República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2020034711 DE 14 de Octubre de 2020

Por la cual se concede LA RENOVACIÓN AUTOMATICA de un Registro Sanitario.

El Director(a) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -INVIMA, delegado mediante Resolución número 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995, Resolución 2378 de 2008, Ley 1437 de 2011 y Ley 1755 de 2015.

ANTECEDENTES

Que mediante Resolución 2010016837 de 04 de junio de 2010, el INVIMA concedió la Renovación del Registro Sanitario No. INVIMA 2010 M-007747-R3 para importar y vender el producto VALCOTE® 250 mg TABLETAS CON CUBIERTA ENTÉRICA, a favor de ABBOTT LABORATORIES, con domicilio en North Chicago, Illinois, Estados Unidos de América.

Que mediante escrito 20201040595 de 27/02/2020, la señora Andrea del Pilar Higuera, actuando en calidad de apoderada de la sociedad LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A., con domicilio en Cali – Valle del Cauca, solicitó la renovación automática del Registro Sanitario para el producto VALCOTE® 250 mg TABLETAS CON CUBIERTA ENTÉRICA en la modalidad de importar y vender, a favor de la sociedad que representa; como a su vez, solicita la autorización de agotamiento del producto terminado y material de envase y/o empaque, de acuerdo al Art. 5 del Decreto 843 del 2016.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Una vez revisada la información allegada por la interesada, este Despacho procede a realizar las siguientes consideraciones:

Que el Decreto 843 de 2016 *"Por el cual se simplifica el procedimiento para la renovación y modificación de los registros sanitarios de los medicamentos de síntesis química y gases medicinales y se dictan medidas para garantizar la disponibilidad y control de los medicamentos en el país",* establece en su artículo 3:

> *"ARTÍCULO 3o. RENOVACIÓN DE REGISTROS SANITARIOS DE MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA Y GASES MEDICINALES. Las solicitudes de renovación de los registros sanitarios de medicamentos de síntesis química y gases medicinales se surtirán de manera automática, siempre y cuando se cumplan las siguientes condiciones:*
>
> *3.1. Se mantenga la información y características que fueron aprobadas durante la vigencia del registro sanitario.*
>
> *3.2. Se cumpla con lo señalado en los artículos 129 y 130 del Decreto-ley 019 de 2012; y*
>
> *3.3. Se encuentre vigente la Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM).*
>
> *Para las solicitudes de registros sanitarios de medicamentos importados, además deberá adjuntarse a la solicitud de renovación el certificado de venta libre vigente.*
>
> *(…)"*

Que revisada la solicitud de renovación automática, se evidencia que el interesado ha manifestado cumplir con los requisitos antes descritos, por lo tanto se procede a otorgar la renovación por vía automática.

Así mismo, el Decreto 843 de 2016, en su artículo 4, dispuso que toda solicitud de renovación automática será objeto de un control posterior, en consecuencia, la documentación que soporta la presente renovación estará sujeta a esa revisión posterior, siguiendo el procedimiento allí descrito.

Que por su principio activo se realiza la respectiva revisión y se evidencia que el medicamento al ser producto de referencia de acuerdo al Anexo Técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016 no necesita presentar estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia.

Que en concordancia con la Resolución 3166 de 2015 y la Resolución 3311 de 2018 que definen y establecen el estándar de datos para medicamentos de uso humano este Despacho procede a cambiar la descripción de la forma farmacéutica del producto (sin que ello implique cambio de forma farmacéutica) para ajustarla al estándar de datos, pasando de: Tableta con Recubrimiento Entérico a: Tableta de Liberación Retardada.

Teniendo en cuenta que la solicitud de autorización de agotamiento de producto terminado y material de empaque y envase, se debe a la actualización del número de Registro Sanitario por ocasión de la renovación, sin implicar ningún cambio en la información farmacológica, composición, titular o fabricante del producto, es procedente acceder a las pretensiones del interesado y se autorizará el agotamiento hasta fin de vida útil y en un plazo de seis (6) meses contados a partir de la fecha ejecutoria de la presente resolución, respectivamente.

En mérito de lo antes expuesto y con base en lo establecido en el Decreto 843 de 2016, la norma farmacológica 19.9.0.0.N10 y la documentación que reposa en el expediente objeto de estudio, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA,

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Renovar de forma automática el REGISTRO SANITARIO por el término de CINCO (5) años al

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2020034711 DE 14 de Octubre de 2020

Por la cual se concede LA RENOVACIÓN AUTOMATICA de un Registro Sanitario.

El Director(a) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -INVIMA, delegado mediante Resolución número 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995, Resolución 2378 de 2008, Ley 1437 de 2011 y Ley 1755 de 2015.

