

RESOLUCIÓN No. 2024019734 DE 3 de Mayo de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico (E) de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 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 y Ley 1437 de 2011.

ANTECEDENTES

Que mediante Radicado No. 20221118958 del 16/06/2022, el señor Juan Camilo Ardila Chaparro, actuando en calidad de apoderado de la sociedad TECNOFAR TQ S.A.S., solicitó la concesión del Registro Sanitario para el producto DIVALPROATO DE SODIO RETARD (equivalente a 500 mg de ácido valproico), en la modalidad de fabricar y vender a favor de la sociedad TECNOFAR TQ S.A.S., con domicilio en Villa Rica.

Que mediante Auto No. 2023005867 del 29/06/2023 la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos requiero al interesado el cumplimiento de requerimientos relacionados con estudios Bio-Bio, patrones de referencia, estudios de estabilidad y artes.

Que mediante radicado No. 20231253377 del 26/09/2023, el interesado allego la respuesta del Auto anteriormente mencionado.

Que mediante Resolución No. 2023055997 del 27/11/2023, el INVIMA negó la solicitud de concesión de Registro Sanitario identificada con radicado No. 20221118958 del 16/06/2022, para FABRICAR Y VENDER el producto DIVALPROATO DE SODIO RETARD (equivalente a 500 mg de ácido valproico), a favor de TECNOFAR TQ S.A.S., con domicilio en Villa Rica.

Que mediante radicado No. 20231331015 del 14/12/2023, el interesado., interpuso recurso de reposición contra la Resolución No. 2023055997 de 27/11/2023.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a los documentos técnicos/legales allegados por el interesado con radicado No. 20221118958 del 16/06/2022 y como respuesta al auto radicado No. 20231253377 del 26/09/2023, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que mediante radicado No. 20231253377 del 26/09/2023, el interesado allego la respuesta satisfactoria al Auto anteriormente mencionado.

Que mediante Resolución No. 2021004810 del 18/02/2021, el INVIMA concedió certificación de Buenas Prácticas de Manufactura al establecimiento farmacéutico Tecnoquimicas S.A. (Planta Jamundi), con domicilio en Kilometro 23 vía Cali-Jamundi, Jamundi-Valle del Cauca, para fabricar medicamentos en área de producto no estéril, principios activos comunes, solidos: polvos y granulados no efervescentes, tabletas con y sin cubierta, capsulas blandas de gelatina, capsulas duras de gelatina y óvulos, con una vigencia hasta el 16/03/2024.

Que mediante radicado No. 20231286566 del 11/9/2023 el interesado radicó en el término legal establecido dentro de la regulación vigente, la solicitud de renovación de la certificación de las Buenas Prácticas de Manufactura ante el Instituto; por lo anterior de conformidad con lo señalado en el Artículo 35 del Decreto 019 de 2012, la certificación otorgada mediante la Resolución No. 2021004810 del 18/02/2021 se entenderá prorrogada, hasta tanto la administración se pronuncie de fondo frente a la radicación de renovación.

Que revisados los artes del material de envase (etiqueta) y empaque (caja plegadiza), allegados mediante radicado No. 20221118958 del 16/06/2022, se encuentra que estos cumplen con todos los requisitos establecidos en los Artículos 72 y 76 del Decreto 677 de 1995 por consiguiente, es procedente su aprobación en el presente acto administrativo.

Que el documento allegado mediante radicado No. 20221118958 del 16/06/2022, correspondiente al inserto (folio 1312-1313), contiene información farmacológica del producto, acorde a lo recomendado mediante Acta No. 02 de 2017 SEM segunda parte (3.1.13.3) y Acta No. 29 de 2018 SEM (3.3.3), por tal razón es procedente su aprobación en el presente acto administrativo.

RESOLUCIÓN No. 2024019734 DE 3 de Mayo de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico (E) de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 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 y Ley 1437 de 2011.

Que la línea 018000523339 incluida en los textos del material de empaque e inserto, debe dar cumplimiento al concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos en el Acta No. 1 de 1997, numeral 5.2, y la información suministrada en ella estará sujeta a control y vigilancia por parte del Instituto.

Que la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora mediante Acta No. 9 del 2022 numeral 3.1.7.3, conceptuó:

“Revisada la información allegada en el recurso de reposición la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia in vivo para el producto ácido valproico 500 mg tabletas liberación retardada fabricado por Tecnoquímicas S.A., Km 23 Vía Cali – Jamundí, Colombia frente al producto de referencia Valcote® 500 mg Tablet de liberación retardada de Abbott.

Se recuerda al interesado que en lo pertinente al tamaño de lote debe ajustarse a la producción propuesta según el numeral 7.3.1 de la Resolución 1124 de 2016: “Las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible, se pueden utilizar lotes piloto o lotes de producción de pequeña escala, siempre que su tamaño no sea menor al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, lo que sea mayor, y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial. Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda”

Que mediante Resolución No. 2023012507 del 29/03/2023, el INVIMA aprobó el estudio de bioequivalencia in vivo, para el producto ÁCIDO VALPROICO 500 mg TABLETAS LIBERACIÓN RETARDADA, fabricado por: Tecnoquímicas S.A., Km 23 Vía Cali – Jamundí, Colombia frente al producto de referencia Valcote® 500 mg Tablet de liberación retardada fabricado por Abbott Laboratories Argentina S.A. con domicilio en Av. Valentín Vergara de Ingeniero Allan, Partido Florencio Varela de la Provincia de Buenos Aires- República de Argentina, conforme al concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos de Comisión Revisora, en el Acta No. 9 de 2022 numeral 3.1.7.3.

Que con base en el Decreto 677 de 1995, Decreto 2086 de 2010, la norma farmacológica No. 19.9.0.0.N10., Acta No. 02 de 2017 SEM segunda parte (3.1.13.3), Acta No. 29 de 2018 SEM (3.3.3) y Acta No. 9 del 2022 numeral 3.1.7.3, y la documentación allegada por el interesado previo estudio técnico y legal, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos,

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO. Conceder REGISTRO SANITARIO al

PRODUCTO:	DIVALPROATO DE SODIO RETARD (EQUIVALENTE A 500 mg DE ACIDO VALPROICO),
REGISTRO SANITARIO No.:	INVIMA 2024M-0021466
TIPO DE REGISTRO:	FABRICAR Y VENDER
TITULAR:	TECNOFAR TQ S.A.S. con domicilio en Logar KM 24 Vía Cali- Santander Q en la Y Villa Rica lote 8B ZF Parque Sur. Villa Rica - Cauca
FABRICANTE:	TECNOQUÍMICAS S.A. (PLANTA JAMUNDÍ), con domicilio en Kilometro 23 Vía Cali-Jamundí, Jamundí-Valle Del Cauca
VENTA:	CON FORMULA FACULTATIVA
FORMA FARMACEUTICA:	TABLETA DE LIBERACION RETARDADA
VIA ADMINISTRACIÓN:	ORAL
PRINCIPIO ACTIVO:	CADA TABLETA DE LIBERACION RETARDADA CONTIENE DIVALPROATO SODICO 538,32 mg EQUIVALENTE A ACIDO VALPROICO
PRESENTACIÓN COMERCIAL:	CAJA PLEGADIZA CON FRASCO EN PEAD (POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD) COLOR BLANCO POR 30 TABLETAS, TAPA DE COLOR BLANCO EN POLIPROPILENO

RESOLUCIÓN No. 2024019734 DE 3 de Mayo de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico (E) de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 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 y Ley 1437 de 2011.

