adjunta de crisis parciales complejas, el Divalproato de sodio fue generalmente bien tolerado, siendo los efectos adversos de leves a moderados en gravedad. La intolerancia fue la razón primaria de discontinuación en pacientes tratados con Divalproato de sodio (6%) comparado con un 1% de los pacientes tratados con placebo.

Los efectos adversos emergentes del tratamiento registrado en $\geq 5\%$ de pacientes tratados con Divalproato de sodio y para los que la incidencia fue mayor que en el grupo placebo, en estudio controlado con placebo de terapia adjunta para el tratamiento de CPC, fueron los siguientes:

Generales: cefalea, astenia, fiebre.

Sistema Gastrointestinal: náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, anorexia, dispepsia, constipación.

Sistema Nervioso: somnolencia, temblores, mareos, diplopía, ambiopía/visión borrosa, ataxia, nistagmo, labilidad emocional, pensamiento anormal, amnesia.

Sistema Respiratorio: síndrome gripal, infección, bronquitis, rinitis.

Otros: alopecia, pérdida de peso.

Dado que los pacientes también estaban recibiendo otras drogas antiepilépticas, no es posible determinar en la mayoría de los casos si los efectos adversos enumerados anteriormente pueden ser atribuidos al Divalproato de sodio solamente o a la combinación con otras drogas antiepilépticas.

Los efectos adversos emergentes del tratamiento registrados en $\geq 5\%$ de los pacientes en el grupo de Divalproato en altas dosis y para los cuales la incidencia fue mayor que en el grupo de dosis bajas, en un estudio controlado de monoterapia con Divalproato de sodio para CPC, fueron los siguientes:

Generales: astenia.

Sistema Digestivo: náuseas, diarrea, vómitos, dolor abdominal, anorexia, dispepsia.

Sistema Hemolinfático: trombocitopenia, equimosis.

Metabólico-Nutricional: aumento de peso, edema periférico.

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

Sistema Respiratorio: infección, faringitis, disnea.

Piel: alopecia.

Sentidos Especiales: ambiopía/visión borrosa, tinnitus.

La cefalea fue el único evento adverso que ocurrió sólo en $\geq 5\%$ de los pacientes del grupo de altas dosis con igual o mayor incidencia que en el grupo de bajas dosis.

Dado que a los pacientes se les estaba discontinuando otra droga antiepiléptica durante la primera fase del estudio, no es posible determinar si los siguientes efectos adversos pueden ser atribuidos sólo al Divalproato de sodio o a la combinación con otras drogas antiepilépticas.

Los efectos adversos adicionales siguientes fueron informados en más del 1 % pero en menos del 5% de los pacientes tratados con valproato en los estudios controlados de CPC:

Generales: Dorsalgia, 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, espasmos, artralgia, calambres en las piernas, miastenia.

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

Sistema Respiratorio: Sinusitis, tos incrementada, neumonía, epistaxis.

Piel: Erupción, prurito, piel seca.

Sentidos: Perversión del gusto, visión anormal, sordera, otitis media.

Sistema Urogenital: Incontinencia urinaria, vaginitis, dismenorrea, amenorrea,

frecuencia urinaria.

Migraña

De acuerdo con los resultados de dos estudios clínicos controlados con placebo y respectiva extensión a largo plazo, valproato fue en general bien tolerado; la mayoría de las reacciones adversas fueron consideradas leves a moderadas. Incluyendo los datos del estudio de extensión a largo plazo, las reacciones adversas registradas en $\geq 1\%$ de 248 pacientes tratados con valproato como la razón principal de suspensión del tratamiento fueron: alopecia (6%), náuseas y/o vómitos (5%), aumento de peso (2%), temblor (2%), somnolencia (1 %), TGO y/o TGP elevada (1 %) y depresión (1 %).