PRODUCTO:	VALCOTE® 250 mg TABLETAS CON CUBIERTA ENTÉRICA
REGISTRO SANITARIO No.:	INVIMA 2020M-007747-R4
TIPO DE REGISTRO:	IMPORTAR Y VENDER
TITULAR:	LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A., ubicado en la Carrera 1 No. 46 - 84, y en la Carrera 1 A No. 46 A - 28/32, en Cali – Valle del Cauca.
FABRICANTE:	ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A. ubicado en la Avenida Valentín Vergara 7989 – Ingeniero Allan – Partido de Florencio Varela, en Buenos Aires - Argentina.
IMPORTADORES:	LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A., ubicado en la Carrera 1 No. 46 - 84, y en la Carrera 1 A No. 46 A - 28/32, en Cali – Valle del Cauca; ABBOTT LABORATORIES DE COLOMBIA S.A.S., ubicado en la Calle 100 No. 9 A - 45, Piso 14, en Bogotá D.C.
ACONDICIONADORES:	SUPPLA S.A., ubicado en la Av. Calle 22 No. 56 - 40 (Nomenclatura Anterior: Diagonal 22A No 56A-40), en Bogotá D.C.; SUPPLA S.A., ubicado en la Calle 47 No. 6 - 07 Barrio Salomia, en Cali – Valle del Cauca; LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S., ubicado en la Carrera 1 No. 46 - 84, y en la Carrera 1 A No. 46 A - 28/32, en Cali – Valle del Cauca; OPERACIONES NACIONALES DE MERCADEO LTDA. - OPEN MARKET LTDA., ubicado en la Carrera 69 No. 21 - 63, en Bogotá D.C.
FORMA FARMACEUTICA:	TABLETA DE LIBERACIÓN RETARDADA (TABLETA CON CUBIERTA ENTÉRICA)
VIA DE ADMINISTRACION:	Oral
PRINCIPIO ACTIVO:	Cada tableta de liberación retardada contiene DIVALPROATO SODICO 269,06 mg equivalente a 250 mg DE ACIDO VALPROICO 250,0 mg
PRESENTACION COMERCIAL:	Estuche de cartón con 1 frasco de vidrio ámbar III con tapa pilfer Proof y liner PE/cartón por 30 y 50 tabletas de liberación retardada.
MUESTRA MEDICA:	Estuche de cartón con 1 frasco de vidrio ámbar III con tapa pilfer Proof y liner PE/cartón por 30 y 50 tabletas de liberación retardada.
CONDICION DE VENTA:	Con formula facultativa
INDICACION:	Monoterapia y como terapia coadyuvante, en el tratamiento de pacientes con crisis complejas parciales que se producen en forma aislada o en asociación con otros tipos de crisis. Terapia coadyuvante y única en el tratamiento de las crisis de ausencia simples y complejos y complementariamente en los pacientes con múltiples tipos de crisis que incluyen las crisis de ausencia. Tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar. Profilaxis de cefaleas del tipo migraña.
NOTA DE FARMACOVIGILANCIA:	Los reportes de eventos adversos deben realizarse en el formato de reporte de eventos adversos asociados al uso de medicamentos - FOREAM, mediante la plataforma de reporte en línea dispuesta para tal fin, según lo establecido en la circular 600-7758-15 del 3 de agosto de 2015, teniendo en cuenta la periodicidad establecida en la Resolución No. 2004009455 del 28 de mayo de 2004.
CONTRAINDICACIONES ADVERTENCIAS:	Hepatotoxicidad / Disfunción hepática Condiciones de ocurrencia: la falla hepática que conlleva a mortalidad se ha presentado en pacientes que estaban recibiendo ácido valproico. Estos incidentes usualmente ocurrieron durante los primeros seis meses de tratamiento. Se debe tener precaución cuando se administren productos de Divalproato sódico/valproato a pacientes con antecedentes previos de enfermedad hepática. Los pacientes bajo tratamiento con múltiples anticonvulsivos, con trastornos metabólicos congénitos, con trastornos de crisis epilépticas graves acompañados con retardo mental y con enfermedad orgánica cerebral pueden estar en riesgo específico. La experiencia ha indicado que los niños menores de 2 años están considerablemente en mayor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones antes mencionadas. Cuando Divalproato sódico/valproato se utiliza en este grupo de pacientes, se debe utilizar con extrema precaución y como monoterapia. Los beneficios de la terapia (control de las crisis epilépticas) se deben evaluar con respecto a los riesgos. Por encima de este grupo etario, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores. Signos sugestivos: la hepatotoxicidad seria o fatal puede estar precedida por síntomas no específicos tales como malestar general, debilidad, letargia, edema facial, anorexia y vómito. En los pacientes con epilepsia, puede también presentarse la pérdida del control de las crisis epilépticas. Los pacientes deben controlarse estrictamente con relación a la aparición de estos síntomas.

Detección: deben realizarse exámenes de la función hepática antes de la terapia y a intervalos frecuentes de ahí en adelante, especialmente durante los primeros seis meses. Sin embargo, los médicos no deben apoyarse totalmente en la bioquímica sérica ya que estos exámenes podrían no presentar resultados anormales en todos los casos, sino que deben también considerar los resultados de una anamnesis médica cuidadosa provisional y el examen físico.
El medicamento debe interrumpirse inmediatamente si se presenta disfunción hepática significativa, sospecha o aparición de la misma. En algunos casos, la disfunción hepática ha progresado a pesar de la interrupción del medicamento.
Pacientes con sospecha o confirmación de enfermedad mitocondrial
Se ha reportado falla hepática aguda inducida por valproato y muertes relacionadas con causas hepáticas en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados por mutaciones en el gen de la polimerasa γ (POLG) del ADN mitocondrial (por ejemplo, síndrome de Alpers-Huttenlocher) a frecuencias mayores a las observadas sin estos síndromes.
Se deben sospechar trastornos relacionados con POLG en pacientes con antecedentes familiares o síntomas que sugieran trastorno relacionado con POLG incluidos, entre otros, encefalopatía sin explicación, epilepsia refractaria (focal, mioclónica), estados epilépticos al momento de la presentación, retrasos en el desarrollo, regresión psicomotora, neuropatía sensoriomotora axonal, ataxia cerebral miopática, oftalmoplejía, o complicación de la migraña con aurea occipital. Se deben realizar ensayos de mutación de POLG de acuerdo con la práctica clínica vigente para la evaluación diagnóstica de dichos trastornos.
En pacientes mayores de dos años de edad para los que se sospecha clínicamente tienen enfermedad mitocondrial hereditaria, Divalproato sódico debe únicamente utilizarse después de que otros anticonvulsivos hayan fracasado. Este grupo de más edad de pacientes debe controlarse estrictamente durante el tratamiento de Divalproato sódico/valproato sódico con relación al desarrollo de lesión hepática aguda con evaluaciones clínicas regulares y control con exámenes de la función hepática.
Pancreatitis
Se han reportado casos de pancreatitis potencialmente mortal tanto en niños como en adultos que están recibiendo Divalproato sódico/valproato sódico. Algunos de los casos se han descrito como hemorrágicos con progresión rápida desde los síntomas iniciales hasta la muerte. Algunos casos han ocurrido rápidamente después de la utilización inicial, así como después de varios años de utilización. La tasa basada en los casos reportados supera la esperada en la población en general y existen casos en los que la pancreatitis recurrió después de la reexposición al valproato. Debe advertirse a los pacientes y sus cuidadores que el dolor abdominal, las náuseas, el vómito o la anorexia podrían ser síntomas de pancreatitis que requiere evaluación médica inmediata. Si se diagnostica pancreatitis, normalmente el valproato debe interrumpirse. El tratamiento alternativo de la condición médica subyacente debe iniciarse en la forma clínicamente indicada.
Conducta e Ideas Suicidas
Se ha reportado aumento en el riesgo de ideas o conductas suicidas en pacientes que están tomado MAE para alguna indicación. El aumento del riesgo de ideas o conductas suicidas con MAE se observó desde la primera semana de iniciada la farmacoterapia con MAE y persistió durante el periodo de tratamiento evaluado. El riesgo relativo de ideas o conductas suicidas fue mayor en los ensayos clínicos de epilepsia que en los ensayos clínicos para condiciones psiquiátricas y otras condiciones, pero las diferencias de riesgo absoluto fueron similares para la epilepsia y las indicaciones psiquiátricas.
Los prescriptores de Divalproato sódico/valproato sódico o cualquier otro MAE deben evaluar el riesgo de ideas o conductas suicidas con el riesgo de no tratar la enfermedad. La epilepsia y muchas otras enfermedades para los que los MAE se prescriben están por si mismos asociados con morbilidad y un aumento del riesgo de ideas y conductas suicidas. Si las ideas y conductas suicidas aparecen durante el tratamiento, el prescriptor debe considerar si la aparición de estos síntomas en un determinado paciente puede estar relacionada con la enfermedad que se está tratando. Los pacientes (y cuidadores de los pacientes) deben ser informados de que los MAE aumentan el riesgo de ideas y conductas suicidas y se les debe recomendar que es necesario estar alerta con relación a la aparición o empeoramiento de signos o síntomas de depresión, cambios inusuales en el estado de ánimo o la conducta, o la aparición de ideas, conductas suicidas o pensamientos sobre autoinfligirse daño. Las conductas preocupantes deben reportarse inmediatamente al médico.
Trastornos de la densidad mineral ósea
Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir el desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.

