

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

RESOLUCIÓN No. 2024022731 DE 22 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.

ANTECEDENTES

Que mediante radicado No. 20201254807 del 30/12/2020, el señor Juan Camilo Ardila Chaparro, actuando en calidad de apoderado de la sociedad LABORATORIOS MK S.A.S. con domicilio en CALI - VALLE, solicita concesión del Registro Sanitario para FABRICAR Y VENDER el producto PROVALTO ® 250 mg RETARD, a favor de la sociedad LABORATORIOS MK S.A.S. con domicilio en CALI – VALLE.

Que mediante Auto No. 2021013807 del 04/10/2021, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, solicito el cumplimiento de los siguientes requerimientos:

1. Carta Aval.
2. Números IUM.
3. Formula Cualicuantitativa.
4. Matriz de Riesgo – Impurezas Elementales.
5. Estudio Biodisponibilidad y Bioequivalencia.
6. Solventes Residuales.
7. Nuevos Artes.

Que mediante radicado No. 20201254807 del 30/12/2020, el interesado, dio respuesta al anterior auto y en términos generales de una manera adecuada con todo lo solicitado por este despacho en cumplimiento técnico/legal.

Que mediante anexo al expediente con radicado No. 20231164279 del 22/06/2023, el interesado allego información adicional para ser tenida en cuenta dentro de la evaluación del Registro Sanitario.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a los documentos técnicos/legales allegados por el interesado con radicado No. 20201254807 del 30/12/2020, respuesta al auto radicado No. 20201254807 del 30/12/2020, anexo al expediente radicados No. 20231164279 del 22/06/2023, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que mediante Resolución No. 2021004810 del 18/02/2021, el INVIMA certifico las Buenas Prácticas de Manufactura del fabricante TECNOQUIMICAS S.A. (PLANTA JAMUNDI) ubicado en el KILOMETRO 23 VIA CALI - JAMUND, vigente hasta el 16/03/2024.

Que mediante Radicado No. 20231286566 del 09/11/2023 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 los artes de los materiales de envase y empaque de las presentaciones comerciales y muestras medicas presentados mediante anexo al expediente radicado No. 20231164279 del 22/06/2023, cumplen con lo dispuesto en el artículo 72 y 76 del Decreto 677 del 1995, por tal razón serán aprobados en el presente acto administrativo.

Que se evidencia por parte de este despacho, que el inserto allegado mediante anexo al expediente radicado No. 20231164279 de fecha 22/06/2023, se acoge de una manera literal a los conceptos emitidos por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos según actas No. 58 del año 2012 numeral 3.3.13; 47 del año 2013 numeral 3.4.3; 12 del año 2014 numeral 3.6.1; 02 del año 2015 numeral 3.4.12 ;15 del año 2020 numeral 3.4.1. y 16 del año 2022 numeral 3.1.7.3.

Que se evidencia por parte de este despacho, los estudios de estabilidad naturales de 3 lotes en la presentación solicitada, en los tiempos 0,3,6,9,12,18 y 24 meses en condiciones de zona climática IV (30°C +/- 2°C; 75% H.R. +/- 5 % H.R.), y en condiciones aceleradas a (40°C +/- 2°C; 75% H.R. +/- 5 % H.R.) a tiempo 0 y 3 meses, tiempo durante el cual el producto se mantuvo dentro de especificaciones. Por lo anterior el tiempo de vida útil es de 24 meses que se aprobara en la presente Resolución.

Que el producto de la referencia hace parte de los principios activos que requieren presentar estudios de Biodisponibilidad o Bioequivalencia, de acuerdo con lo referido en la Resolución 1124 de 2016. (Anexo 2), además de ser vigente dentro del listado de medicamentos para los cuales es exigible la presentación de estudios de Bioequivalencia (BE) con sus respectivos productos de referencia actualizado con fecha enero del año 2024.

Que la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos según acta No. 16 del año 2022 numeral 3.1.7.3. emitió el siguiente concepto:

“Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los argumentos presentados por el interesado en el recurso de reposición y alcances respecto al concepto de negación del Acta No. 22 de 2020 numeral 3.1.7.7, y recomienda aprobar los perfiles de disolución para optar a bioexención por proporcionalidad para el producto Acido Valproico 250 tableta liberación retardada frente al producto Acido Valproico 500 mg liberación retardada, que corresponde al biolote aprobado en el acta 09 de 2022 numeral 3.1.7.3 ambos productos fabricados por Tecnoquímicas S.A., Km 23 Vía Cali – Jamundí, Colombia.”