Abajo se describen las reacciones adversas registradas por los pacientes tratados con Divalproato de sodio ER en un estudio controlado con placebo con una incidencia mayor del 5% y mayor que en el grupo de placebo:

Sistema Gastrointestinal: náuseas, dispepsia, diarrea, vómitos, dolor abdominal.

Sistema Nervioso: somnolencia.

Otros: infección.

Las reacciones adversas astenia y síndrome gripal, se produjeron en más del 5% de los pacientes tratados con Divalproato de sodio ER y con mayor incidencia en los pacientes que recibieron placebo que en los que recibieron Divalproato de sodio ER

Otras reacciones adversas reportadas en más del 1 % pero no más del 5% de los pacientes tratados con Divalproato de sodio ER en un estudio clínico controlado con placebo para el tratamiento preventivo de la migraña y con mayor incidencia que en el grupo placebo, fueron:

Generales: Lesión accidental, Infección viral.

Sistema Digestivo: Aumento del apetito, trastornos dentales.

Trastornos Metabólicos/Nutricionales: Edema, aumento de peso.

Sistema Nervioso: Marcha anormal, mareos, hipertensión, insomnio, nerviosismo, temblor, vértigo.

Sistema Respiratorio: Faringitis, rinitis.

Piel: Erupción.

Sentidos: Tinnitus.

Las reacciones adversas reportadas en los estudios controlados con placebo con una incidencia mayor del 5% y mayor que en el grupo de placebo en los pacientes tratados con valproato, fueron:

Sistema Gastrointestinal: náusea, dispepsia, diarrea, vómitos, dolor abdominal, aumento del apetito.

Sistema Nervioso: astenia, somnolencia, mareos, temblor.

Las reacciones adversas síndrome gripal y faringitis, se produjeron en más del 5% de los pacientes tratados con Divalproato de sodio y con mayor incidencia en los pacientes que recibieron placebo que en los que recibieron Divalproato de sodio.

Otras reacciones adversas no incluidas más arriba y registradas en más del 1% pero no más del 5% de los pacientes tratados con valproato fueron:

Generales: Dolor en el pecho.

Sistema Cardiovascular: Vasodilatación.

Sistema Digestivo: Constipación, boca seca, flatulencia, estomatitis.

Sistema Hemolinfático: Equimosis.

Trastornos Metabólicos/Nutricionales: Edema periférico.

Sistema Musculoesquelético: Calambres en las piernas.

Sistema Nervioso: Sueños anormales, confusión, parestesia, trastornos del habla, alteraciones del pensamiento.

Sistema Respiratorio: Disnea, sinusitis.

Piel: Prurito.

Sistema Urogenital: Metrorragia.

Experiencia Post-marketing

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: Caída transitoria del cabello, cambio de color de cabello, fotosensibilidad, necrólisis epidermal 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: Se han reportado varios casos de deterioro cognitivo agudo o subagudo y cambios en el comportamiento (apatía o irritabilidad) con seudoatrofia cerebral en imágenes asociada con el tratamiento con Valproato. Ambos, los cambios cognitivos y de comportamiento y seudoatrofia cerebral revirtieron parcialmente 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.

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

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

Metabolismo y nutrición: Aumento de peso.

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

Genitourinarios: Enuresis e infección del tracto urinario.

Sentidos: Pérdida de la audición.

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

Riesgo de malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo:

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

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 al siguiente teléfono (+54-11) 4340-0866 o por la página web <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventosadversos> o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A. vía email a farmacovigilancia@gador.com o telefónicamente al 0800-220-2273.

SOBREDOSIFICACION

La sobredosis de Valproato puede producir somnolencia, bloqueo cardíaco, coma profundo e hipernatremia. Se han comunicado casos fatales; sin embargo, hubo pacientes que se recuperaron de niveles de Valproato de hasta 2120 mcg/ml.