RESOLUCIÓN No. 2020034711 DE 14 de Octubre de 2020

Por la cual se concede LA RENOVACIÓN AUTOMATICA de un Registro Sanitario.

El Director(a) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -INVIMA, delegado mediante Resolución número 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995, Resolución 2378 de 2008, Ley 1437 de 2011 y Ley 1755 de 2015.

Interacción con Antibióticos Carbapenémicos
No se recomienda el uso concomitante de DCI y medicamentos carbapenémicos.
Trombocitopenia – *(ver sección 4.4 – Generalidades)*
Niñas / Mujeres Adolescentes / Mujeres Fértiles / Mujeres Embarazadas:
El Divalproato sódico/valproato sódico tiene un alto potencial teratogénico y los niños expuestos en el útero a Divalproato sódico/valproato sódico están en alto riesgo de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo.
Divalproato sódico/Valproato sódico/ Ácido valproico está contraindicado en las siguientes situaciones:
Tratamiento de la epilepsia y trastorno bipolar
• Durante el embarazo, se recomienda utilizarlo solamente si el médico considera que el medicamento es esencial para el control de la patología y donde otras alternativas terapéuticas son infectivas o están contraindicadas (clasificación D).
• En mujeres en edad fértil a menos que tomen las medidas de prevención del embarazo mencionadas en las secciones 4.4 y 4.6.
Tratamiento de la profilaxis de los ataques de migraña
• Durante el embarazo (clasificación X).
• Durante la lactancia
• En mujeres en edad fértil a menos que tomen las medidas de prevención del embarazo mencionadas en las secciones 4.4 y 4.6.
El médico tratante debe asegurarse de que:
• Se evalúen las circunstancias específicas en cada caso, involucrando al paciente en la discusión para obtener su compromiso, se analicen las opciones terapéuticas asegurando su comprensión de los riesgos y las medidas necesarias para minimizarlos.
• Se evalúe la posibilidad de embarazo para todas las pacientes.
• El paciente ha entendido y reconocido los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos en el útero a Divalproato sódico/valproato sódico.
• La paciente comprende la necesidad de someterse a pruebas de embarazo antes del inicio del tratamiento y durante el tratamiento, según sea necesario.
• Se asesore a la paciente sobre la anticoncepción y de que la paciente esté en capacidad de utilizar anticonceptivos efectivos (para detalles adicionales, consultar la subsección anticoncepción de este recuadro de advertencia) sin interrupción durante la duración del tratamiento con Divalproato sódico/valproato sódico.
• El paciente comprende la necesidad de una revisión periódica (al menos anual) del tratamiento por parte del médico tratante, preferiblemente por un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia, la manía o la profilaxis de la migraña.
• La paciente entiende la necesidad de consultar a su médico tan pronto como planee un embarazo para garantizar una discusión oportuna y cambiar a opciones de tratamiento alternativas antes de la concepción y antes de que se interrumpa la anticoncepción.
• El paciente comprende los peligros y las precauciones necesarias asociados con la utilización de Divalproato sódico/valproato sódico y la necesidad de consultar urgentemente a su médico en caso de embarazo.
• El paciente ha recibido la guía.
Estas condiciones también conciernen a las mujeres que no son sexualmente activas a menos que el médico tratante considere que existen razones convincentes que indiquen que no existe riesgo de embarazo.
Niñas
• El médico tratante debe asegurarse de que los padres/cuidadores de las niñas comprendan la necesidad de contactar al especialista una vez que la niña que utiliza Divalproato sódico/valproato sódico experimente la menarquia.
El médico tratante debe asegurarse de que los padres/cuidadores de las niñas que han experimentado la menarquia reciban una amplia información sobre los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos en el útero a Divalproato sódico/valproato sódico.
En las pacientes que experimentaron la menarquia, el especialista prescriptor debe reevaluar anualmente la necesidad de Divalproato sódico/valproato sódico y considerar opciones de tratamiento alternativas. Si Divalproato sódico/valproato sódico es el único tratamiento adecuado, se debe analizar la necesidad de utilizar anticonceptivos efectivos y todas las demás medidas descritas en las secciones 4.3, 4.4 y 4.6. El especialista debe hacer todos los esfuerzos posibles para cambiar a las niñas a un tratamiento alternativo antes de que alcancen el potencial de fertilidad. Se debe descartar el embarazo antes de iniciar el tratamiento con Divalproato sódico/valproato sódico.

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2020034711 DE 14 de Octubre de 2020

Por la cual se concede LA RENOVACIÓN AUTOMATICA de un Registro Sanitario.

El Director(a) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -INVIMA, delegado mediante Resolución número 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995, Resolución 2378 de 2008, Ley 1437 de 2011 y Ley 1755 de 2015.