MUESTRA MEDICA: CAJA PLEGADIZA CON FRASCO EN PEAD (POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD) COLOR BLANCO POR 30 TABLETAS, TAPA DE COLOR BLANCO EN POLIPROPILENO

INDICACIONES:

- COMO MONOTERAPIA Y COMO TERAPIA COADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CRISIS PARCIALES COMPLEJAS, QUE OCURREN AISLADAS O ASOCIADAS CON OTROS TIPOS DE CRISIS.
- PARA USO COMO TERAPIA ÚNICA O COADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DE CRISIS DE AUSENCIA SIMPLE Y COMPLEJA Y DE FORMA COMPLEMENTARIA EN PACIENTES CON CRISIS DE MÚLTIPLES TIPOS, QUE INCLUYEN LAS CRISIS DE AUSENCIA.
- TRATAMIENTO DE EPISODIOS MANÍACOS ASOCIADOS CON EL TRASTORNO BIPOLAR.
- PROFILAXIS DE CEFALÉAS DEL TIPO MIGRAÑA EN ADULTOS.

NOTA DE FARMACOVIGILANCIA: LOS REPORTES DE EVENTOS ADVERSOS SE DEBEN PRESENTAR A LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS - GRUPO DE FARMACOVIGILANCIA, MEDIANTE EL MECANISMO ESTABLECIDO POR EL INVIMA PARA TAL FIN Y EN LOS TIEMPOS ESTABLECIDOS EN LA NORMATIVIDAD SANITARIA VIGENTE APLICABLE, ASÍ MISMO EL INTERESADO DEBERÁ DISPONER DE UN INFORME PERIÓDICO DE SEGURIDAD ACTUALIZADO PARA PRESENTAR A REQUERIMIENTO DEL INVIMA, POR ÚLTIMO, SE DEBE INFORMAR AL GRUPO DE FARMACOVIGILANCIA LOS CAMBIOS DE SEGURIDAD QUE SE PRESENTEN DURANTE LA COMERCIALIZACIÓN DEL PRODUCTO.

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:

CONTRAINDICACIONES:

- EL ÁCIDO VALPRÓICO NO DEBE SER ADMINISTRADO A PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA O CON DISFUNCIÓN HEPÁTICA SIGNIFICATIVA.
- EL ÁCIDO VALPRÓICO ESTÁ CONTRAINDICADO EN PACIENTES EN QUIENES SE SEPA TENGAN DESORDENES MITOCONDRIALES CAUSADOS POR MUTACIONES EN LA DNA POLIMERASA MITOCONDRIAL (POLG, EJ.: SÍNDROME DE ALPERS O ALPERS-HUTTENLOCHER) Y NIÑOS MENORES A DOS AÑOS DE EDAD EN QUIENES SE SUSPECHE DESORDENES RELACIONADOS CON POLG.
- EL ÁCIDO VALPRÓICO ESTÁ CONTRAINDICADO EN PACIENTES CON HIPERSENSIBILIDAD AL PRINCIPIO ACTIVO O A ALGUNO DE LOS EXCIPIENTES INCLUIDOS EN ESTE MEDICAMENTO.
- EL ÁCIDO VALPRÓICO ESTÁ CONTRAINDICADO EN PACIENTES CON TRASTORNOS CONOCIDOS DEL CICLO DE LA UREA.
- EL ÁCIDO VALPRÓICO ESTÁ CONTRAINDICADO EN LAS SIGUIENTES SITUACIONES: PROFILAXIS DE ATAQUES DE MIGRAÑA EN EL EMBARAZO Y LAS MUJERES EN EDAD FÉRTIL QUE NO ESTÉN UTILIZANDO MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS EFICACES DURANTE EL TRATAMIENTO CON VALPROATO. EL EMBARAZO DEBE SER EXCLUIDO ANTES DEL INICIO DEL TRATAMIENTO CON VALPROATO.
- EL ÁCIDO VALPRÓICO ESTÁ CONTRAINDICADO EN PACIENTES CON PORFIRIA.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO:

HEPATOTOXICIDAD

SE HA OBSERVADO INSUFICIENCIA HEPÁTICA QUE RESULTA EN LA MUERTE DE LOS PACIENTES QUE RECIBIERON ÁCIDO VALPRÓICO. NORMALMENTE ESTOS INCIDENTES OCURRIERON DURANTE LOS PRIMEROS SEIS MESES DE TRATAMIENTO. UNA HEPATOTOXICIDAD SERIA O FATAL PUEDE IR PRECEDIDA DE SÍNTOMAS INESPECÍFICOS TALES COMO MALESTAR, DEBILIDAD, LETARGO, EDEMA FACIAL, ANOREXIA Y VÓMITOS. EN LOS PACIENTES CON EPILEPSIA, TAMBIÉN PUEDE

RESOLUCIÓN No. 2024019734 DE 3 de Mayo de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico (E) de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 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 y Ley 1437 de 2011.

PRODUCIRSE UNA PÉRDIDA DE CONTROL DE LAS CRISIS. LOS PACIENTES DEBEN VIGILARSE ESTRECHAMENTE POR LA APARICIÓN DE ESTOS SÍNTOMAS.

DEBEN REALIZARSE PRUEBAS DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA, ANTES DE LA TERAPIA Y A INTERVALOS FRECUENTES A PARTIR DE ENTONCES, ESPECIALMENTE DURANTE LOS PRIMEROS SEIS MESES. SIN EMBARGO, LOS MÉDICOS NO DEBEN CONFIAR TOTALMENTE EN LA BIOQUÍMICA DEL SUERO, YA QUE ESTAS PRUEBAS PUEDEN NO SER ANORMALES EN TODOS LOS CASOS, AUNQUE TAMBIÉN DEBEN CONSIDERAR LOS RESULTADOS DE UNA CUIDADOSA HISTORIA CLÍNICA PROVISIONAL Y DEL EXAMEN FÍSICO. DEBE TENERSE PRECAUCIÓN AL ADMINISTRAR PRODUCTOS DE ÁCIDO VALPRÓICO A PACIENTES CON ANTECEDENTES DE ENFERMEDAD HEPÁTICA. LOS PACIENTES TRATADOS CON VARIOS ANTICONVULSIVANTES, LOS NIÑOS, AQUELLOS CON TRASTORNOS METABÓLICOS CONGÉNITOS, CON TRASTORNOS DE ATAQUES SEVEROS ACOMPAÑADOS DE RETRASO MENTAL Y CON ENFERMEDADES CEREBRALES ORGÁNICAS, PUEDEN ESTAR EN RIESGO PARTICULAR.