En caso de sobredosis, la fracción de droga no unida a las proteínas es alta y la hemodiálisis o la combinación de hemodiálisis con hemoperfusión puede eliminar gran parte de la droga, El beneficio del lavado gástrico o la emesis variarán según el tiempo transcurrido desde la ingestión del fármaco. Deberán aplicarse medidas generales de apoyo prestando particular atención al mantenimiento de una diuresis adecuada.

La Naloxona puede revertir los efectos sedativos de la sobredosis de Valproato sobre el SNC. Debido a que la Naloxona teóricamente también podría revertir los efectos antiepilépticos del Valproato, deberá emplearse con precaución en pacientes con epilepsia.

“Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones”

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura entre 15°C y 30°C.

PRESENTACION

DIVALPREX® ER 250 y 500 se presentan en envases conteniendo 30, 50, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos de liberación extendida, siendo los dos últimos de uso hospitalario.

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

GADOR S.A.

Darwin 429, C1414CUI, Buenos Aires, Tel.: 4858-9000.

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56.610

Fecha de última revisión: _____ / _____



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-122707668 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 57 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.01.20 10:19:34 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.01.20 10:19:36 -03:00

INFORMACION PARA EL PACIENTE

**DIVALPREX® ER
DIVALPROATO DE SODIO
(Equivalente a ACIDO VALPROICO)
COMPRIMIDOS DE LIBERACION EXTENDIDA**

Industria Argentina

Venta bajo receta

COMPOSICION

Cada comprimido de liberación extendida de **DIVALPREX® ER 250** contiene:

Divalproato de sodio (equivalente a 250 mg de Acido valproico).....	269,05 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa K 15 M CR.....	227,5 mg
Lactosa monohidrato.....	70,965 mg
Celulosa microcristalina PH 101.....	62,985 mg
Silica coloidal anhidra.....	19,5 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 3cP ¹⁾	1,4586 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 6cP ¹⁾	1,4586 mg
Dióxido de titanio ¹⁾	1,50722 mg
Polietilenglicol 400 ¹⁾	0,38896 mg
Polisorbato 80 ¹⁾	0,04862 mg
Etanol ²⁾	0,08556 mg
Goma laca ²⁾	0,03588 mg
Cera blanca ²⁾	0,00828 mg
Cera carnauba ²⁾	0,00828 mg

¹⁾ Componentes que corresponden a **4,862 mg** de **Opadry YS 1 7003 blanco**.

²⁾ Componentes que corresponden a **0,1382 mg** de **Opaglos GS 2 0700**.

Cada comprimido de liberación extendida de **DIVALPREX® ER 500** contiene:

Divalproato de sodio (equivalente a 250 mg de Acido valproico).....	538,1 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa K 15 M CR.....	350 mg
Lactosa monohidrato.....	36,9 mg
Celulosa microcristalina PH 101.....	45 mg
Silica coloidal anhidra.....	30 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 3cP ¹⁾	5,4201 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 6cP ¹⁾	5,4201 mg
Dióxido de titanio ¹⁾	5,60077 mg
Polietilenglicol 400 ¹⁾	1,44536 mg
Polisorbato 80 ¹⁾	0,18067 mg
Óxido de hierro amarillo 10.....	1,549 mg
Etanol ²⁾	0,23808 mg
Goma laca ²⁾	0,09984 mg
Cera blanca ²⁾	0,02304 mg
Cera carnauba ²⁾	0,02304 mg

¹⁾ Componentes que corresponden a **18,067 mg** de **Opadry YS 1 7003 blanco**.

²⁾ Componentes que corresponden a **0,384 mg** de **Opaglos GS 2 0700**.

Advertencia

DIVALPREX® ER, puede dañar seriamente al feto cuando se toma durante el embarazo. Si es mujer con capacidad de gestación, debe utilizar un método eficaz para el control de la natalidad (anticoncepción), sin interrupciones durante todo el tratamiento con DIVALPREX® ER. Su médico hablara esto con usted pero debe seguir también la advertencia de este prospecto.

