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

RESOLUCIÓN No. 2020016323 DE 21 de Mayo de 2020
Por la cual se concede LA RENOVACIÓN de un Registro Sanitario

El Director(a) Técnico 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 Resolución No.1551 del 27 de marzo de 1992, el Ministerio de Salud otorgó Registro Sanitario No.004240 R1 para el producto DEPAKENE JARABE, en la modalidad de FABRICAR y VENDER, a favor de ABBOTT LABORATORIES DE COLOMBIA S.A. con domicilio en SANTA FE DE BOGOTÁ D.C.

Que mediante Resolución No. 2012010620 del 24 de abril de 2012, el INVIMA concedió Renovación del Registro Sanitario No.INVIMA 2012M-004240-R3, para IMPORTAR y VENDER el producto DEPAKENE JARABE, a favor de ABBOTT LABORATORIES DE COLOMBIA S.A., con domicilio en BOGOTÁ D.C.

Que mediante escrito No.2017008873 del 26/01/2017, el señor Fernando Higuera Rodriguez, actuando en calidad de Apoderado de la sociedad ABBOTT LABORATORIES DE COLOMBIA S.A., solicitó la renovación del Registro Sanitario para el producto DEPAKENE® JARABE, en la modalidad de IMPORTAR y VENDER , a favor de ABBOTT LABORATORIES DE COLOMBIA S.A., con domicilio en BOGOTA - D.C.

Que mediante Resolución No.2017014356 del 10/04/2017, el INVIMA aprobó: 1.La Cesión de Titularidad del Registro Sanitario a la sociedad LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO - LA FRANCOL S.A.S. con domicilio en la Carrera 1 No. 46 - 84, en Cali - Valle del Cauca.2. La adición de la sociedad Importadora LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO - LA FRANCOL S.A.S. con domicilio en la Carrera 1 No. 46 - 84, en Cali - Valle del Cauca, sin perjuicio del ya aprobado.

Que mediante Anexo No.2017175106 de 30/11/2017, el señor Amos Alexander Arrieta Muñoz, actuando en calidad de Apoderado de la sociedad ABBOTT LABORATORIES DE COLOMBIA S.A., allegó la fórmula del lote de fabricación según la producción real de la planta.

Que mediante Resolución No.2019015472 de 30/04/2019 el INVIMA aprobó: 1.La adición de la sociedad SUPPLA S.A. ubicado en la Diagonal 22 No. 56 - 40, Bogotá D.C., - Colombia como acondicionador secundario del producto en mención.2.La adición de la sociedad SUPPLA S.A., ubicado en la Calle 47 No. 6 - 07, Cali - Colombia, como acondicionador secundario del producto en mención.3.La adición de la sociedad LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S., ubicado en la Carrera 1 No. 46 - 84 y Carrera 1 A No. 46 A - 28/32, Cali - Colombia, como acondicionador secundario del producto en mención.

Que mediante Resolución No. 2019016316 de 03/05/2019 el INVIMA aprobó: 1. El Inserto para el usuario e Información para el prescriptor, Versión: SOLID 1000603902 v12.0., 2. Nuevas contraindicaciones.3. Nuevas precauciones y advertencias.

Que mediante Resolución No. 2019016320 de 03/05/2019 el INVIMA aprobó: 1. El Inserto para el usuario e Información para el prescriptor, Versión: CCDS000637/13; 2. Nuevas Interacciones.

Que mediante Auto No. 2019009916, del 21/08/2019, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicitó el cumplimiento de los siguientes requerimientos: Fórmula cualicuantitativa y de fabricación, Materias primas, Estabilidad, Artes material de envase y empaque y Marca.

Que mediante escrito No. 20191200263 del 11/10/2019, la señora Andrea del Pilar Higuera, actuando en calidad de Apoderada de la sociedad LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S., presentó respuesta al auto en mención.

Que mediante escrito No. 20201036724 de 24/02/2020, la señora Andrea del Pilar Higuera, actuando en calidad de Apoderada de la sociedad LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S., presento solicitud de autorización de agotamiento de material de nevase y empaque.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Que una vez revisada la documentación allegada, este despacho se permite hacer las siguientes consideraciones.

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

RESOLUCIÓN No. 2020016323 DE 21 de Mayo de 2020
Por la cual se concede LA RENOVACIÓN de un Registro Sanitario

El Director(a) Técnico 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 revisada la documentación técnico/legal allegada por el interesado en la solicitud inicial, en la respuesta auto y anexos, se encuentra que la misma cumple con los requisitos establecidos en los artículos 24, 31, 72, 74 y demás que aplican del Decreto 677 de 1995.

Que mediante Resolución No.2017043675 de 18/10/2017, el INVIMA aprobó las Buenas Prácticas de Manufactura al fabricante ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A. con domicilio en la Avenida Valentín Vergara de Ingeniero Allan, Partido de Florencia Varela. Provincia de Buenos Aires, República de Argentina, con vigencia hasta el 06/12/2020.

Que mediante Resolución No. 2018021259 de 21/05/2018, el INVIMA aprobó las Buenas Prácticas de Manufactura al acondicionador OPEN MARKET LTDA. con domicilio en la Carrera 69 No. 21-63 Bodegas 1,3 y 6 Bogotá D.C., con vigencia hasta el 19/01/2021.

Que mediante Resolución No. 2019008647 de 11/03/2019, el INVIMA aprobó las Buenas Prácticas de Manufactura al acondicionador SUPPLA S.A., ubicado en la Calle 47 No. 6 – 07, Cali – Colombia, con vigencia hasta el 26/04/2022.

