

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

RESOLUCIÓN No. 2024013039 DE 22 de Marzo 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 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

ANTECEDENTES

Que mediante escrito No. 20191116876 del 20/06/2019, el señor Kamlesh Thakkar, actuando en calidad de Representante Legal del Importador AUROBINDO PHARMA COLOMBIA S.A.S., con domicilio en Bogotá D.C, solicitó concesión del Registro Sanitario para el producto AUROZAPINE OD 15 MG TABLETAS ORODISPERSABLES, en la modalidad de IMPORTAR Y VENDER a favor de AUROBINDO PHARMA LIMITED con domicilio en INDIA.

Que mediante Auto No. 2023009801 de fecha 26 de septiembre de 2023, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, el cumplimiento de los siguientes requerimientos: CVL, BPM, Especificaciones de calidad de materias primas y producto terminado, Metodología de análisis del producto terminado, Estudios de estabilidad, Artes de material de envase y empaque e Inserto.

Que mediante escrito No. 20231295870 del 22/11/2023, el señor Arvind Kumar Upadhyay, actuando en calidad de Representante Legal del Importador AUROBINDO PHARMA COLOMBIA S.A.S., presentó respuesta satisfactoria al auto antes mencionado.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a los documentos técnicos/legales allegados por el interesado con radicado No. 20191116876 de fecha 20/06/2019 y como respuesta al auto radicado No. 20231295870 de fecha 22/11/2023, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que mediante certificado No. FT035/MH/001/2019 emitido por la Agencia Sanitaria de Portugal se certifica las Buenas Prácticas de Manufactura del establecimiento AUROBINDO PHARMA LIMITED- UNIT III; con domicilio en Survey No. 313, 314, Block I, II, III, IV, Bachupally Village, Quthbullapur Mandal, Medchal District, Telangana State, 5000900, Quthbullapur Mandal, Telangana, India, con vigencia hasta el 5/07/2022.

*Que realizada la consulta en la página web oficial de EUDRA, con el objeto de **verificar la vigencia** de la certificación de BPM el establecimiento AUROBINDO PHARMA LIMITED- UNIT III; con domicilio en, India, conforme lo estipula el Artículo 7 del Decreto 335 de 2022, se evidencio que las emitidas por las agencias sanitarias de los países miembros que conforman la EMA como es el caso de la Agencia Sanitaria de Portugal, se extiende automáticamente su vigencia hasta el 31 de diciembre de 2024, debido a las restricciones causadas por el COVID 19.*

Que, revisada la base de datos del INVIMA, se evidencia que mediante Resolución No.2023002141 de 17/02/2023, fue emitido por este Instituto el certificado de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura del Acondicionador LOGICALL S.A., con domicilio en la Carrera. 106 No.15 A -25 Manzana 9 Bodega 16, Bogotá D.C., Colombia., con vigencia hasta 03/03/2026.

Que mediante escrito No. 20231295870 del 22/11/2023, se soportó una vida útil de 36 meses en 3 lotes de tamaño industrial almacenados a 30°C +/- 2°C y 75% +/- 5% de HR del producto AUROZAPINE OD 15mg tabletas orodispersables, tiempo durante el cual el producto se mantuvo dentro de especificaciones, por la anterior razón el tiempo de vida útil es de 36 meses, y se aprobara en la presente Resolución.

Que el inserto referido en las etiquetas de envase y empaque y allegado mediante respuesta a auto con radicado No. 20231295870 del 22/11/2023, contiene la información de contraindicaciones, precauciones y advertencias aprobadas por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos mediante Acta No. 14 de 2000 numeral 2.1.1, Acta No. 22 de 2015 numeral 3.14.16 y Acta No. 28 de 2016 numeral 3.12.7.

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

RESOLUCIÓN No. 2024013039 DE 22 de Marzo 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 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

Que la marca nominativa AUROZAPINE OD® se encuentra registrada en la clase No. 5 de producto farmacéutico en la Superintendencia de Industria y Comercio, a favor de AUROBINDO PHARMA LIMITED y vigente hasta el 25 de febrero de 2030.

Que los artes del material de envase y empaque (caja y blister), presentados mediante radicado No. 20231295870 del 22/11/2023, cumplen con lo dispuesto en el Artículo 74 del Decreto 677 de 1995 y con lo establecido en el Decreto 843 de 2016, por tal razón serán aprobados en el presente acto administrativo.