Anticoncepción
Las mujeres en edad fértil que se les prescribió Divalproato sódico/valproato sódico deben utilizar un método anticonceptivo efectivo, sin interrupción, durante todo el tratamiento con Divalproato sódico/valproato sódico. A estas pacientes se les debe proporcionar amplia información sobre la prevención del embarazo y se les debe remitir a asesoría sobre planificación si no están utilizando anticoncepción efectiva. Se debe utilizar al menos un método anticonceptivo efectivo (preferiblemente una forma independiente del usuario como un dispositivo intrauterino o un implante) o dos formas complementarias de anticoncepción, incluido un método de barrera.
Deberán evaluarse las circunstancias específicas en cada caso y cuando se seleccione el método anticonceptivo se debe involucrar a la paciente en la discusión para lograr su compromiso y cumplimiento de las medidas seleccionadas. Incluso si la paciente tiene amenorrea deberá seguir todas las recomendaciones sobre anticoncepción efectiva.
Revisiones anuales del tratamiento preferiblemente por un especialista
El médico tratante debe revisar al menos anualmente si Divalproato sódico/valproato sódico es el tratamiento más adecuado para el paciente.
El médico tratante debe asegurarse de que el paciente ha comprendido y conoce los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos en el útero a Divalproato sódico/valproato sódico.
Planeación de embarazo
Para la indicación de epilepsia y trastorno bipolar, si una mujer está planeando quedar embarazada, un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia y del trastorno bipolar debe volver a evaluar la necesidad de Divalproato sódico/valproato sódico y considerar opciones de tratamiento alternativas. 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 una asesoría adicional sobre los riesgos para el feto por la utilización de Divalproato sódico/valproato sódico para apoyar su decisión informada con respecto a la planificación familiar.
Para la indicación de profilaxis de la migraña, si una mujer planea quedar embarazada, debe consultar un especialista con experiencia en el manejo de la profilaxis de la migraña y debe suspenderse el tratamiento con Divalproato sódico/valproato sódico y si es necesario cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción y antes de que se interrumpa la anticoncepción.
En caso de embarazo
En caso de embarazo, la paciente debe comunicarse inmediatamente con un especialista/médico para reevaluación del tratamiento y consideración de opciones alternativas.
El farmacéutico debe asegurarse de que:
• Se recomiende a las pacientes no suspender la utilización de Divalproato sódico/valproato sódico y que se comuniquen inmediatamente con un especialista en caso de que planeen un embarazo o sospechen estar embarazadas.
Materiales educativos
Para ayudar a los profesionales de la salud y a los pacientes a evitar la exposición durante el embarazo al Divalproato sódico/valproato sódico, el titular de la autorización de comercialización ha proporcionado materiales educativos como una guía para el médico que refuerza las advertencias y proporciona orientación sobre la utilización de Divalproato sódico/valproato sódico en mujeres en edad fértil y los detalles del programa de prevención del embarazo. Debe proporcionarse a todas las mujeres en edad fértil que utilicen Divalproato sódico/valproato sódico una guía para pacientes.
Recordatorio Visual sobre el empaque externo
Con el fin de informar y recordar a los pacientes evitar la exposición a Divalproex sódico/Valproato sódico/Ácido valproico durante el embarazo, el Titular de la Autorización de Comercialización ha agregado un pictograma y una advertencia en el empaque exterior.



Hiperamonemia
Se ha reportado hiperamonemia asociada con la terapia con Divalproato sódico/valproato sódico y puede estar presente a pesar de que los exámenes de la función hepática sean normales. En pacientes que desarrollan letargia no explicada y vómito o cambios en el estado mental, se debe considerar la encefalopatía hiperamonémica y la medición del nivel de amoníaco. La hiperamonemia debe también considerarse en pacientes que presenten hipotermia. Si el amoníaco aumenta, la terapia con Divalproato sódico/valproato sódico debe interrumpirse. Deben realizarse las intervenciones apropiadas para el tratamiento de la hiperamonemia, y dichos pacientes deben someterse a investigación para trastornos del ciclo de la urea subyacentes.
Las elevaciones asintomáticas del amoníaco son más frecuentes y, cuando están presentes, requieren el monitoreo estricto de los niveles plasmáticos de amoníaco. Si la elevación persiste, debe considerarse la interrupción de la terapia con Divalproato sódico/valproato sódico.
Trastornos del Ciclo de la Urea (TCU): la encefalopatía hiperamonémica, algunas veces fatal, se ha reportado después del inicio de la terapia con valproato en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, un grupo de anomalías genéticas poco frecuentes, específicamente deficiencia de la ornitina transcarbamilasa. Antes del inicio de la terapia con valproato, se debe considerar la evaluación para TCU en los siguientes pacientes: 1) los que tienen antecedentes de encefalopatía o coma inexplicable, encefalopatía asociada con carga de proteínas, encefalopatía relacionada con embarazo o posparto, retardo mental no explicado o antecedentes de elevación de amoníaco o glutamina en plasma; 2) que tienen vómito y letargia cíclicos, irritabilidad episódica extrema, ataxia, BUN bajo, evitación de proteínas; 3) con antecedentes familiares de TCU o antecedentes familiares de muertes infantiles inexplicadas, especialmente en hombres; 4) con otros signos o síntomas de TCU. Los pacientes que desarrollaron síntomas de encefalopatía hiperamonémica no explicada mientras estaban recibiendo terapia con valproato deben recibir tratamiento inmediato (incluida la interrupción de la terapia de valproato) y evaluarse con relación a trastornos del ciclo de la urea subyacentes.
Hiperamonemia y Encefalopatía Asociada con la Utilización Concomitante de Topiramato
Los síntomas clínicos de encefalopatía hiperamonémica a menudo incluyen alteraciones agudas en el nivel de conciencia y/o función cognitiva con letargia o vómito. La hipotermia puede ser también una manifestación de la hiperamonemia. En la mayoría de los casos, los síntomas y signos desaparecen con la interrupción de cualquiera de los medicamentos. Este evento adverso no se debe a una interacción farmacocinética.
Se desconoce si la monoterapia con topiramato se asocia con hiperamonemia.
Los pacientes con problemas congénitos del metabolismo o reducida actividad mitocondrial hepática pueden estar en mayor riesgo de hiperamonemia con o sin encefalopatía. Aunque no se ha estudiado, una interacción del topiramato y el ácido valproico puede exacerbar los defectos existentes o las deficiencias enmascaradas en personas susceptibles.
Hipotermia
La hipotermia definida como la caída no intencional en la temperatura interna del cuerpo a < 35°C (95 °F), se ha reportado asociada con la terapia con Divalproato sódico/valproato sódico con y sin hiperamonemia. Esta reacción adversa puede también ocurrir en pacientes que utilizan topiramato concomitante con valproato después de iniciar el tratamiento con topiramato o después de aumentar la dosis diaria de topiramato. Se debe considerar la interrupción del valproato en pacientes que desarrollan hipotermia que puede manifestarse por una variedad de anomalías clínicas, incluida letargia, confusión, coma y alteraciones significativas en otros sistemas orgánicos mayores tales como los sistemas cardiovascular y respiratorio. El manejo clínico y la evaluación deben incluir exámenes de los niveles de amoníaco en sangre.
Atrofia Cerebral
Se han presentado informes poscomercialización de atrofia cerebral y cerebelosa reversible e irreversible temporalmente asociada con la utilización de productos de valproato; en algunos casos, los pacientes se recuperaron con secuelas permanentes. Las funciones motoras y cognitivas de los pacientes bajo tratamiento con valproato deben monitorearse rutinariamente y el medicamento debe interrumpirse en presencia de signos de sospecha o signos aparentes de atrofia cerebral.
Se ha reportado también atrofia cerebral con varias formas de problemas neurológicos incluidos retrasos en el desarrollo y deterioro psicomotor en niños que fueron expuestos en útero a productos de valproato.
Generalidades
Exámenes de laboratorio:
Debido a los informes de trombocitopenia, la inhibición de la fase secundaria de la agregación plaquetaria, y parámetros anormales de coagulación (por ejemplo, fibrinógeno bajo), se recomiendan recuentos de plaquetas y pruebas de coagulación antes del inicio de la terapia y a