LA EXPERIENCIA HA INDICADO QUE LOS NIÑOS MENORES DE DOS AÑOS CORREN UN RIESGO CONSIDERABLEMENTE MAYOR DE DESARROLLAR HEPATOTOXICIDAD FATAL, ESPECIALMENTE AQUELLOS CON LAS CONDICIONES MENCIONADAS PREVIAMENTE. CUANDO EL ÁCIDO VALPRÓICO SE UTILIZA EN ESTE GRUPO DE PACIENTES, DEBE UTILIZARSE CON EXTREMA PRECAUCIÓN Y COMO AGENTE ÚNICO. LOS BENEFICIOS DE LA TERAPIA DEBEN SOPESARSE FRENTE A LOS RIESGOS. POR ENCIMA DE ESTE GRUPO DE EDAD, LA EXPERIENCIA EN EPILEPSIA HA INDICADO QUE LA INCIDENCIA DE HEPATOTOXICIDAD FATAL DISMINUYE CONSIDERABLEMENTE EN GRUPOS DE PACIENTES PROGRESIVAMENTE MAYORES.

EL MEDICAMENTO DEBE SUSPENDERSE INMEDIATAMENTE EN PRESENCIA DE DISFUNCIÓN HEPÁTICA SIGNIFICATIVA, SOSPECHOSA O APARENTE. EN ALGUNOS CASOS, LA DISFUNCIÓN HEPÁTICA PROGRESÓ A PESAR DE LA DISCONTINUACIÓN DEL FÁRMACO.

ÁCIDO VALPRÓICO ESTÁ CONTRAINDICADO EN PACIENTES QUE TENGAN DESORDENES MITOCONDRIALES CONOCIDOS CAUSADOS POR MUTACIONES EN LA DNA POLIMERASA MITOCONDRIAL Y (POLG; EJ.: SÍNDROME DE ALPERS-HUTTENLOCHER SÍNDROME) Y NIÑOS MENORES A DOS AÑOS DE EDAD EN QUIENES SE SOSPECHE QUE TENGAN UN DESORDEN ASOCIADO A POLG.

LA FALLA HEPÁTICA INDUCIDA POR VALPROATO Y LA MUERTES ASOCIADAS AL HÍGADO SE HAN REPORTADO EN PACIENTES CON SÍNDROMES NEUROMETABÓLICOS HEREDITARIOS CAUSADOS POR MUTACIONES EN EL GEN PARA LA DNA POLIMERASA Y MITOCONDRIAL (POLG) (EJ.: SÍNDROME DE ALPERS-HUTTENLOCHER) EN UNA TASA MAYOR QUE LOS PACIENTES SIN ESTOS SÍNDROMES.

LOS DESÓRDENES RELACIONADOS A LA POLG DEBEN SOSPECHARSE EN PACIENTES CON HISTORIA FAMILIAR O SÍNTOMAS SUGESTIVOS DE DESÓRDENES RELACIONADOS A LA POLG, INCLUYENDO PERO NO LIMITADOS A ENCEFALOPATÍA INEXPLICADA, EPILEPSIA REFRACTARIA (FOCAL, MIOCLÓNICA) ESTATUS EPILÉPTICO COMO PRESENTACIÓN, RETRASOS DEL DESARROLLO, RETRASO PSICOMOTOR, NEUROPATÍA AXONAL SENSORIMOTORA, MIOPATÍA CEREBELAR, ATAXIA, OFTALMOPLÉGIA, O MIGRAÑA COMPLICADA CON AURA OCCIPITAL. TESTEAR MUTACIONES DE POLG DEBE REALIZARSE ACORDE A LA PRÁCTICA CLÍNICA VIGENTE PARA EL DIAGNÓSTICO DE DICHOS DESORDENES.

RESOLUCIÓN No. 2024019734 DE 3 de Mayo de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico (E) de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 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 y Ley 1437 de 2011.

EN PACIENTES MAYORES A DOS AÑOS DE EDAD, EN QUIENES CLÍNICAMENTE SE SOSPECHE ALGUNA ENFERMEDAD MITOCONDRIAL HEREDITARIA, EL ÁCIDO VALPRÓICOO SOLO DEBE SER USADO DESPUÉS QUE OTROS ANTICONVULSIVANTES HAN FALLADO. ESTE GRUPO DE PACIENTES DEBEN SER MONITORIZADOS ESTRICTAMENTE DURANTE EL TRATAMIENTO CON EL DIVALPROATO DE SODIO POR EL DESARROLLO DE LESIONES HEPÁTICAS AGUDAS MEDIANTE SEGUIMIENTO CLÍNICO Y MONITOREO PARACLÍNICO DE FUNCIÓN HEPÁTICA.

PANCREATITIS

SE HAN REPORTADO CASOS DE PANCREATITIS MORTAL EN NIÑOS Y ADULTOS QUE RECIBEN VALPROATO. ALGUNOS DE LOS CASOS HAN SIDO DESCRITOS COMO HEMORRÁGICOS CON RÁPIDA PROGRESIÓN DE LOS SÍNTOMAS INICIALES HASTA LA MUERTE. ALGUNOS CASOS HAN OCURRIDO POCO DESPUÉS DE SU USO INICIAL, ASÍ COMO DESPUÉS DE VARIOS AÑOS DE USO. LA TASA BASADA EN LOS CASOS REPORTADOS SUPERA LA ESPERADA EN LA POBLACIÓN GENERAL Y HA HABIDO CASOS EN QUE LA PANCREATITIS RECURRIÓ DESPUÉS DE UN RE DESAFÍO CON EL VALPROATO.

LOS PACIENTES Y GUARDIANES DEBEN SER ADVERTIDOS QUE EL DOLOR ABDOMINAL, NÁUSEAS, VÓMITOS Y/O ANOREXIA, PODRÍAN SER SÍNTOMAS DE PANCREATITIS QUE REQUIEREN UNA PRONTA EVALUACIÓN MÉDICA. SI SE DIAGNOSTICA LA PANCREATITIS, NORMALMENTE DEBERÁ SUSPENDERSE EL VALPROATO. EL TRATAMIENTO ALTERNATIVO PARA LA CONDICIÓN MÉDICA SUBYACENTE DEBE INICIARSE TAL COMO SEA CLÍNICAMENTE INDICADO.

TRASTORNOS DEL CICLO DE LA UREA

ENCEFALOPATÍA HIPERAMONÉMICA, A VECES MORTAL, SE HA REPORTADO DESPUÉS DE LA INICIACIÓN DE LA TERAPIA DEL VALPROATO EN PACIENTES CON TRASTORNOS DEL CICLO DE LA UREA, UN GRUPO DE ANOMALÍAS GENÉTICAS POCO COMUNES, PARTICULARMENTE LA DEFICIENCIA DE LA ORNITINA TRANSCARBAMILASA.