Que con base en el Decreto 677 de 1995, Decreto 2086 de 2010, la norma farmacológica No. 19.10.0.0.N10, Acta No. 14 de 2000 numeral 2.1.1, Acta No. 22 de 2015 numeral 3.14.16, Acta No. 28 de 2016 numeral 3.12.7 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

PRODUCTO: AUROZAPINE OD 15 mg TABLETAS ORODISPERSABLES

REGISTRO SANITARIO No.: INVIMA 2024M-0021419

TIPO DE REGISTRO: IMPORTAR Y VENDER

TITULAR: AUROBINDO PHARMA LIMITED con domicilio en Plot No. 2, Maitrivihar, Ameerpet, Hyderabad 500038 India.

FABRICANTE: AUROBINDO PHARMA LTD. UNIDAD III con domicilio en Survey No. 313, 314, Block I, II, III, IV, Bachupally Village, Quthbullapur Mandal, Medchal District, Telangana State, 5000900, Quthbullapur Mandal, Telangana, India

IMPORTADOR: AUROBINDO PHARMA COLOMBIA S.A.S. con domicilio en la calle 100 No. 17 A -36 Of 1003 en BOGOTA - D.C.

ACONDICIONADOR: LOGICALL SA con domicilio en la Carrera. 106 No.15 A-25 MANZANA 9 BODEGA 16, BOGOTÁ D.C.

VENTA: CON FORMULA FACULTATIVA

FORMA FARMACEUTICA: TABLETA ORODISPERSABLE

VIA ADMINISTRACIÓN: ORAL

PRINCIPIOS ACTIVOS: Cada tableta orodispersable contiene Mirtazapina 15 mg.

PRESENTACIÓN

COMERCIAL: Caja por 30 tabletas: 5 blísters Alu/Alu de 6 tabletas cada uno

INDICACIONES: Antidepresivo

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:

- Hipersensibilidad a mirtazapina o a cualquiera de los otros ingredientes de mirtazapina tabletas orodispersables.

-Uso concomitante de mirtazapina con inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO).

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

RESOLUCIÓN No. 2024013039 DE 22 de Marzo 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 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

Precauciones y advertencias:

Población pediátrica

Mirtazapina tabletas orodispersables no debe ser usado en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Pueden ocurrir conductas relacionadas con el suicidio (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, conducta oposicional e ira) con mayor frecuencia entre niños y adolescentes tratados con antidepresivos. El paciente debe ser cuidadosamente monitoreado por la aparición de síntomas suicidas.

Suicidios/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico La depresión está asociada con un aumento en el riesgo de pensamientos suicidas, daño autoinfligido y suicidio (eventos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que ocurra una remisión significativa. Puesto que puede que no se presente mejoría durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados hasta que dicha mejora ocurra. Es experiencia clínica general que el riesgo de suicidio puede aumentar en las etapas tempranas de la recuperación.

Es conocido que los pacientes con historial de eventos relacionados con el suicidio, o aquellos que presenten un grado significativo de ideas suicidas antes del comienzo del tratamiento, están en un mayor riesgo de pensamientos suicidas o de intentos de suicidio, y deben recibir un monitoreo cuidadoso durante el tratamiento.

La supervisión cercana de los pacientes, y en particular de aquellos en alto riesgo, debe acompañar la terapia con antidepresivos, especialmente en el inicio del tratamiento y luego de cambios en las dosis. Los pacientes (y quienes los cuidan) deben ser prevenidos acerca de la necesidad de estar atentos a cualquier empeoramiento clínico, pensamientos o conductas suicidas y cambios inusuales en la conducta, y a buscar asesoría médica inmediatamente si estos síntomas se presentan.

Con respecto a la posibilidad de suicidio, en particular al inicio del tratamiento, sólo debe administrarse al paciente la cantidad más pequeña de mirtazapina tabletas orodispersables consistente con el buen manejo del paciente, para reducir el riesgo de sobredosis.

Depresión de la médula ósea

Durante el tratamiento con mirtazapina tabletas orodispersables puede ocurrir depresión de la médula ósea, presentándose usualmente como granulocitopenia o agranulocitosis. Puede presentarse agranulocitosis reversible como una ocurrencia rara.

Los casos fatales estuvieron relacionados con pacientes con una edad mayor a 65 años. El médico debe estar alerta por síntomas como fiebre, dolor de garganta, estomatitis u otros signos de infección; cuando ocurran estos síntomas deberá detenerse el tratamiento y deberán tomarse conteos de sangre.