intervalos periódicos. Se recomienda controlar a los pacientes que estén recibiendo Divalproato sódico/valproato sódico con relación al recuento de plaquetas y parámetros de coagulación antes de cirugías planeadas. La evidencia de hemorragia, hematomas u otros trastornos de la hemostasia/coagulación es una indicación para la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento. Como Divalproato sódico/valproato sódico puede interactuar con medicamentos que provocan la inducción de enzimas administrados concurrentemente, se recomienda realizar determinaciones de las concentraciones plasmáticas de forma periódica de valproato y los medicamentos concomitantes durante el inicio de la terapia.
Divalproato sódico/valproato sódico se elimina parcialmente en la orina como cetometabolito que puede llevar a falsa interpretación de la prueba de cetona en orina.
Existen informes de alteración de las pruebas de la función tiroidea asociada con valproato. Se desconoce la significancia clínica de esto.
Recomendaciones:
La presencia de hemorragia, hematomas u otros trastornos de la hemostasia/coagulación es una indicación para la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento.
Como Divalproato sódico/valproato sódico puede interactuar con medicamentos que provocan la inducción de enzimas administrados concurrentemente, se recomienda realizar determinaciones de las concentraciones plasmáticas de forma periódica de valproato y los medicamentos concomitantes durante el inicio de la terapia.
Existen estudios *in vitro* que sugieren que el valproato estimula la replicación de los virus del VIH y CMV bajo algunas condiciones experimentales. La consecuencia clínica, si la hay, se desconoce.
Adicionalmente, la relevancia de estos hallazgos *in vitro* es incierta para los pacientes que están recibiendo terapia antirretroviral máximamente supresora. No obstante, estos datos deben tenerse en cuenta cuando se interpretan los resultados de control regular de la carga viral en pacientes infectados con el VIH que están recibiendo valproato o cuando se realiza el seguimiento clínico de pacientes infectados con el CMV.
Se debe advertir a los pacientes con deficiencia subyacente de carnitina palmitoiltransferasa (CPT) tipo II del aumento del riesgo de rabdomiólisis cuando se toma valproato.
La frecuencia de los eventos adversos (específicamente la elevación de las enzimas hepáticas y la trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. El beneficio terapéutico con dosis mayores debe por tanto evaluarse con respecto a la posibilidad de aumento de la incidencia de efectos adversos.
Parece prudente no utilizar valproato sódico en pacientes con traumatismo craneal agudo para profilaxis de las crisis epilépticas postraumáticas hasta que esté disponible información adicional.
Reacciones Multiorgánicas de Hipersensibilidad
La Reacción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS), también conocida como reacciones de hipersensibilidad multiorgánica, se ha reportado raramente en asociación temporal estrecha después del inicio de la terapia con valproato en adultos y pacientes pediátricos (mediana del tiempo hasta la detección: 21 días; rango: 1 a 40). Aunque existe un número limitado de reportes, muchos de estos casos resultaron en hospitalización y se ha reportado al menos una muerte.
Los signos y síntomas de este trastorno fueron diversos; sin embargo, los pacientes típicamente, aunque no exclusivamente, presentaron fiebre y erupción asociada con el compromiso de otro sistema orgánico. Otras manifestaciones asociadas pueden incluir linfadenopatía, hepatitis, anomalías en las pruebas de la función hepática, anomalías hematológicas (por ejemplo, eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia), prurito, nefritis, oliguria, síndrome hepatorrenal, artralgia y astenia.
Debido a que la expresión del trastorno es variable, pueden presentarse síntomas y signos en otros sistemas orgánicos no mencionados aquí. Si se sospecha esta reacción, se debe interrumpir valproato e iniciarse un tratamiento alternativo. Aunque la existencia de sensibilidad cruzada con otros medicamentos que producen este síndrome no es clara, la experiencia entre medicamentos asociados con hipersensibilidad multiorgánica podría indicar esta posibilidad.
Información para las Pacientes
Como Divalproato sódico/valproato sódico se ha asociado con algunos tipos de defectos congénitos y riesgos para el desarrollo, se debe advertir a las mujeres en edad fértil sobre los riesgos asociados con la utilización de Divalproato sódico/valproato sódico durante el embarazo.
Únicamente para las formulaciones con Divalproato Sódico:
Residuos del medicamento en las heces
Se han presentado reportes raros de residuos de medicamento en las heces, algunos de ellos ocurridos en pacientes con trastornos anatómicos (incluido ileostomía o colostomía) o trastornos