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

RESOLUCIÓN No. 2024022731 DE 22 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.

Que respecto al anterior concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, es claro cumplimiento de los requerimientos solicitados dentro del estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de acuerdo con lo referido en la Resolución 1124 de 2016, aprobando los perfiles de disolución para optar a bioexención por proporcionalidad para el producto Acido Valproico 250 tableta liberación retardada frente al producto Acido Valproico 500 mg liberación retardada, por tal razón el producto farmacéutico expuesto a evaluación se ajusta de una manera aceptable en cuanto a seguridad, eficacia y calidad, así como a todas las premisas y las prácticas empleadas en la fabricación cumpliendo con los criterios que permiten determinar las propiedades terapéuticas del producto para el tratamiento indicado.

Que con base en el Decreto 677 de 1995, Decreto 2086 de 2010, la norma farmacológica No. 19.9.0.0.N10, actas de Comisión Revisora No. No. 58 del año 2012 numeral 3.3.13; 47 del año 2013 numeral 3.4.3; 12 del año 2014 numeral 3.6.1; 02 del año 2015 numeral 3.4.12 ;15 del año 2020 numeral 3.4.1. y 16 del año 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 por el término de CINCO (5) años al

PRODUCTO: PROVALTO ® 250 mg RETARD.
REGISTRO SANITARIO No.: INVIMA 2024M-0021481
TIPO DE REGISTRO: FABRICAR Y VENDER
TITULAR: LABORATORIOS MK S.A.S. con domicilio en Carrera 6 No. 23 – 30 Cali - Valle
FABRICANTE: TECNOQUIMICAS S.A. con domicilio en el Kilómetro 23 vía Cali - Jamundí
VENTA: CON FORMULA FACULTATIVA
FORMA FARMACEUTICA: TABLETA DE LIBERACION RETARDADA.
PRINCIPIO ACTIVO: CADA TABLETA DE LIBERACION RETARDADA CONTIENE DIVALPROATO SODICO 269,1 mg EQUIVALENTE A ACIDO VALPROICO 250 mg.
VIA ADMINISTRACIÓN: ORAL
PRESENTACIÓN
COMERCIAL:

CAJA PLEGADIZA CON FRASCO DE VIDRIO AMBAR CON TAPA EN PP BLANCA POR 30 TABLETAS DE LIBERACION RETARDADA, CAJA PLEGADIZA CON FRASCO DE VIDRIO AMBAR CON TAPA EN PP BLANCA POR 60 TABLETAS DE LIBERACION RETARDADA, **MUESTRA MEDICA** CAJA PLEGADIZA CON FRASCO DE VIDRIO AMBAR CON TAPA EN PP BLANCA POR 10 TABLETAS DE LIBERACION RETARDADA, **MUESTRA MEDICA** CAJA PLEGADIZA CON FRASCO DE VIDRIO AMBAR CON TAPA EN PP BLANCA POR 30 TABLETAS DE LIBERACION RETARDADA.

INDICACIONES: 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 CEFALÉAS DEL TIPO MIGRAÑA.

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: EL DIVALPROATO SÓDICO/VALPROATO SÓDICO/ ÁCIDO VALPROICO/ VALPROATO SÓDICO NO DEBE SER ADMINISTRADO A PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA O CON DISFUNCIÓN HEPÁTICA SIGNIFICATIVA. EL DIVALPROATO SÓDICO/VALPROATO SÓDICO/ ÁCIDO VALPROICO 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 SOSPECHE DESORDENES RELACIONADOS CON POLG). EL DIVALPROATO SÓDICO/VALPROATO SÓDICO/ ÁCIDO VALPROICO ESTÁ CONTRAINDICADO EN PACIENTES CON HIPERSENSIBILIDAD CONOCIDA AL FÁRMACO. EL DIVALPROATO SÓDICO/ VALPROATO SÓDICO/ ÁCIDO VALPROICO ESTÁ CONTRAINDICADO EN PACIENTES CON TRASTORNOS CONOCIDOS DEL CICLO DE LA UREA. DIVALPROATO DE SODIO/ VALPROATO SÓDICO/ ÁCIDO VALPROICO ESTÁ CONTRAINDICADO PARA PROFILAXIS DE CEFALÉA POR MIGRAÑA EN MUJERES EMBARAZADAS EL

RESOLUCIÓN No. 2024022731 DE 22 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.