Ictericia

El tratamiento debe ser discontinuado si se presenta ictericia.

RESOLUCIÓN No. 2024013039 DE 22 de Marzo 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 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

Condiciones que ameritan supervisión

Es necesaria una dosificación cuidadosa, así como un monitoreo cercano y regular, en pacientes con:

- Epilepsia y síndrome orgánico cerebral: aunque las convulsiones epilépticas son raras durante el tratamiento con mirtazapina, al igual que con otros antidepresivos, mirtazapina tabletas orodispersables debe ser introducida cuidadosamente en la terapia de pacientes que tengan historial de convulsiones. El tratamiento deberá ser discontinuado en cualquier paciente que desarrolle convulsiones, o cuando haya un aumento en la frecuencia de las convulsiones.
- Insuficiencia hepática: luego de una única dosis oral de 15 mg de mirtazapina, el aclaramiento de mirtazapina disminuyó aproximadamente 35 % en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, en comparación con sujetos con función hepática normal. La concentración plasmática promedio de mirtazapina fue aumentada aproximadamente 55 %.
- Insuficiencia renal: luego de una única dosis oral de 15 mg de mirtazapina, en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina < 40 ml/min) y severa (aclaramiento de creatinina \leq 10 ml/min) el aclaramiento de mirtazapina disminuyó aproximadamente 30 % y 50 % respectivamente, en comparación con sujetos normales. La concentración plasmática promedio de mirtazapina aumentó aproximadamente 55% y 115 % respectivamente. No se encontraron diferencias significativas en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina < 80 ml/min) en comparación con el grupo de control.
- Enfermedades cardíacas como trastornos de conducción, angina pectoris e infarto al miocardio reciente, en las cuales deben tomarse las precauciones normales y las medicinas concomitantes deben ser administradas cuidadosamente.
- Presión arterial baja.
- Diabetes mellitus: en pacientes con diabetes, los antidepresivos pueden alterar el control glicémico. Puede ser necesario ajustar la dosificación de insulina y/o del hipoglicémico oral y se recomienda un monitoreo atento. Como con otros antidepresivos, deben tenerse en cuenta las siguientes consideraciones:
 - Reacciones adversas cutáneas graves Se han notificado en asociación con el tratamiento con mirtazapina reacciones adversas cutáneas graves (RACG), como síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), dermatitis ampollosa y eritema multiforme, que pueden poner en peligro la vida o ser potencialmente mortales. Si aparecen signos y síntomas que indiquen estas reacciones, se retirará inmediatamente la mirtazapina. Si el paciente ha experimentado una de estas reacciones con el uso de mirtazapina, no deberá reanudarse el tratamiento con mirtazapina en ningún momento en este paciente.
 - Puede ocurrir empeoramiento de los síntomas psicóticos cuando sean administrados antidepresivos a pacientes con esquizofrenia u otras perturbaciones psicóticas; los pensamientos paranoicos pueden intensificarse.

RESOLUCIÓN No. 2024013039 DE 22 de Marzo 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 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

- Cuando esté siendo tratada la fase depresiva del trastorno bipolar esta puede transformarse en la fase maniaca. Los pacientes con un historial de manía/hipomanía deben ser atentamente monitoreados. Deberá discontinuarse la mirtazapina en cualquier paciente que entre a la fase maniaca

- Aunque mirtazapina tabletas orodispersables no es adictivo, la terminación abrupta del tratamiento luego de un periodo de administración largo puede ocasionalmente resultar en síntomas de abstinencia. La mayoría de las reacciones por discontinuación son leves y autolimitadas. Dentro de los diversos síntomas de abstinencia, aquellos reportados con mayor frecuencia son mareo, agitación, ansiedad, dolor de cabeza y náusea. Aunque estos síntomas hayan sido reportados como síntomas de abstinencia, debe tenerse presente que estos síntomas pueden estar relacionados con la enfermedad subyacente. Se recomienda discontinuar el tratamiento con mirtazapina gradualmente.

- Debe tenerse cuidado en pacientes con perturbaciones de la micción como hipertrofia de la próstata y en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho y presión intraocular elevada (aunque haya una pequeña probabilidad de problemas con mirtazapina tabletas orodispersables debido a su muy débil actividad anticolinérgica).