ANTES DE COMENZAR LA TERAPIA DEL VALPROATO, DEBE CONSIDERARSE EN LOS PACIENTES SIGUIENTES UNA EVALUACIÓN DE LOS UCD: 1) CON UNA HISTORIA DE ENCEFALOPATÍA INEXPLICABLE O COMA, ENCEFALOPATÍA ASOCIADA CON CARGA DE PROTEÍNAS, ENCEFALOPATÍA RELACIONADAS CON EL EMBARAZO O POSTPARTO, RETRASO MENTAL INEXPLICABLE O HISTORIA DE AMONÍACO O GLUTAMINA ELEVADOS EN PLASMA; 2) AQUELLOS CON VÓMITOS Y LETARGO CÍCLICOS, IRRITABILIDAD EXTREMA EPISÓDICA, ATAXIA, BUN BAJO, EVASIÓN DE PROTEÍNAS; 3) AQUELLOS CON ANTECEDENTES FAMILIARES DE UCD O UNA HISTORIA FAMILIAR DE MUERTES INFANTILES INEXPLICABLES (ESPECIALMENTE HOMBRES); 4) AQUELLOS CON OTROS SIGNOS O SÍNTOMAS DE UCD.

LOS PACIENTES QUE DESARROLLAN SÍNTOMAS DE LA ENCEFALOPATÍA HIPERAMONÉMICA INEXPLICABLE MIENTRAS RECIBEN TERAPIA CON VALPROATO, DEBEN RECIBIR TRATAMIENTO INMEDIATO (INCLUIDA LA INTERRUPCIÓN DE LA TERAPIA CON VALPROATO) Y SER EVALUADOS POR TRASTORNOS SUBYACENTES DEL CICLO DE LA UREA.

COMPORTAMIENTO Y PENSAMIENTOS SUICIDAS

SE HA REPORTADO UN AUMENTO DEL RIESGO DE PENSAMIENTOS O COMPORTAMIENTOS SUICIDAS EN LOS PACIENTES QUE TOMAN AED PARA CUALQUIER INDICACIÓN. EL MAYOR RIESGO DE PENSAMIENTOS O COMPORTAMIENTOS SUICIDAS CON AED SE OBSERVÓ TAN TEMPRANO COMO UNA SEMANA DESPUÉS DE COMENZAR EL TRATAMIENTO CON AED Y PERSISTIÓ A LO LARGO DE LA DURACIÓN DEL TRATAMIENTO EVALUADO. EL RIESGO RELATIVO DE PENSAMIENTOS O

RESOLUCIÓN No. 2024019734 DE 3 de Mayo de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico (E) de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 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 y Ley 1437 de 2011.

COMPORTAMIENTOS SUICIDAS FUE MAYOR EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS PARA LA EPILEPSIA QUE EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS PSIQUIÁTRICOS O DE OTRAS CONDICIONES, PERO LAS DIFERENCIAS DEL RIESGO ABSOLUTO FUERON SIMILARES PARA LA EPILEPSIA Y LAS INDICACIONES PSIQUIÁTRICAS. LOS PACIENTES TRATADOS CON UN AED PARA CUALQUIER INDICACIÓN DEBEN SER SUPERVISADOS POR LA APARICIÓN O EMPEORAMIENTO DE LA DEPRESIÓN, PENSAMIENTOS O COMPORTAMIENTOS SUICIDAS Y/O CAMBIOS INUSUALES EN EL ESTADO DE ÁNIMO O DEL COMPORTAMIENTO.

AL PRESCRIBIR EL ÁCIDO VALPRÓICO O CUALQUIER OTRO AED DEBE SOPEARSE EL RIESGO DE PENSAMIENTOS O COMPORTAMIENTOS SUICIDAS FRENTE AL RIESGO DE LA ENFERMEDAD NO TRATADA. LA EPILEPSIA Y MUCHAS OTRAS ENFERMEDADES PARA LAS QUE SE PRESCRIBEN LOS AED ESTÁN ASOCIADOS CON MORBILIDAD Y UN AUMENTO DEL RIESGO DE PENSAMIENTOS O COMPORTAMIENTOS SUICIDAS. SI SURGEN DURANTE EL TRATAMIENTO PENSAMIENTOS O COMPORTAMIENTOS SUICIDAS, EL PRESCRIPTOR DEBE CONSIDERAR SI LA APARICIÓN DE ESTOS SÍNTOMAS EN CUALQUIER PACIENTE DETERMINADO PUEDE ESTAR RELACIONADA CON LA ENFERMEDAD A TRATAR. LOS PACIENTES, SUS CUIDADORES Y FAMILIAS DEBEN SER INFORMADOS QUE LOS AED AUMENTAN EL RIESGO DE PENSAMIENTOS O COMPORTAMIENTOS SUICIDAS Y DEBEN SER ADVERTIDOS DE LA NECESIDAD DE ESTAR ALERTA POR LA APARICIÓN O EMPEORAMIENTO DE LOS SIGNOS Y SÍNTOMAS DE DEPRESIÓN, CAMBIOS INUSUALES EN EL ESTADO DE ÁNIMO O COMPORTAMIENTO O LA APARICIÓN DE PENSAMIENTOS O COMPORTAMIENTOS SUICIDAS, O PENSAMIENTOS ACERCA DE AUTOLESIONARSE. LOS COMPORTAMIENTOS DE PREOCUPACIÓN DEBEN SER INFORMADOS INMEDIATAMENTE A LOS PRESTADORES DE SERVICIOS DE SALUD.

INTERACCIÓN CON ANTIBIÓTICOS CARBAPENEM

LOS ANTIBIÓTICOS CARBAPENEM (TALES COMO, ERTAPENEM, IMIPENEM, MEROPENEM) PUEDEN REDUCIR LAS CONCENTRACIONES DEL ÁCIDO VALPRÓICO EN SUERO A NIVELES SUBTERAPÉUTICOS, PROVOCANDO LA PÉRDIDA DEL CONTROL DE LAS CRISIS. LAS CONCENTRACIONES DEL ÁCIDO VALPRÓICO EN SUERO DEBEN VIGILARSE FRECUENTEMENTE DESPUÉS DE INICIAR LA TERAPIA CON EL CARBAPENEM.

LA TERAPIA ANTIBACTERIANA O ANTICONVULSIVA ALTERNATIVA DEBE CONSIDERARSE SI LAS CONCENTRACIONES DEL ÁCIDO VALPRÓICO EN SUERO CAEN SIGNIFICATIVAMENTE O SI SE DETERIORA EL CONTROL DE LAS CRISIS.

SOMNOLENCIA EN LOS ANCIANOS

EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA, LA DOSIS DEBE AUMENTARSE MÁS LENTAMENTE Y EXISTIR SUPERVISIÓN PERIÓDICA DE LA INGESTA DE LÍQUIDOS Y NUTRICIONAL, DESHIDRATACIÓN, SOMNOLENCIA Y OTROS EVENTOS ADVERSOS. LAS REDUCCIONES DE LA DOSIS O LA INTERRUPCIÓN DEL VALPROATO DEBEN CONSIDERARSE EN LOS PACIENTES CON REDUCIDA INGESTA DE ALIMENTOS O DE LÍQUIDOS Y EN LOS PACIENTES CON SOMNOLENCIA EXCESIVA.