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

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

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, por que contiene información importante para usted.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Este medicamento ha sido recetado para usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.

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

¿Qué es DIVALPREX® ER?

DIVALPREX® ER contiene divalproato de sodio comprimidos de liberación extendida, y está indicado para:

- *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® ER:

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

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

Si necesita información adicional consulte a su médico.

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

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

Estos no son todos los medicamentos con los que puede haber alguna interacción,

consulte con su médico para mayor información.

¿Quiénes no deben tomar DIVALPREX® ER?

No tome DIVALPREX® ER:

- Si es alérgico a divalproato de sodio, ácido valproico o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento
- Si tiene problemas en el hígado
- Si tiene o piensa que tiene un problema genético del hígado causado por un trastorno mitocondrial (ej. Síndrome de Alpers Huttenlocher)
- Si tiene un problema genético llamado Trastorno del ciclo de la urea
- Trastorno Bipolar Y migraña: no debe utilizar DIVALPREX® ER para el trastorno bipolar y Migraña si ud está embarazada.
- Para el trastorno bipolar y Migraña, si es mujer con capacidad de Gestación, no debe tomar DIVALPREX® ER, a menos que use un método eficaz para el control de la natalidad (anticoncepción) durante todo el tratamiento con DIVALPREX® ER. No deje de tomar DIVALPREX® ER o su anticonceptivo, hasta que haya hablado esto con su médico. Su médico le aconsejara (*ver “Embarazo, lactancia y fertilidad – Advertencia importante para las mujeres*)
- Epilepsia: no debe utilizar DIVALPREX® ER si está embarazada, a menos que no funcione ningún otro tratamiento.
- Para epilepsia, si es mujer en capacidad de gestación, no debe tomar DIVALPREX® ER, a menos que use un método eficaz para el control de la natalidad (anticoncepción) durante todo el tratamiento con DIVALPREX® ER. No deje de tomar, DIVALPREX® ER o su anticonceptivo hasta que haya hablado con su médico. Su médico le aconsejara (*ver “Embarazo, lactancia y fertilidad – Advertencia importante para las mujeres*).

Embarazo, lactancia Y fertilidad

Advertencia importante para las mujeres:

Trastorno bipolar o Migraña

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

Epilepsia:

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

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

Hable con su medico inmediatamente si esta planeando tener un bebe o está embarazada.

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

Valproato puede causar defectos congénitos graves y puede afectar a la forma en la que el niño desarrolla y crece. Los defectos congénitos que se han notificado incluyen espina bífida (donde los huesos de la espina dorsal no se desarrollan adecuadamente);

malformaciones del cráneo y de la cara, del corazón, del riñón, del aparato urinario, de los órganos sexuales y defectos de las extremidades.

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

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

En los niños expuestos a Valproato se diagnostican con mayor frecuencia trastornos de espectro autista y existen algunas evidencias de que estos niños podrían desarrollar síntomas de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).

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

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

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

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

- Estoy comenzando el tratamiento con DIVALPREX® ER

- Estoy tomando DIVALPREX® ER y no tengo intención de tener un bebe.
- Estoy tomando DIVALPREX® ER y tengo intención de tener un bebe.
- Estoy embarazada y estoy tomando DIVALPREX® ER.

ESTOY COMENZANDO EL TRATAMIENTO CON DIVALPREX® ER

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

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

Consulte a su médico si necesita consejo sobre anticoncepción.

Mensajes importantes:

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

estar embarazada.

ESTOY TOMANDO DIVALPREX® ER Y NO TENGO INTENCION DE TENER UN BEBE.

Si continua el tratamiento con DIVALPREX® ER pero no planea tener un bebe, asegúrese de tener un método anticonceptivo eficaz sin interrupción durante todo su tratamiento con DIVALPREX® ER. Consulte a su medico si necesita un consejo sobre anticoncepción.