gastrointestinales funcionales con disminución de los tiempos de tránsito GI. En algunos informes se han presentado residuos del medicamento en el contexto de la diarrea. Se recomienda que los niveles plasmáticos de valproato sean controlados en pacientes que experimentan residuos del medicamento en las heces y la condición clínica del paciente debe controlarse. Si se considera clínicamente indicado, deberán buscarse tratamientos alternativos.
Uso Pediátrico
La experiencia con valproato oral indica que los niños menores de dos años de edad están considerablemente en mayor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente los que presentan las condiciones antes mencionadas. Cuando Divalproato sódico/valproato sódico inyectable se utiliza en este grupo de pacientes, debe tenerse extrema precaución y debe emplearse como monoterapia. Los beneficios de la terapia deben evaluarse con respecto a los riesgos. Por encima de los dos años de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.
En niños más jóvenes, especialmente los que están recibiendo medicamentos inductores de enzimas, requerirán dosis de mantenimiento mayores para obtener las concentraciones buscadas de ácido valproico totales y no unidas.
La variabilidad en la fracción libre limita la utilidad clínica del control de las concentraciones totales de ácido valproico sérico. La interpretación de las concentraciones de ácido valproico en niños debe incluir la consideración de los factores que afectan el metabolismo hepático y la unión a proteínas.
En pacientes mayores de dos años de edad para los que se sospecha clínicamente tienen enfermedad mitocondrial hereditaria, Divalproato sódico/valproato sódico debe únicamente utilizarse después de que otros anticonvulsivos hayan fracasado. Este grupo de más edad de pacientes debe controlarse estrictamente durante el tratamiento de Divalproato sódico/valproato sódico con relación al desarrollo de lesión hepática aguda con evaluaciones clínicas regulares y control con exámenes de la función hepática.
La toxicología básica y las manifestaciones patológicas del valproato sódico en ratas neonatas (4 días de edad) y jóvenes (14 días de edad) son similares a las observadas en ratas adultas jóvenes.
Sin embargo, no se han reportado hallazgos adicionales, incluidas alteraciones renales en ratas jóvenes y alteraciones renales y displasia retiniana en ratas neonatales. Estos hallazgos ocurrieron en 240 mg/kg/día, una dosis aproximadamente equivalente a la dosis diaria máxima recomendada para los humanos en mg/m2 y no se observaron a 90 mg/kg, o 40% de la dosis diaria máxima para los humanos en mg/m2.
Divalproato sódico tabletas de liberación extendida
La seguridad y eficacia de Divalproato sódico tabletas de liberación extendida para profilaxis de la migraña no se han establecido en pacientes menores de 18 años de edad.
La seguridad y eficacia de Divalproato sódico tabletas de liberación extendida para el tratamiento de crisis parciales complejas, crisis epilépticas de ausencia simples y complejas y múltiples tipos de crisis epilépticas que incluyen crisis de ausencia no se han establecido en pacientes pediátricos menores de diez años de edad.
El uso en niños de Divalproato sódico de liberación extendida no se recomienda para la profilaxis de la migraña.
Uso Geriátrico
Ningún paciente mayor de 65 años de edad fue incluido en los ensayos clínicos prospectivos, doble ciegos de manía asociados con enfermedad bipolar. En un estudio de revisión de casos de 583 pacientes, 72 pacientes (12%) eran mayores de 65 años de edad. Un porcentaje mayor de pacientes mayores de 65 años de edad reportó lesión accidental, infección, dolor, somnolencia y temblor. La interrupción del valproato estuvo ocasionalmente asociada con los últimos dos eventos. No es claro si estos eventos indican riesgo adicional o si resultan de enfermedades médicas preexistentes y del uso de medicamentos concomitantes entre estos pacientes.
Somnolencia en el adulto mayor: un estudio de pacientes adultos mayores con demencia reveló somnolencia relacionada con el medicamento e interrupción debido a somnolencia. La dosis inicial debe reducirse en estos pacientes y las reducciones o interrupción de la dosis debe considerarse en pacientes con excesiva somnolencia.
En pacientes adultos mayores, la dosis debe aumentarse más lentamente y con control regular del consumo de líquidos y alimentos, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. La reducción o interrupción de la dosis de valproato debe considerarse en pacientes con disminución en el consumo de alimentos y líquidos y en pacientes con excesiva somnolencia.
Divalproato sódico tabletas ER

RESOLUCIÓN No. 2020034711 DE 14 de Octubre de 2020

Por la cual se concede LA RENOVACIÓN AUTOMATICA de un Registro Sanitario.

El Director(a) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -INVIMA, delegado mediante Resolución número 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995, Resolución 2378 de 2008, Ley 1437 de 2011 y Ley 1755 de 2015.

No existe información suficiente para establecer la seguridad y eficacia de Divalproato sódico para la profilaxis de migrañas en pacientes mayores de 65 años de edad.
Agravamiento de las Convulsiones
Como ocurre con otros medicamentos antiepilépticos, algunos pacientes pueden experimentar, en lugar de una mejora, un empeoramiento reversible de la frecuencia y gravedad de las convulsiones (incluido el estado epiléptico), o el inicio de nuevos tipos de convulsiones con valproato. En caso de agravamiento de las convulsiones, se debe aconsejar a los pacientes consultar a su médico inmediatamente.
Fertilidad, Embarazo y Lactancia
Divalproato sódico/valproato sódico/ácido valproico está contraindicado para el manejo de la migraña durante el embarazo y la lactancia (clasificación X). En el manejo del trastorno bipolar y la epilepsia durante el embarazo, se recomienda utilizarlo solamente si el médico considera que el medicamento es esencial para el control de la patología y donde otras alternativas terapéuticas son infectivas o están contraindicadas (clasificación D). Divalproato sódico/valproato sódico/ácido valproico está contraindicado en mujeres en edad fértil a menos que cumplan las medidas para la prevención del embarazo mencionadas en las secciones 4.3 y 4.4.
Riesgo de la exposición a Divalproato sódico/valproato sódico durante el embarazo
La monoterapia con valproato y la politerapia con Divalproato sódico/valproato sódico se han asociado con desenlaces anormales del embarazo. Los datos disponibles sugieren que la politerapia antiepiléptica que incluya Divalproato sódico/valproato sódico se asocia con mayor riesgo de malformaciones congénitas que la monoterapia con Divalproato sódico/valproato sódico.
Malformaciones congénitas
Los datos obtenidos de un metanálisis (que incluyó registros y estudios de cohorte) han demostrado que 10,73% de los niños de mujeres epilépticas expuestas a monoterapia con Divalproato sódico/valproato sódico durante el embarazo sufren de malformaciones congénitas (IC de 95%: 8,16 -13,29). Existe más riesgo de malformaciones mayores que en la población general, en la que el riesgo es aproximadamente 2-3%. El riesgo es dependiente de la dosis, pero no puede establecerse un umbral de dosis por debajo del cual no exista ningún riesgo.
Los datos disponibles muestran un aumento en la incidencia de malformaciones menores y mayores. Los tipos más frecuentes de malformaciones incluyen defectos del tubo neural, dismorfismo facial, labio leporino y paladar hendido, craneoestenosis, defectos cardiacos, renales y urogenitales, defectos en las extremidades (incluida aplasia bilateral del radio) y múltiples anomalías que comprometen varios sistemas corporales.
Trastornos del Desarrollo
Los datos han demostrado que la exposición a Divalproato sódico/valproato sódico en el útero puede tener efectos adversos sobre el desarrollo mental y físico de los niños expuestos. El riesgo parece dependiente de la dosis, pero un umbral de dosis debajo del cual no exista riesgo, no puede establecerse con base en los datos disponibles. El periodo gestacional exacto del riesgo para estos efectos es incierto y la posibilidad de un riesgo a través de todo el embarazo no puede descartarse.
Los estudios en niños preescolares expuestos en el útero a Divalproato sódico/valproato sódico muestran que hasta 30-40% experimentan retraso en su desarrollo inicial como por ejemplo, retraso para hablar y caminar, bajas capacidades intelectuales, pobres habilidades con el lenguaje (hablar y comprender) y problemas de memoria, posiblemente indicando trastornos del neurodesarrollo.
El cociente intelectual (IQ) medido en niños en edad escolar (edad 6 años) con antecedentes de exposición en el útero al valproato fue en promedio 7-10 puntos menor que en los niños expuestos a otros antiepilépticos.
Aunque el papel de los factores de confusión no puede excluirse, existe evidencia en niños expuestos a Divalproato sódico/valproato sódico, de que el riesgo de deterioro intelectual pueda ser independiente del IQ de la madre.
Los datos sobre resultados a largo plazo son limitados.
Los datos disponibles muestran que los niños expuestos al valproato en el útero tienen mayor riesgo de trastornos del espectro autista (aproximadamente 3 veces) y el autismo infantil (aproximadamente 5 veces) en comparación con la población general del estudio.
Los datos limitados sugieren que los niños expuestos al valproato en el útero pueden presentar mayor probabilidad de desarrollar síntomas de trastorno de hiperactividad con déficit de atención (THDA).
Niñas, mujeres adolescentes y mujeres en edad fértil
Si una mujer planea quedar embarazada