TROMBOCITOPENIA

LA FRECUENCIA DE EFECTOS ADVERSOS (ESPECIALMENTE ENZIMAS HEPÁTICAS ELEVADAS Y TROMBOCITOPENIA) PUEDE ESTAR RELACIONADA CON LA DOSIS. EN CONSECUENCIA, DEBE SOPEARSE EL BENEFICIO TERAPÉUTICO QUE PUEDE ACOMPAÑAR A LAS DOSIS MÁS ALTAS, FRENTE A LA POSIBILIDAD DE UNA MAYOR INCIDENCIA DE EFECTOS ADVERSOS.

RESOLUCIÓN No. 2024019734 DE 3 de Mayo de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico (E) de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 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 y Ley 1437 de 2011.

NIÑAS / MUJERES ADOLESCENTES / MUJERES EN EDAD FÉRTIL / EMBARAZO

EL ÁCIDO VALPRÓICO NO DEBE UTILIZARSE EN NIÑAS, EN LAS ADOLESCENTES, EN LAS MUJERES DE MUJERES EN EDAD FÉRTIL Y EMBARAZADA A MENOS QUE OTROS POSIBLES TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS SEAN INEFICACES O NO TOLERADOS, DEBE TENERSE EN CUENTA SU ALTO POTENCIAL TERATOGÉNICOS Y EL RIESGO DE TRASTORNOS DEL DESARROLLO EN NIÑOS EXPUESTOS EN EL ÚTERO AL VALPROATO. EL BENEFICIO Y EL RIESGO DEBEN RECONSIDERARSE CUIDADOSAMENTE EN LAS REVISIONES REGULARES DE TRATAMIENTO, EN LA PUBERTAD Y CUANDO UNA MUJER EN EDAD FÉRTIL TRATADA CON ÁCIDO VALPRÓICO PLANEA UN EMBARAZO, O SI QUEDA EMBARAZADA.

LAS MUJERES EN EDAD FÉRTIL DEBEN UTILIZAR MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS EFICACES DURANTE EL TRATAMIENTO Y SER INFORMADO DE LOS RIESGOS ASOCIADOS CON EL USO DE ÁCIDO VALPRÓICO DURANTE EL EMBARAZO.

EL ÁCIDO VALPRÓICO DE SODIO ESTÁ CONTRAINDICADO COMO PROFILAXIS DE MIGRAÑA EN LAS MUJERES EMBARAZADAS Y EN LAS MUJERES EN EDAD FÉRTIL, QUE NO UTILIZAN MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS EFICACES.

EL PRESCRIPTOR DEBE ASEGURARSE DE QUE LA PACIENTE SE LE PROPORCIONA INFORMACIÓN COMPLETA SOBRE LOS RIESGOS JUNTO CON LOS MATERIALES PERTINENTES, COMO UN FOLLETO DE INFORMACIÓN TE, PARA MANTENER A SU COMPRENSIÓN DE LOS RIESGOS.

EN PARTICULAR, EL PRESCRIPTOR DEBE ASEGURARSE DE QUE EL PACIENTE ENTIENDE:

- LA NATURALEZA Y LA MAGNITUD DE LOS RIESGOS DE EXPOSICIÓN DURANTE EL EMBARAZO, EN PARTICULAR LOS RIESGOS TERATOGÉNICOS Y LOS RIESGOS DE TRASTORNOS DEL DESARROLLO.
- LA NECESIDAD DE UTILIZAR MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS EFICACES.
- LA NECESIDAD DE UNA REVISIÓN PERIÓDICA DEL TRATAMIENTO.
- LA NECESIDAD DE CONSULTAR RÁPIDAMENTE A SU MÉDICO SI ESTÁ PENSANDO EN QUEDAR EN EMBARAZO O SI HAY UNA POSIBILIDAD DE EMBARAZO.

EN LAS MUJERES QUE PLANEAN QUEDAR EMBARAZADAS DEBEN HACERSE TODOS LOS ESFUERZOS PARA CAMBIAR A UN TRATAMIENTO ALTERNATIVO ANTES DE LA CONCEPCIÓN, SI ES POSIBLE.

LA MEDICACIÓN ANTIEPILÉPTICA NO DEBE DESCONTINUARSE DE MANERA ABRUPTA EN PACIENTES EN QUIENES LA MEDICACIÓN ESTÉ SIENDO ADMINISTRADA PARA EVITAR CONVULSIONES MAYORES POR LA FUERTE POSIBILIDAD DE PRECIPITAR UN ESTATUS EPILÉPTICO CON HIPOXIA CONCOMITANTE Y AMENAZA LA VIDA. EN CASOS INDIVIDUALES DONDE LA SEVERIDAD Y FRECUENCIA DEL DESORDEN CONVULSIVO SEA TAL QUE NO PONGAN EN RIESGO PARA EL PACIENTE, DESCONTINUAR LA DROGA DEBE SER CONSIDERADO ANTES DE Y DURANTE EL EMBARAZO. SIN EMBARGO, NO PUEDE DECIRSE CON NINGUNA SEGURIDAD QUE INCLUSO CONVULSIONES MENORES NO PONGAN ALGÚN RIESGO PARA EL EMBRIÓN O FETO EN DESARROLLO.

PROFILAXIS DE LOS ATAQUES DE MIGRAÑA: EN LAS MUJERES QUE PLANEAN QUEDAR EMBARAZADAS O QUE ESTÁN EMBARAZADAS LA TERAPIA CON VALPROATO DEBERÍA SER DETENIDO.

LA TERAPIA DE VALPROATO SÓLO DEBE CONTINUAR DESPUÉS DE UNA NUEVA EVALUACIÓN DE LOS BENEFICIOS Y RIESGOS DEL TRATAMIENTO CON VALPROATO PARA LA PACIENTE POR UN MÉDICO EXPERIMENTADO EN EL TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA O MANÍA.

RESOLUCIÓN No. 2024019734 DE 3 de Mayo de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico (E) de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 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 y Ley 1437 de 2011.

HIPERAMONEMIA

SE HA REPORTADO HIPERAMONEMIA EN ASOCIACIÓN A LA TERAPIA CON VALPROATO Y PUEDE ESTAR PRESENTE A PESAR DE TENER PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA NORMAL. EN PACIENTES QUE DESARROLLEN LETARGO O VOMITO INEXPLICADOS O CAMBIOS EN EL ESTADO MENTAL, SE DEBE CONSIDERAR UNA ENCEFALOPATÍA HIPERAMONÉMICA Y SE DEBEN MEDIR LOS NIVELES DE AMONIO. LA HIPERAMONEMIA TAMBIÉN DEBE CONSIDERARSE EN PACIENTES QUE PRESENTEN HIPOTERMIA) SI EL AMONIO ESTÁ AUMENTADO, SE DEBE DESCONTINUAR LA TERAPIA CON VALPROATO. LAS INTERVENCIONES APROPIADAS PARA MANEJAR LA HIPERAMONEMIA DEBE INICIARSE Y DE MANERA SUBYACENTE INVESTIGAR DESORDENES DEL CICLO DE LA UREA.