DIVALPROATO SÓDICO ESTÁ CONTRAINDICADO EN PACIENTES CON PORFIRIA. NUEVAS **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**: HEPATOTOXICIDAD: SE HA OBSERVADO INSUFICIENCIA HEPÁTICA QUE RESULTA EN LA MUERTE DE LOS PACIENTES QUE RECIBIERON ÁCIDO VALPROICO. 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 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 DIVALPROATO SÓDICO 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 VALPROICO SE UTILIZA EN ESTE GRUPO DE PACIENTES, DEBE UTILIZARSE CON EXTREMA PRECAUCIÓN Y COMO AGENTE ÚNICO. LOS BENEFICIOS DE LA TERAPIA DEBEN SOPEARSE 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. EL ÁCIDO VALPROICO ESTÁ CONTRAINDICADO EN PACIENTES QUE TENGAN DESORDENES MITOCONDRIALES CONOCIDOS CAUSADOS POR MUTACIONES EN LA DNA POLIMERASA MITOCONDRIAL (POLG; EJ: SÍNDROME DE ALPERS-HUTTENLOCHER SYNDROME) 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 MITOCONDRIAL (POLG) (EJ: SÍNDROME DE ALPERS-HUTTENLOCHER) EN UNA TASA MAYOR QUE LOS PACIENTES SIN ESTOS SÍNDROMES. LOS DESORDENES RELACIONADOS A LA POLG DEBEN SOSPECHARSE EN PACIENTES CON HISTORIA FAMILIAR O SÍNTOMAS SUGESTIVOS DE DESORDENES 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, OFTALMOPLEGÍA, O MIGRAÑA COMPLICADA CON AURA OCCIPITAL. TESTEAR MUTACIONES DE POLG DEBE REALIZARSE ACORDE A LA PRÁCTICA CLÍNICA VIGENTE PARA EL DIAGNÓSTICO DE DICHSOS DESORDENES. EN PACIENTES MAYORES A DOS AÑOS DE EDAD, EN QUIENES CLÍNICAMENTE SE SOSPECHE ALGUNA ENFERMEDAD MITOCONDRIAL HEREDITARIA, EL ÁCIDO VALPROICO SOLO DEBE SER USADO DESPUÉS QUE OTROS ANTICONVULSIVANTES HAN FALLADO. ESTE GRUPO DE PACIENTES DEBEN SER MONITORIZADOS ESTRUCTAMENTE DURANTE EL TRATAMIENTO CON EL ÁCIDO VALPROICO 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 REDESAFÍO CON EL VALPROATO. EN LOS ESTUDIOS CLÍNICOS, HUBO DOS CASOS DE PANCREATITIS SIN ETIOLOGÍA ALTERNATIVA EN 2.416 PACIENTES, REPRESENTANDO 1.044 PACIENTE-AÑO DE

RESOLUCIÓN No. 2024022731 DE 22 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.

EXPERIENCIA. 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 AMONIACO 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 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 DIVALPROATO SÓDICO O CUALQUIER OTRO AED DEBE SOPESARSE 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 ASOCIADAS 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 VALPROICO EN SUERO A NIVELES SUBTERAPÉUTICOS, PROVOCANDO LA PÉRDIDA DEL CONTROL DE LAS CRISIS. LAS CONCENTRACIONES DEL ÁCIDO VALPROICO 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 VALPROICO EN SUERO CAEN SIGNIFICATIVAMENTE O SI SE DETERIORA EL CONTROL DE LAS CRISIS. SOMNOLENCIA EN LOS ANCIANOS: EN UN ESTUDIO DOBLE CIEGO, MULTICÉNTRICO DEL VALPROATO EN PACIENTES ANCIANOS CON DEMENCIA (CON EDAD PROMEDIO DE 83 AÑOS DE EDAD), LAS DOSIS AUMENTARON A 125 MG/DÍA HASTA UNA DOSIS OBJETIVO DE 20 MG/KG/DÍA. UNA PROPORCIÓN SIGNIFICATIVAMENTE MAYOR DE PACIENTES CON VALPROATO TUVO SOMNOLENCIA

RESOLUCIÓN No. 2024022731 DE 22 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.