• *Para la indicación para epilepsia*: durante el embarazo, las crisis epilépticas tonicoclónicas de la madre y el estado epiléptico con hipoxia puede presentar un riesgo específico de muerte para la madre y el nonato.
• *Para la indicación epilepsia y/o manía/trastorno bipolar:* en mujeres que planean quedar embarazadas o que están embarazadas, la terapia con valproato debe reevaluarse.
• *Para la indicación epilepsia y/o manía/trastorno bipolar*: si una mujer planea quedar embarazada o queda embarazada, deberá interrumpirse la terapia con valproato.
• *Para la indicación epilepsia y/o manía/trastorno bipolar:* en mujeres que planean quedar embarazadas deben realizarse todos los esfuerzos, si es posible, para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción.
Si una mujer planea un embarazo
Para las indicaciones de epilepsia y trastorno bipolar, si una mujer planea quedar embarazada, un especialista (preferiblemente) con experiencia en el tratamiento de la epilepsia y del trastorno bipolar, debe reevaluar el tratamiento con Divalproato sódico/valproato sódico y considerar opciones de tratamiento alternativas. 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 asesoría adicional sobre los riesgos de Divalproato sódico/valproato sódico para el nonato de modo que apoye la toma de su decisión informada con respecto a la planificación familiar.
Para la indicación de profilaxis de la migraña, si una mujer planea quedar embarazada, preferiblemente debe consultar a un especialista con experiencia en el manejo de la profilaxis de la migraña y el tratamiento con Divalproato sódico/valproato sódico debe interrumpirse y si es necesario cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción y antes de que se interrumpa la anticoncepción.
Mujeres embarazadas:
Divalproato sódico/valproato sódico/ácido valproico está contraindicado para el manejo de la migraña durante el embarazo y la lactancia (clasificación X). En el manejo del trastorno bipolar y la epilepsia durante el embarazo, se recomienda utilizarlo solamente si el médico considera que el medicamento es esencial para el control de la patología y donde otras alternativas terapéuticas son inefectivas o están contraindicadas (clasificación D).
Si una mujer que utiliza Divalproato sódico/valproato sódico queda embarazada, debe remitirse inmediatamente a un especialista (preferiblemente) para considerar opciones de tratamiento alternativas. Durante el embarazo, las crisis epilépticas tonicoclónicas maternas y el estado epiléptico con hipoxia pueden conllevar un riesgo particular de muerte para la madre y el nonato.
Si, a pesar de los riesgos conocidos de Divalproato sódico/valproato sódico durante el embarazo y después de consideración cuidadosa del tratamiento alternativo preferiblemente por el especialista, en circunstancias excepcionales una mujer embarazada debe recibir Divalproato sódico/valproato sódico para la epilepsia, se recomienda:
• Utilizar la dosis efectiva más baja y dividir la dosis diaria de Divalproato sódico/valproato sódico en varias dosis pequeñas que se deben tomar durante el día. La utilización de una formulación de liberación prolongada puede ser preferible a otras formulaciones de tratamiento para evitar concentraciones plasmáticas máximas altas.
Todas las pacientes con un embarazo expuesto al Divalproato sódico/valproato sódico y sus parejas deben considerar el control prenatal especializado para detectar la posible aparición de defectos del tubo neural u otras malformaciones.
La evidencia disponible no sugiere que la administración de suplementos de folato antes del embarazo pueda prevenir el riesgo de defectos del tubo neural que pueden ocurrir en todos los embarazos.
Riesgo para el neonato
- Se han reportado casos de síndrome hemorrágico muy raramente en neonatos cuyas madres han tomado Divalproato sódico/valproato sódico durante el embarazo. Este síndrome hemorrágico está relacionado con trombocitopenia, hipofibrinogenemia y/o con una disminución en otros factores de coagulación. La afibrinogenemia también se ha reportado y puede ser fatal. Sin embargo, este síndrome debe distinguirse de la disminución de los factores de vitamina K inducidos por fenobarbital e inductores enzimáticos. Por tanto, el recuento de plaquetas, el nivel plasmático de fibrinógeno, las pruebas de coagulación y los factores de coagulación deben investigarse en los neonatos.
- Se han reportado casos de hipoglicemia en neonatos cuyas madres han tomado Divalproato sódico/valproato sódico durante el tercer trimestre de su embarazo.
- Se han reportado casos de hipotiroidismo en neonatos cuyas madres han tomado Divalproato sódico/valproato sódico durante el embarazo.

RESOLUCIÓN No. 2020034711 DE 14 de Octubre de 2020

Por la cual se concede LA RENOVACIÓN AUTOMATICA de un Registro Sanitario.

El Director(a) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -INVIMA, delegado mediante Resolución número 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995, Resolución 2378 de 2008, Ley 1437 de 2011 y Ley 1755 de 2015.

- El síndrome de abstinencia (como por ejemplo, agitación, irritabilidad, hiperexcitabilidad, nerviosismo, hipercinesia, trastornos de la tonicidad, temblor, convulsiones y trastornos alimenticios) puede ocurrir en neonatos cuyas madres han tomado valproato durante el último trimestre de su embarazo.