ELEVACIONES ASINTOMÁTICAS DEL AMONIO SON MÁS COMUNES Y CUANDO SE PRESENTAN, REQUIEREN UN MONITOREO CERCANO DE NIVELES EN PLASMA DE AMONIO. SI LA ELEVACIÓN PERSISTE, DESCONTINUAR LA TERAPIA CON VALPROATO DEBE CONSIDERARSE.

HIPERAMONEMIA Y ENCEFALOPATÍA ASOCIADA AL USO CONCOMITANTE DE TOPIRAMATO

LA ADMINISTRACIÓN CONCOMITANTE DE TOPIRAMATO Y ÁCIDO VALPRÓICO SE HA ASOCIADO CON HIPERAMONEMIA CON O SIN ENCEFALOPATÍA EN PACIENTES QUE HAN TOLERADO CADA MEDICACIÓN POR SEPARADO. LOS SÍNTOMAS CLÍNICOS DE LA HIPERAMONEMIA A MENUDO INCLUYEN ALTERACIONES AGUDAS DEL NIVEL DE CONCIENCIA Y/O DE LA FUNCIÓN COGNITIVA CON LETARGO O VOMITO. LA HIPOTERMIA TAMBIÉN PUEDE SER UNA MANIFESTACIÓN DE HIPERAMONEMIA. EN MUCHOS CASOS, SIGNOS Y SÍNTOMAS DISMINUYEN AL DESCONTINUAR CADA DROGA.

PACIENTES CON PROBLEMAS INNATOS DEL METABOLISMO O ACTIVIDAD MITOCONDRIAL HEPÁTICA REDUCIDA PUEDEN TENER UN RIESGO INCREMENTADO DE HIPERAMONEMIA CON O SIN ENCEFALOPATÍA. AUNQUE NO SE HA ESTUDIADO, UNA INTERACCIÓN ENTRE EL TOPIRAMATO Y EL ÁCIDO VALPRÓICO PUEDE EXACERBAR DEFECTOS ENMASCARADOS EXISTENTES EN PERSONAS SUSCEPTIBLES.

HIPOTERMIA

LA HIPOTERMIA, DEFINIDA COMO UNA CAÍDA INVOLUNTARIA EN LA TEMPERATURA CORPORAL A <35°C (95°F), SE HA REPORTADO EN ASOCIACIÓN CON LA TERAPIA CON VALPROATO CONJUNTAMENTE CON Y EN AUSENCIA DE HIPERAMONEMIA. ESTA REACCIÓN ADVERSA PUEDE OCURRIR TAMBIÉN EN PACIENTES CON ADMINISTRACIÓN SIMULTÁNEA DE TOPIRAMATO CON VALPROATO, DESPUÉS DE COMENZAR EL TRATAMIENTO DE TOPIRAMATO O DESPUÉS DE AUMENTAR LA DOSIS DIARIA DEL TOPIRAMATO (SE DEBE CONSIDERAR DESCONTINUAR EL TOPIRAMATO EN PACIENTES QUE DESARROLLEN HIPOTERMIA, QUE PUEDE MANIFESTARSE POR UNA VARIEDAD DE ANORMALIDADES CLÍNICAS INCLUYENDO LETARGO, CONFUSIÓN, COMA Y ALTERACIONES SIGNIFICATIVAS EN SISTEMAS DE ÓRGANOS MAYORES COMO EL CARDIOVASCULAR O RESPIRATORIO. EL MANEJO CLÍNICO DEBE INCLUIR EXAMEN DE NIVELES DE AMONIO.

ATROFIA CEREBRAL

EXISTEN REPORTES POSTMERCADO DE ATROFIA CEREBRAL Y CEREBELAR REVERSIBLE E IRREVERSIBLE TEMPORALMENTE ASOCIADO CON EL USO DE PRODUCTOS DE VALPROATO. EN ALGUNOS CASOS, LOS PACIENTES SE HAN RECUPERADO CON SECUELAS PERMANENTES. LAS FUNCIONES MOTORAS Y COGNITIVAS DE PACIENTES EN VALPROATO DEBEN SER MONITOREADAS DE MANERA RUTINARIA Y EL MEDICAMENTO DEBE SER DESCONTINUADO ANTE LA SOSPECHA O SIGNOS APARENTES

RESOLUCIÓN No. 2024019734 DE 3 de Mayo de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico (E) de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 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 y Ley 1437 de 2011.

DE ATROFIA CEREBRAL. REPORTE DE ATROFIA CEREBRAL CON VARIAS FORMAS DE PROBLEMAS NEUROLÓGICOS INCLUYENDO RETRASOS DEL DESARROLLO Y DISCAPACIDAD PSICOMOTORA HAN SIDO REPORTADOS EN NIÑOS QUE FUERON EXPUESTOS IN-ÚTERO A PRODUCTOS DE VALPROATO.

ADVERTENCIAS GENERALES

DEBIDO A INFORMES DE TROMBOCITOPENIA, INHIBICIÓN DE LA FASE SECUNDARIA DE LA AGREGACIÓN DE PLAQUETAS Y PARÁMETROS DE COAGULACIÓN ANORMAL (POR EJEMPLO, BAJO FIBRINÓGENO), SE RECOMIENDA HACER RECUECONTOS DE PLAQUETAS Y PRUEBAS DE COAGULACIÓN ANTES DE INICIAR LA TERAPIA Y A INTERVALOS PERIÓDICOS. SE RECOMIENDA QUE LOS PACIENTES QUE RECIBAN ÁCIDO VALPRÓICO TENGAN RECUECONTOS DE PLAQUETAS Y CONTROL DE LOS PARÁMETROS DE COAGULACIÓN ANTES DE UNA CIRUGÍA PLANEADA.

LA EVIDENCIA DE HEMORRAGIA, HEMATOMAS O DE UN TRASTORNO DE LA HEMOSTASIS O DE LA COAGULACIÓN, ES UNA INDICACIÓN PARA LA REDUCCIÓN DE LA DOSIS O EL RETIRO DE LA TERAPIA.

DADO QUE EL ÁCIDO VALPRÓICO PUEDE INTERACTUAR CON MEDICAMENTOS ADMINISTRADOS SIMULTÁNEAMENTE, QUE SON CAPACES DE INDUCCIÓN ENZIMÁTICA, SE RECOMIENDA EVALUAR PERIÓDICAMENTE LA CONCENTRACIÓN DEL VALPROATO Y DE LAS DROGAS CONCOMITANTES EN PLASMA AL PRINCIPIO DE LA TERAPIA.

EL VALPROATO ES ELIMINADO PARCIALMENTE EN LA ORINA COMO UN METABOLITO CETO, QUE PUEDE LLEVAR A UNA INTERPRETACIÓN ERRÓNEA DE LA PRUEBA DE CETONA EN ORINA.

HA HABIDO REPORTE DE PRUEBAS DE LA FUNCIÓN TIROIDEA ALTERADA, ASOCIADA CON EL VALPROATO. SE DESCONOCE LA IMPORTANCIA CLÍNICA DE ESTOS REPORTE.