EN COMPARACIÓN CON EL PLACEBO Y AUNQUE NO TUVO PODER ESTADÍSTICO, HUBO UNA MAYOR PROPORCIÓN DE PACIENTES CON DESHIDRATACIÓN. LAS INTERRUPCIONES DE LA TERAPIA POR SOMNOLENCIA TAMBIÉN FUERON SIGNIFICATIVAMENTE SUPERIORES QUE CON EL PLACEBO. EN ALGUNOS PACIENTES CON SOMNOLENCIA (APROXIMADAMENTE LA MITAD), HUBO UNA REDUCIDA INGESTA NUTRICIONAL ASOCIADA CON UNA PÉRDIDA DE PESO. SE OBSERVÓ UNA TENDENCIA EN LOS PACIENTES QUE EXPERIMENTARON ESTOS EVENTOS CON UNA CONCENTRACIÓN BASAL DE ALBÚMINA INFERIOR, MENOR ELIMINACIÓN DE VALPROATO Y UN BUN SUPERIOR. 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 UN ESTUDIO CLÍNICO DEL DIVALPROATO SÓDICO, COMO MONOTERAPIA EN PACIENTES CON EPILEPSIA, 34/126 PACIENTES (27%) QUE RECIBIERON EN PROMEDIO APROXIMADAMENTE UNA DOSIS DE 50 MG/KG/DÍA, TUVIERON AL MENOS UN VALOR DE PLAQUETAS 75 X 109/L. APROXIMADAMENTE LA MITAD DE ESTOS PACIENTES DESCONTINUÓ EL TRATAMIENTO Y SU RECuento DE PLAQUETAS REGRESÓ A LA NORMALIDAD. EN LOS PACIENTES RESTANTES, LOS RECuentOS DE PLAQUETAS SE NORMALIZARON CON EL TRATAMIENTO CONTINUO. EN ESTE ESTUDIO, LA PROBABILIDAD DE TROMBOCITOPENIA PARECIÓ AUMENTAR SIGNIFICATIVAMENTE A CONCENTRACIONES TOTALES DEL VALPROATO 110 G/ML (EN MUJERES) O 135 G/ML (EN VARONES). EN CONSECUENCIA, DEBE SOPESARSE EL BENEFICIO TERAPÉUTICO QUE PUEDE ACOMPAÑAR A LAS DOSIS MÁS ALTAS FRENTE A LA POSIBILIDAD DE UNA MAYOR INCIDENCIA DE EFECTOS ADVERSOS. MUJERES CON POTENCIAL DE QUEDAR EMBARAZADAS: DEBIDO AL RIESGO DEL FETO DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS MAYORES (INCLUYENDO DEFECTOS DEL TUBO NEURAL) EL ÁCIDO VALPROICO DEBE SER CONSIDERADO EN MUJERES CON POTENCIAL DE QUEDAR EMBARAZADAS SOLAMENTE QUE EL RIESGO HAYA SIDO EXTENSAMENTE DISCUTIDA CON LA PACIENTE Y SOPESADA VERSUS LOS BENEFICIOS POTENCIALES DEL TRATAMIENTO. ESTO ES ESPECIALMENTE IMPORTANTE CUANDO EL USO DE VALPROATO ES CONSIDERADO PARA TRATAR UNA CONDICIÓN QUE USUALMENTE NO ESTÁ ASOCIADA CON LESIÓN PERMANENTE O MUERTE (EJ: MIGRAÑA). LAS MUJERES CON POTENCIAL DE QUEDAR EMBARAZADAS DEBEN USAR UN MÉTODO ANTICONCEPTIVO EFICAZ MIENTRAS USAN VALPROATO. USO EN EL EMBARAZO: DESDE QUE EL USO DEL DIVALPROATO SE HA ASOCIADO A CIERTOS DEFECTOS DE DEFECTOS CONGÉNITOS, LAS MUJERES EN EDAD REPRODUCTIVA QUE ESTÉN CONSIDERANDO DE USO DE DIVALPROATO DE SODIO DEBEN SER ACONSEJADAS ACERCA DEL RIESGO ASOCIADO AL USO DE DIVALPROATO DE SODIO DURANTE EL EMBARAZO. VALPROATO ESTÁ CONTRAINDICADO PARA LA PROFILAXIS DE MIGRAÑA DURANTE EL EMBARAZO. LA MUJERES QUE SUFRAN DE EPILEPSIA O TRASTORNO BIPOLAR QUE ESTÉN EMBARAZADAS O PLANEEN QUEDAR EMBARAZADAS NO DEBEN SER TRATADAS CON VALPROATO A NO SER QUE OTRAS TERAPIAS HAYAN FALLADO EN OBTENER UN ADECUADO CONTROL SINTOMÁTICO O SON DE OTRA MANERA INACEPTABLES. EN AQUELLAS MUJERES, LOS BENEFICIOS DEL TRATAMIENTO CON VALPROATO DURANTE EL EMBARAZO AÚN PESAN MÁS QUE LOS RIESGOS. 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. 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

RESOLUCIÓN No. 2024022731 DE 22 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.