Lactancia

Divalproato sódico/valproato sódico se distribuye en la leche materna con una concentración que varía entre 1% a 10% de los niveles séricos de la madre. Se han presentado trastornos hematológicos en neonatos lactados/lactantes de madres tratadas.

Se debe tomar la decisión si interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse de la terapia con Divalproato sódico teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la madre.

Fertilidad

Se ha reportado amenorrea, ovarios poliquísticos y aumento en los niveles de testosterona en mujeres que utilizan Divalproato sódico/valproato sódico. La administración de Divalproato sódico/valproato sódico también deteriora la fertilidad en los hombres. Los informes de casos indican que las disfunciones de fertilidad son reversibles después de la interrupción del tratamiento.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar máquinas

Como Divalproato sódico/valproato sódico puede producir depresión del SNC, especialmente cuando se combina con otros depresores del SNC (por ejemplo, alcohol), se debe recomendar a los pacientes no realizar actividades peligrosas, como por ejemplo conducir un automóvil u operar máquinas peligrosas hasta que se determine que no presenta somnolencia debido al medicamento.

OBSERVACIONES: Las contraindicaciones y advertencias deben ir en las etiquetas y empaques más la fecha de vencimiento y el número de lote. El titular, envasador y fabricante autorizado en el registro sanitario, adquieren la obligación de mantener las Buenas Prácticas de Manufactura y actualizar las especificaciones de materias primas y producto terminado, de acuerdo a la última versión de las farmacopeas oficiales en Colombia, durante la vigencia del registro sanitario. Lo anterior será objeto de vigilancia por parte de este Instituto. Toda información científica, promocional o publicitaria sobre los medicamentos deberá ser realizada con arreglo a las condiciones del registro sanitario y a las normas técnicas y legales previstas en el artículo 79 del Decreto 677 de 1995. Las presentaciones comerciales aprobadas en el registro sanitario podrán ser empleadas como presentaciones institucionales, siempre y cuando en las etiquetas y empaques de los productos fabricados con destino a las entidades de previsión, asistencia o seguridad social y similares, se encuentren marcadas con una leyenda que especifique tal condición o exclusividad, de modo que no oculte la información aprobada en los artes, de modo que no oculte la información aprobada en los artes. De conformidad con lo señalado en el capítulo II, artículo 4° del Decreto 843 de 2016, éste registro sanitario será objeto de revisión posterior, razón por la cual podrá ser suspendido o cancelado de acuerdo con el resultado de la evaluación en riesgo. La no comercialización dará lugar a la cancelación del registro sanitario como lo establece el capítulo III, artículo 9° de la citada norma.

VIDA UTIL: Veinticuatro (24) meses a partir de la fecha de fabricación.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO: Almacenar a temperatura inferior a 30°C, en su envase y empaque original.

.EXPEDIENTE No.: 93689

RADICACIÓN: 20201040595 **FECHA:** 27/02/2020

ARTÍCULO SEGUNDO: Los artes para material de empaque (caja plegadiza) seguirán siendo los aprobados bajo Resolución No. 2019022445 de 4 de Junio de 2019, y bajo Resolución No. 2015042615 de 22 de Octubre de 2015 para el material de envase (etiquetas), los cuales deben incluir el número de Registro Sanitario otorgado en el presente Acto Administrativo.

El inserto y la información para prescribir, seguirán siendo las aprobadas mediante la Resolución No. 2020033402 de 5 de Octubre de 2020, es decir CCDS000637 Versión 16 allegadas mediante escrito No. 20201039598 del 27/02/2020, en lo relacionado con los aspectos farmacológicos, de las cuales reposa fiel copia en el expediente.

ARTICULO TERCERO: AUTORIZAR el agotamiento de las existencias de producto terminado y materiales de empaque y envase del producto **VALCOTE® 250 mg TABLETAS CON CUBIERTA ENTÉRICA** con Registro Sanitario anterior No. **INVIMA 2010M-007747-R3**; por lo expuesto en la parte considerativa del presente proveído.

El material de empaque autorizado a agotar por un término de seis (6) meses contados a partir de la fecha ejecutoria de la presente resolución, se relaciona a continuación:

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2020034711 DE 14 de Octubre de 2020

Por la cual se concede LA RENOVACIÓN AUTOMATICA de un Registro Sanitario.

El Director(a) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -INVIMA, delegado mediante Resolución número 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995, Resolución 2378 de 2008, Ley 1437 de 2011 y Ley 1755 de 2015.

Nombre del producto	Material	Cantidad a agotar	Presentación comercial
VALCOTE® 250 mg	Estuche de Cartón	56.862 Und	Estuche de cartón con 1 frasco de vidrio ámbar III con tapa pilfer Proof y liner PE/cartón por 30 tabletas de liberación retardada.
Etiqueta		56.862 Und	

El producto terminado autorizado a agotar hasta fin de vida útil es:

Nombre del producto	No. de Lote	Fecha de vencimiento	Cantidad a agotar (Und)	Presentación comercial
VALCOTE® 250 mg	08852QA	06 / 2021	27.605	Estuche de cartón con 1 frasco de vidrio ámbar III con tapa pilfer Proof y liner PE/cartón por 30 tabletas de liberación retardada.
	10221QA	08 / 2021	20.507	
	06632QA	04 / 2021	7.091	Muestra Medica: Estuche de cartón con 1 frasco de vidrio ámbar III con tapa pilfer Proof y liner PE/cartón por 30 tabletas de liberación retardada.
	05449QA	04 / 2021	16.891	

ARTICULO CUARTO: NOTIFICAR por medios electrónicos la presente resolución al representante legal y/o apoderado del titular, de conformidad con lo previsto en el artículo 4 del Decreto 491 del 28 de marzo de 2020. Advirtiendo que contra la misma procede únicamente el recurso de reposición que deberá interponerse ante el Director(a) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos –INVIMA- dentro de los diez (10) días siguientes a su notificación, en los términos señalados en el Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo. La notificación quedará surtida a partir de la fecha y hora en que el administrado reciba al acto administrativo.

ARTÍCULO QUINTO: La presente Resolución rige a partir de la fecha de su ejecutoria

COMUNIQUESE, NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá D.C. a los 14 de Octubre de 2020

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.



DIANA MILENA CALDERON NOREÑA
DIRECTOR(A) TÉCNICO DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

Firma válida

Firmado digitalmente por DIANA MILENA CALDERON NOREÑA
Fecha: 2020.10.14 10:11:02 COT
Razón: Invima
Locación: BOGOTA D.C., Colombia