EXISTEN ESTUDIOS IN VITRO QUE SUGIEREN QUE EL VALPROATO ESTIMULA LA REPLICACIÓN DEL VIRUS DEL VIH Y DEL CMV, BAJO CIERTAS CONDICIONES EXPERIMENTALES. SE DESCONOCE LA CONSECUENCIA CLÍNICA, SI LA HUBIERE. ADEMÁS, LA RELEVANCIA DE ESTOS HALLAZGOS IN VITRO ES INCIERTA PARA LOS PACIENTES QUE RECIBEN TERAPIA ANTIRRETROVIRAL MÁXIMAMENTE SUPRESORA. NO OBSTANTE, ESTOS DATOS DEBEN TENERSE EN CUENTA AL INTERPRETAR LOS RESULTADOS DE LA VIGILANCIA PERIÓDICA DE LA CARGA VIRAL DE LOS PACIENTES INFECTADOS CON EL VIH QUE RECIBIERON VALPROATO O DE AQUELLOS PACIENTES INFECTADOS CLÍNICAMENTE CON EL CMV.

LOS PACIENTES CON UNA DEFICIENCIA DE PALMITOILTRANSFERASA CARNITINA SUBYACENTE (CPT) TIPO II DEBEN SER ADVERTIDOS DEL MAYOR RIESGO DE RABDOMIOLISIS CUANDO SE TOMA VALPROATO.

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD MULTIÓRGANO

SE HAN REPORTADO RARAMENTE REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD MULTIÓRGANO, EN ESTRECHA ASOCIACIÓN TEMPORAL DESPUÉS DE LA INICIACIÓN DE LA TERAPIA DEL VALPROATO, EN PACIENTES ADULTOS Y PEDIÁTRICOS (TIEMPO PROMEDIO DE DETECCIÓN 21 DÍAS; INTERVALO DE 1 A 40).

AUNQUE HUBO UN NÚMERO LIMITADO DE REPORTE, MUCHOS DE ESTOS CASOS RESULTARON EN HOSPITALIZACIÓN Y SE INFORMÓ DE AL MENOS UNA MUERTE. LOS SIGNOS Y SÍNTOMAS DE ESTE DESORDEN FUERON DIVERSOS; SIN EMBARGO, LOS PACIENTES NORMALMENTE, AUNQUE NO EXCLUSIVAMENTE, PRESENTARON FIEBRE Y ERUPCIÓN CUTÁNEA, ASOCIADAS CON LA PARTICIPACIÓN DE OTROS SISTEMAS DE ÓRGANOS.

OTRAS MANIFESTACIONES ASOCIADAS PUEDEN INCLUIR LINFADENOPATÍA, HEPATITIS, ANOMALÍAS DE LA PRUEBA DE FUNCIÓN HEPÁTICA, ANORMALIDADES HEMATOLÓGICAS (P. EJ., EOSINOFILIA,

RESOLUCIÓN No. 2024019734 DE 3 de Mayo de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico (E) de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 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 y Ley 1437 de 2011.

TROMBOCITOPENIA, NEUTROPENIA), PRURITO, NEFRITIS, OLIGURIA, SÍNDROME HEPATORRENAL, ARTRALGIA Y ASTENIA.

DEBIDO A QUE EL TRASTORNO ES VARIABLE EN SU EXPRESIÓN, PUEDEN PRODUCIRSE OTROS SÍNTOMAS Y SIGNOS DEL SISTEMA DE ÓRGANOS NO OBSERVADOS AQUÍ. SI SE SOSPECHA ESTA REACCIÓN, DEBE SUSPENDERSE LA TERAPIA CON VALPROATO Y COMENZAR UN TRATAMIENTO ALTERNATIVO.

AUNQUE SE DESCONOCE LA EXISTENCIA DE SENSIBILIDAD CRUZADA CON OTROS MEDICAMENTOS QUE PRODUCEN ESTE SÍNDROME, LA EXPERIENCIA ENTRE DROGAS ASOCIADA CON HIPERSENSIBILIDAD MULTIÓRGANO INDICARÍA QUE SERÍA UNA POSIBILIDAD.

INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES

LOS PACIENTES Y GUARDIANES DEBEN SER ADVERTIDOS QUE EL DOLOR ABDOMINAL, NÁUSEAS, VÓMITOS Y/O ANOREXIA PODRÍAN SER SÍNTOMAS DE PANCREATITIS Y POR LO TANTO REQUIEREN PRONTAMENTE UNA EVALUACIÓN MÉDICA ADICIONAL.

DEBERÍA INFORMARSE A LOS PACIENTES Y GUARDIANES DE LOS SIGNOS Y SÍNTOMAS ASOCIADOS CON LA ENCEFALOPATÍA HIPERAMONÉMICA Y SUGERIRLES DE INFORMAR AL PRESCRIPTOR SI ALGUNO DE ESTOS SÍNTOMAS SE PRODUCE.

YA QUE EL ÁCIDO VALPRÓICO PUEDE PRODUCIR DEPRESIÓN DE SNC, ESPECIALMENTE CUANDO SE COMBINA CON OTRO DEPRESOR DEL SNC (P. EJ., ALCOHOL), LOS PACIENTES DEBEN SER ADVERTIDOS DE NO PARTICIPAR EN ACTIVIDADES PELIGROSAS, TALES COMO CONDUCIR UN AUTOMÓVIL U OPERAR MAQUINARIA PELIGROSA, HASTA QUE SE SEPA QUE NO ESTÁN SOMNOLIENTOS A CAUSA DEL MEDICAMENTO.

DADO QUE EL ÁCIDO VALPRÓICO HA SIDO ASOCIADO CON CIERTOS TIPOS DE DEFECTOS DE NACIMIENTO, LAS PACIENTES FEMENINAS EN EDAD FÉRTIL QUE CONSIDEREN EL USO DEL ÁCIDO VALPRÓICO, DEBEN SER ADVERTIDAS DE LOS RIESGOS ASOCIADOS CON EL USO DEL ÁCIDO VALPRÓICO DURANTE EL EMBARAZO.

EXISTEN RAROS REPORTES DE RESIDUO DE LA MEDICACIÓN EN HECES, ALGUNOS DE LOS CUALES SE HAN OBSERVADO EN PACIENTES CON TRASTORNOS GASTROINTESTINALES ANATÓMICOS (INCLUYENDO ILEOSTOMÍA O COLOSTOMÍA) O FUNCIONALES, CON TIEMPOS ACORTADOS DEL TRÁNSITO GI.

EN ALGUNOS REPORTES SE HAN OBSERVADO RESIDUOS DE LA MEDICACIÓN EN EL CONTEXTO DE DIARREA.

SE RECOMIENDA VERIFICAR LOS NIVELES DEL VALPROATO EN PLASMA, EN LOS PACIENTES QUE TIENEN RESIDUOS DE LA MEDICACIÓN EN LAS HECES Y DEBERÁ VIGILARSE LA CONDICIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE. SI ES CLÍNICAMENTE INDICADO, PODRÁ CONSIDERARSE UN TRATAMIENTO ALTERNATIVO.