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 VALPROATE DEBE CONSIDERARSE. HIPERAMONEMIA Y ENCEFALOPATÍA ASOCIADA AL USO CONCOMITANTE DE TOPIRAMATO: LA ADMINISTRACIÓN CONCOMITANTE DE TOPIRAMATO Y ÁCIDO VALPROICO 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. SE SABE QUE LA MONOTERAPIA CON TOPIRAMATO SE ASOCIA CON HIPERAMONEMIA. 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 VALPROICO PUEDE EXACERBAR DEFECTOS ENMASCARADOS EXISTENTES EN PERSONAS SUSCEPTIBLES. HIPOTERMIA: LA HIPOTERMIA, DEFINIDA COMO UNA CAÍDA INVOLUNTARIA EN LA TEMPERATURA CORPORAL A $<35^{\circ}\text{C}$ (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 DE ATROFIA CEREBRAL. REPORTES 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 Y PRECAUCIONES 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 RECUELTOS DE PLAQUETAS Y PRUEBAS DE COAGULACIÓN ANTES DE INICIAR LA TERAPIA Y A INTERVALOS PERIÓDICOS. SE RECOMIENDA QUE LOS PACIENTES QUE RECIBAN DIVALPROATO SÓDICO TENGAN RECUELTOS DE PLAQUETAS Y CONTROL DE LOS PARÁMETROS DE COAGULACIÓN ANTES DE UNA CIRUGÍA PLANEADA. EN UN ESTUDIO CLÍNICO DEL DIVALPROATO SÓDICO, COMO MONOTERAPIA EN PACIENTES CON EPILEPSIA, 34/126 PACIENTES (27%) QUE RECIBIERON EN PROMEDIO APROXIMADAMENTE 50 MG/KG/DÍA, TUVIERON AL MENOS UN VALOR DEL RECUELTOS DE PLAQUETAS 75 X 109/L. APROXIMADAMENTE LA MITAD DE ESTOS PACIENTES DESCONTINUÓ EL TRATAMIENTO Y EL RECUELTOS DE PLAQUETAS REGRESÓ A LA NORMALIDAD. EN LOS PACIENTES RESTANTES, LOS RECUELTOS DE PLAQUETAS SE NORMALIZARON CON EL TRATAMIENTO CONTINUO. EN ESTE ESTUDIO, LA PROBABILIDAD DE TROMBOCITOPENIA PARECIÓ AUMENTAR SIGNIFICATIVAMENTE A CONCENTRACIONES TOTALES DEL VALPROATO. 110 G/ML (EN MUJERES) O 135 G/ML (EN VARONES). 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 DIVALPROATO SÓDICO 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 REPORTES DE PRUEBAS DE LA FUNCIÓN TIROIDEA ALTERADA, ASOCIADA CON EL VALPROATO. SE DESCONOCE LA IMPORTANCIA CLÍNICA DE ESTOS REPORTES. EXISTEN ESTUDIOS IN VITRO QUE SUGIEREN QUE EL VALPROATO ESTIMULA LA REPLICACIÓN DEL VIRUS DEL VIH Y DEL

RESOLUCIÓN No. 2024022731 DE 22 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.

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 REPORTES, 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, 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 PRODUCEN. YA QUE EL DIVALPROATO SÓDICO 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 DIVALPROATO SÓDICO HA SIDO ASOCIADO CON CIERTOS TIPOS DE DEFECTOS DE NACIMIENTO, LAS PACIENTES FEMENINAS EN EDAD FÉRTIL QUE CONSIDEREN EL USO DEL DIVALPROATO SÓDICO, DEBEN SER ADVERTIDAS DE LOS RIESGOS ASOCIADOS CON EL USO DEL DIVALPROATO SÓDICO 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 DIVALPROATO SÓDICO 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. 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 VALPROICO NO LIGADO. LA VARIABILIDAD EN LA FRACCIÓN LIBRE LIMITA

RESOLUCIÓN No. 2024022731 DE 22 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.