- Acatisia/inquietud psicomotora: el uso de antidepresivos ha sido asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o angustiante y una necesidad de estar en movimiento, a menudo acompañada de una imposibilidad de estar sentado o en reposo. Es más probable que esto ocurra dentro de las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollen este síntoma puede ser perjudicial el aumento de la dosis.

- Han sido reportados casos de prolongación QT, Torsade de Pointes, taquicardia ventricular y muerte súbita, durante el uso de mirtazapina posterior a la comercialización. La mayoría de los reportes ocurrieron en asociación con sobredosis o en pacientes con otros factores de riesgo de prolongación QT, incluyendo el uso concomitante de medicamentos prolongadores de QTc. Debe ejercerse precaución cuando sea prescrito para pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o con historial familiar de prolongación QT, y en uso concomitante con otros productos medicinales sospechosos de prolongar el intervalo QTc.

Hiponatremia

Ha sido reportada raramente hiponatremia con el uso de mirtazapina, probablemente ocasionada por la secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH, por sus siglas en inglés). Debe tenerse cuidado en pacientes en riesgo, tales como adultos mayores, o pacientes concomitantemente tratados con medicamentos de los que se conoce causan hiponatremia.

Síndrome de serotonina

Interacción con sustancias serotoninérgicamente activas: puede ocurrir síndrome de serotonina cuando los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI, por sus siglas en inglés) son usados con otras sustancias serotoninérgicamente activas. Los síntomas de síndrome de serotonina pueden ser hipertermia, rigidez, mioclono, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales,

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

RESOLUCIÓN No. 2024013039 DE 22 de Marzo 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 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

cambios del estado mental que incluyen confusión, irritabilidad y agitación extrema que pueden progresar a delirio y a coma. Debe recomendarse precaución y es necesario un monitoreo clínico más cercano cuando estas sustancias activas sean combinadas con mirtazapina. El tratamiento con mirtazapina deberá ser discontinuado si ocurren tales eventos y deberá iniciarse un tratamiento sintomático de apoyo. A partir de la experiencia posterior al mercadeo, parece que el síndrome de serotonina ocurre muy raramente en pacientes tratados únicamente con mirtazapina tabletas orodispersables únicamente.

Tercera edad

Los pacientes en tercera edad a menudo son más sensibles, especialmente con respecto a los efectos indeseables de los antidepresivos.

Aspartame

Mirtazapina tabletas orodispersables contiene aspartame, una fuente de fenilalanina. Puede ser dañino para pacientes con fenilcetonuria.

OBSERVACIONES:

MEDICAMENTO ESENCIAL: 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 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.

Tres (3) años a partir de la fecha de fabricación

VIDA ÚTIL:

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

EXPEDIENTE No.:

RADICACIÓN No.:

almacenar a temperatura menor a 30°C en su envase y empaque original

20165061

20191116876

ARTICULO SEGUNDO: APROBAR como único diseño los bocetos de envase y/o empaque (caja plegadiza, blíster e Inserto) allegados mediante radicado No. 20231295870 del 22/11/2023, para las presentaciones comerciales autorizadas en el artículo primero. De dichos artes reposa copia en el expediente y deberá 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 (naturales/acelerados) con la siguiente frecuencia de tiempos 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 y 36 meses y bajo condiciones de humedad y Temperatura de (30±2°C; 65%; H.R. +/- 5 % H.R.) y

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

RESOLUCIÓN No. 2024013039 DE 22 de Marzo 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 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

(40+/-2°C; 75% H.R. +/- 5 % H.R). El titular del Registro Sanitario adquiere la obligación de iniciar con lotes industriales los estudios de estabilidad On-going, como evidencia de un programa permanente de estabilidad, acorde con el numeral 17.25 de la resolución 1160 de 2016.

ARTICULO CUARTO: NOTIFICAR por medios electrónicos, de conformidad con lo previsto en el Artículo 56 de la Ley 1437 del 18 de enero de 2011, al representante legal y/o apoderado, del contenido de la presente Resolución, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición que podrá interponer dentro de los diez (10) días siguientes contados a partir de la notificación de la presente Resolución ante el Director Técnico(E) de La Dirección 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.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C. a los 22 de Marzo de 2024.

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.



LIGIA LORENA RODRIGUEZ MUNOZ
DIRECTOR TÉCNICO(E) DE LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

Proyectó: Legal: etellezg, Técnico: evalderramap Revisó: cordina_medicamentos