Mensajes importantes:

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

ESTOY TOMANDO DIVALPREX® ER Y TENGO INTENCION DE TENER UN BEBE.

Si esta planeando tener un bebe, primero programe una cita con su médico.

No deje de tomar DIVALPREX® ER o su método anticonceptivo, hasta que lo hable con su médico. SU medico le aconsejara.

Los bebes nacidos de madres que han estado en tratamiento con Valproato

tienen riesgos importantes de defectos congénitos y problemas del desarrollo que pueden ser gravemente debilitantes. Su médico le derivara a un especialista en el tratamiento del trastorno bipolar o epilepsia o migraña, para que las opciones de tratamiento alternativo se puedan evaluar desde el principio. Su especialista puede realizar varias acciones para que su embarazo se pueda desarrollar de la mejor manera posible y los riesgos para usted y el feto se reduzcan tanto como sea posible.

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

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

Mensajes importantes

- No deje de tomar DIVALPREX® ER a menos que su médico se lo indique.
- No deje de utilizar sus métodos anticonceptivos (anticoncepción) antes de haber hablado con su médico y trabajar juntos un plan para asegurarse que su enfermedad esta controlada y se reducen los riesgos para su bebe.
- Primero programe una cita con su médico. Durante esa visita su médico se asegurara de que conoce y ha entendido todos los riesgos y advertencias sobre el uso de Valproato en el embarazo.
- Su medico intentara que cambie a otro medicamento o que suspenda el tratamiento con DIVALPREX® ER mucho tiempo antes de quedar embarazada.
- Programa una cita urgente con su medico si esta embarazada o piensa que puede estarlo.

ESTOY EMBARAZADA Y ESTOY TOMANDO DIVALPREX ER

No deje de tomar DIVALPREX® ER a menos que su médico se lo diga, ya que su enfermedad puede empeorar. Programe una cita urgente con su médico si está embarazada o si piensa que puede estar embarazada. Su médico le aconsejara.

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

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

En circunstancias excepcionales cuando DIVALPREX® ER sea la única opción de tratamiento durante el embarazo será estrechamente monitoreada, tanto para el manejo de su enfermedad subyacente como para comprobar que se está desarrollando el feto.

Usted y su pareja pueden recibir asesoramiento y apoyo en relación al embarazo con exposición a Valproato.

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

Mensajes importantes:

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

USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO

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

DIVALPREX® ER 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® ER podría causar ideas o conductas suicidas, en un número pequeño de personas. Ante la aparición de alguna idea relacionada al suicidio, contacte a su médico.

Consulte a su médico para mayor información.

Los efectos indeseables más comunes con DIVALPREX® ER son:

- Náuseas
- Dolor de cabeza
- Somnolencia
- Vómitos
- Debilidad
- Temblor
- Mareos
- Dolor de estómago
- Visión borrosa
- 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® ER. Pregunte a su médico para más información.

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

Comunicación de efectos adversos

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

También puede comunicarse al Departamento de Farmacovigilancia GADOR S.A, teléfono +54 (11) 4858-9000 o a farmacovigilancia@gador.com.

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

<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes>, o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234”

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

RECORDATORIO

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

PRECAUCIONES A TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA DIVALPREX® ER

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

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

Intolerancia a la lactosa: si Ud. tiene algún problema de intolerancia a la lactosa o a otro azúcar, no debería tomar este medicamento.

MODO DE CONSERVACIÓN

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

PRESENTACIONES

DIVALPREX® ER 250 y 500 se presentan en envases conteniendo 30, 50, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos de liberación extendida, siendo los dos últimos de uso hospitalario.

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

GADOR S.A.

Darwin 429, C1414CUI, Buenos Aires, Tel.: 4858-9000.

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56.610

Fecha de última revisión: _____ / _____



HILAL Rosana Maria
CUIL 27213100233



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-122707668 INF PTE

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.01.20 10:19:45 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.01.20 10:19:46 -03:00