LA UTILIDAD CLÍNICA DEL MONITOREO DE LA CONCENTRACIÓN TOTAL DEL ÁCIDO VALPROICO EN SUERO. LA INTERPRETACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DEL ÁCIDO VALPROICO EN NIÑOS DEBE INCLUIR LA CONSIDERACIÓN DE FACTORES QUE AFECTAN EL METABOLISMO HEPÁTICO Y EL ENLACE A LAS PROTEÍNAS. LA TOXICOLOGÍA BÁSICA Y LAS MANIFESTACIONES PATOLÓGICAS DEL VALPROATO DE SODIO EN RATAS NEONATAS (DE 4 DÍAS DE EDAD) Y EN RATAS JUVENILES (14 DÍAS DE EDAD), SON SIMILARES A LAS OBSERVADAS EN LAS RATAS ADULTAS JÓVENES. SIN EMBARGO, SE HAN REPORTADO RESULTADOS ADICIONALES, INCLUYENDO ALTERACIONES RENALES EN RATAS JUVENILES Y ALTERACIONES RENALES Y DISPLASIA RETINIANA EN RATAS NEONATAS. ESTOS HALLAZGOS SE PRODUJERON A LA DOSIS DE 240 MG/KG/DÍA, UNA DOSIS APROXIMADAMENTE EQUIVALENTE A LA MÁXIMA DOSIS DIARIA HUMANA RECOMENDADA, SOBRE UNA BASE DE MG/M2. NO SE OBSERVARON ESTOS HALLAZGOS A LA DOSIS DE 90 MG/KG NI AL 40% DE LA MÁXIMA DOSIS DIARIA HUMANA, SOBRE UNA BASE DE MG/M2. USO GERIÁTRICO: NO SE ENROLARON PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS EN LOS ESTUDIOS CLÍNICOS DOBLES 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 AL DESARROLLO DE OSTEOPENIA, OSTEOPOROSIS Y FRACTURAS. DURANTE EL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO SE RECOMIENDA MONITOREAR LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA DEL PACIENTE".

OBSERVACIONES:

MEDICAMENTO ESENCIAL, LAS CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS DEBEN IR EN LAS ETIQUETAS Y EMPAQUES MAS LA FECHA DE VENCIMIENTO Y EL NUMERO DE LOTE. EL TITULAR, ENVASADOR Y EL FABRICANTE AUTORIZADO EN EL REGISTRO SANITARIO, ADQUIEREN LA OBLIGACION DE MANTENER LAS BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA Y ACTUALIZAR LAS ESPECIFICACIONES DE MATERIAS PRIMAS Y PRODUCTO TERMINADO, DE ACUERDO CON LA ÚLTIMA VERSIÓN DE LAS FARMACOPÉAS OFICIALES EN COLOMBIA DURANTE LA VIGENCIA DEL REGISTRO SANITARIO. LO ANTERIOR SERA OBJETO DE VIGILANCIA POR PARTE DE ESTE INSTITUTO, 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 "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."

VIDA ÚTIL:

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

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

ALMACENAR A TEMPERATURA NO MAYOR A 30 ° C EN SU MATERIAL DE ENVASE Y EMPAQUE ORIGINAL.

EXPEDIENTE NO.:

20195331

RADICACIÓN NO.:

20201254807

ARTICULO SEGUNDO: APROBAR Como único diseño los bocetos de envase y empaque (etiqueta y caja plegadiza) e inserto allegados mediante anexo al expediente radicado No. 20231164279 del 22/06/2023, Como únicos para las presentaciones comerciales y muestras medicas autorizadas en el artículo primero. De dichos artes reposa copia en el expediente, 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) con la siguiente frecuencia de tiempos 0, 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses bajo condiciones de humedad y Temperatura de (30°C +/- 2 °C) (75% H.R. +/- 5 %HR), y en condiciones aceleradas a (40°C +/- 2°C; 75% H.R. +/- 5 % H.R.) a tiempo 0 y 3 meses.

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

RESOLUCIÓN No. 2024022731 DE 22 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.

Así mismo, se adquiere el compromiso de poner en práctica un programa permanente de estabilidad sobre lotes industriales recientes (On-Going) y por el tiempo de vida útil previamente otorgado con el fabricante aprobado, acorde con el numeral 16.19 del informe 32 de la OMS.

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 LABORATORIOS MK 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 22 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: jespinosar Revisó: cordina_medicamentos