USO PEDIÁTRICO

LA EXPERIENCIA INDICA QUE LOS NIÑOS MENORES DE DOS AÑOS CORREN UN RIESGO CONSIDERABLEMENTE MAYOR DE DESARROLLAR HEPATOTOXICIDAD FATAL, ESPECIALMENTE AQUELLOS CON LAS CONDICIONES MENCIONADAS PREVIAMENTE. CUANDO EL ÁCIDO VALPRÓICO SE UTILIZA EN ESTE GRUPO DE PACIENTES, DEBE UTILIZARSE CON EXTREMA PRECAUCIÓN Y COMO AGENTE ÚNICO. LOS BENEFICIOS DE LA TERAPIA DEBEN SOPESARSE CONTRA LOS RIESGOS. POR ENCIMA DE LA EDAD DE DOS AÑOS, LA EXPERIENCIA EN EPILEPSIA HA INDICADO QUE LA INCIDENCIA DE HEPATOTOXICIDAD FATAL DISMINUYE CONSIDERABLEMENTE EN GRUPOS DE PACIENTES PROGRESIVAMENTE MAYORES.

RESOLUCIÓN No. 2024019734 DE 3 de Mayo de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico (E) de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 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 y Ley 1437 de 2011.

LOS NIÑOS MÁS PEQUEÑOS, ESPECIALMENTE AQUELLOS QUE RECIBEN MEDICAMENTOS INDUCTORES ENZIMÁTICOS, REQUERIRÁN GRANDES DOSIS DE MANTENIMIENTO PARA ALCANZAR EL OBJETIVO TOTAL Y LAS CONCENTRACIONES DEL ÁCIDO VALPRÓICO NO LIGADO.

LA VARIABILIDAD EN LA FRACCIÓN LIBRE LIMITA LA UTILIDAD CLÍNICA DEL MONITOREO DE LA CONCENTRACIÓN TOTAL DEL ÁCIDO VALPRÓICO EN SUERO. LA INTERPRETACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DEL ÁCIDO VALPRÓICO EN NIÑOS DEBE INCLUIR LA CONSIDERACIÓN DE FACTORES QUE AFECTAN EL METABOLISMO HEPÁTICO Y EL ENLACE A LAS PROTEÍNAS.

USO GERIÁTRICO

NO SE ENROLARON PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS EN LOS ESTUDIOS CLÍNICOS DOBLE CIEGOS PROSPECTIVOS, DE MANÍA ASOCIADA CON ENFERMEDAD BIPOLAR. EN UN ESTUDIO DE REVISIÓN DE CASOS CON 583 PACIENTES, 72 PACIENTES (12%) ERAN MAYORES DE 65 AÑOS DE EDAD. UN MAYOR PORCENTAJE DE PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS REPORTÓ LESIÓN ACCIDENTAL, INFECCIÓN, DOLOR, SOMNOLENCIA Y TEMBLORES. LA INTERRUPCIÓN DEL VALPROATO ESTUVO ASOCIADA OCASIONALMENTE CON LOS DOS ÚLTIMOS EVENTOS. NO ESTÁ CLARO SI ESTOS EVENTOS INDICAN RIESGOS ADICIONALES O SI RESULTAN DE LA ENFERMEDAD MÉDICA PRE-EXISTENTE Y DEL USO SIMULTÁNEO DE MEDICACIÓN ENTRE ESTOS PACIENTES.

UN ESTUDIO DE PACIENTES DE EDAD AVANZADA CON DEMENCIA REVELÓ SOMNOLENCIA RELACIONADA CON LA DROGA E INTERRUPCIÓN DE LA DROGA DEBIDO A LA SOMNOLENCIA DEBE REDUCIRSE LA DOSIS INICIAL EN ESTOS PACIENTES Y DEBEN CONSIDERARSE REDUCCIONES DE LA DOSIS O DESCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON SOMNOLENCIA EXCESIVA.

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.

ADVERTENCIA SOBRE EXCIPIENTES

ESTE MEDICAMENTO CONTIENE SODIO, HECHO QUE DEBE SER TENIDO EN CUENTA EN AQUELLOS PACIENTES SOMETIDOS A RESTRICCIÓN DIETÉTICA DE SODIO. CADA TABLETA DE LIBERACIÓN RETARDADA CONTIENE APROXIMADAMENTE 41,2 MG DE SODIO.

OBSERVACIONES:

LAS CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS DEBEN IR EN LAS ETIQUETAS Y EMPAQUES MÁS LA FECHA DE VENCIMIENTO Y 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 PRODUCTO TERMINADO Y MATERIAS PRIMAS 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 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

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

RESOLUCIÓN No. 2024019734 DE 3 de Mayo de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico (E) de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 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 y Ley 1437 de 2011.

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.

VIDA ÚTIL:

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

EXPEDIENTE No.:

RADICACIÓN No.:

DOS (2) AÑOS A PARTIR DE LA FECHA DE FABRICACIÓN

ALMACENAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C EN SU ENVASE Y EMPAQUE ORIGINAL

20230308

20221118958

ARTICULO SEGUNDO: APROBAR como único diseño los artes del material de envase (etiqueta), empaque (caja plegadiza) e inserto allegados mediante radicado No. 20221118958 del 16/06/2022 y en los cuales se debe incluir el número del Registro Sanitario otorgado en la presente Resolución.

ARTICULO TERCERO: El tiempo de vida útil asignado para el medicamento amparado en la presente Resolución, se soportó con estudios de estabilidad natural con la siguiente frecuencia de tiempos 0, 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses bajo condiciones de temperatura y humedad de (30 +/- 2°C) (65 +/- 5% HR). El titular del Registro Sanitario adquiere la obligación de realizar con lotes industriales los estudios de estabilidad on-going, como evidencia de un programa permanente de estabilidad, de conformidad con lo definido en el numeral 16.19 del informe 32 de la OMS acogido mediante Resolución No. 3183 de 1995, la guía para el desarrollo y presentación de los estudios de estabilidad de medicamentos acogida por la Resolución 2514 de 1995 y la circular externa DG-100-0155-13 de noviembre de 2013.

ARTICULO CUARTO: NOTIFICAR por medios electrónicos, de conformidad con lo previsto en el Artículo 56 de la Ley 1437 del 2011 al Representante Legal o Apoderado de TECNOFAR TQ S.A.S., el contenido de la presente Resolución. Advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, que podrá interponerse dentro de los Diez (10) días hábiles siguientes, contados a partir de la notificación de la presente Resolución ante el Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA, de conformidad con lo establecido en el Artículo 76 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, Ley 1437 del 2011. La notificación quedará surtida a partir de la fecha y hora en que el administrado reciba el acto administrativo.

ARTICULO QUINTO. La presente Resolución rige a partir de la fecha de su ejecutoria.

COMUNIQUESE, NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C. a los 3 de Mayo de 2024.

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.



SANDRA MARIA MONTOYA ESCOBAR
DIRECTOR TÉCNICO DE LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

Proyectó: Legal: dvelozac, Técnico: frabonm Revisó: cordina_medicamentos