Que mediante Resolución No. 2018040899 de 24/09/2018, el INVIMA aprobó las Buenas Prácticas de Manufactura al acondicionador SUPPLA S.A. con domicilio en la Diagonal 22 No. 56 – 40 BOGOTA - D.C.; con vigencia hasta el 04/12/2023.

Que mediante Resolución No. 2019034488 de 09/08/2019, el INVIMA aprobó las Buenas Prácticas de Manufactura al acondicionador LAFRANCOL S.A.S. con domicilio en la Carrera 1 No. 46 – 84 y Carrera 1 A No. 46 A – 28/32, CALI - VALLE; con vigencia hasta el 17/09/2022.

Que los artes del material de empaque y envase (Caja plegadiza y Etiqueta) allegados bajo radicado No.20191200263 del 11/10/2019 cumplen para las presentaciones Comerciales y Muestra Médica y además de los requisitos establecidos por el Decreto 677 de 1995 artículo 74 y el Decreto 843 artículo 14 del 2016.

El inserto para usuario e información para prescriptor versión CCDS000637/13 seguirán siendo los aprobados en la Resolución No.20119016320 de 03/05/2019 allegados mediante escrito No. 20181262636 del 20/12/2018.

Que revisada la documentación, presentó estudios en tres lotes, en condiciones de estabilidad acelerada (40ºC ± 2ºC, 75% ± 5% HR.) que cubren 6 meses y estabilidad natural zona climática IV (30ºC ± 2ºC, 65% ± 5% HR.) que cubren 36 meses, tiempo durante el cual el producto se mantuvo dentro de especificaciones. Demostrando que el producto es estable en estas condiciones y que la vida útil de almacenamiento del producto a otorgar es de tres (3) años.

No requiere Bioequivalencia, por cuanto DEPAKENE® fabricado por Abbott es el producto comparador de referencia.

Que con base en el Decreto 677 de 1995, Decreto 2086 de 2010, la norma farmacológica No.19.9.0.0.N10, Acta 53 de 2013, numeral 3.6.2., Acta No. 19 de 2015, numeral 3.4.8, Acta No. 25 de 2015, 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. Renovar REGISTRO SANITARIO por el término de CINCO (5) años al

PRODUCTO:	DEPAKENE® JARABE
REGISTRO SANITARIO No.:	**INVIMA 2020M-004240-R4**
TIPO DE REGISTRO:	IMPORTAR Y VENDER
TITULAR:	LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S. con domicilio en la Carrera 1 No. 46 – 84, CALI - VALLE
FABRICANTE:	ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A. con domicilio en Avenida Valentín Vergara 7989 de Ingeniero Allan, Partido de Florencia Varela. Provincia de Buenos Aires, ARGENTINA
IMPORTADOR(ES):	ABBOTT LABORATORIES DE COLOMBIA S.A.S. con domicilio en la Calle 100 No.9A-45, Piso 14BOGOTA - D.C.;

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

RESOLUCIÓN No. 2020016323 DE 21 de Mayo de 2020
Por la cual se concede LA RENOVACIÓN de un Registro Sanitario

El Director(a) Técnico 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.

	LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S. con domicilio en la Carrera 1 No. 46 – 84, CALI – VALLE.
ACONDICIONADOR(ES):	SUPPLA S.A. con domicilio en la Diagonal 22 No. 56 – 40 BOGOTA - D.C.; SUPPLA S.A con domicilio en la Calle 47 No. 6 – 07 CALI – VALLE; LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S. con domicilio en la Carrera 1 No. 46 – 84 y Carrera 1 A No. 46 A – 28/32, CALI – VALLE; OPERACIONES NACIONALES DE MERCADEO LTDA. OPEN MARKET LTDA con domicilio en la Carrera 69 No. 21-63 Bodegas 1,3 y 6 BOGOTA - D.C.
CONDICION DE VENTA:	Con Fórmula Facultativa
FORMA FARMACEUTICA:	Jarabe
VIAS DE ADMINISTRACION:	Oral
PRINCIPIOS ACTIVOS:	Cada 100 mL de Jarabe contiene ÁCIDO VALPROICO 5 g
PRESENT. COMERCIAL:	Frasco de vidrio ámbar tipo III por 120 mL
MUESTRA MÈDICA:	Frasco de vidrio ámbar tipo III por 120 mL
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 simples y complejas y de forma complementaria en pacientes con crisis de múltiples tipos, que incluyen las crisis de ausencia.
NOTA DE FARMACOVIGILANCIA:	Los reportes de eventos adversos deben realizarse en el formato de Reporte de eventos adversos asociados al uso de medicamentos - Foream, mediante la plataforma de reporte en línea dispuesta para tal fin, según lo establecido en la Circular 600-7758-15 del 3 de agosto de 2015, teniendo en cuenta la periodicidad establecida en la resolución No. 2004009455 del 28 de mayo de 2004.
CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:	**Contraindicaciones:** Ácido Valproico no se debe administrar a pacientes con enfermedad hepática o disfunción hepática significativa. Ácido Valproico está contraindicado en pacientes con trastornos mitocondriales conocidos causados por mutaciones en la polimerasa γ del ADN mitocondrial (POLG; por ejemplo, síndrome de Alpers- Huttenlocher) y en niños menores de dos años de edad de quienes se sospecha tienen el desorden relacionado con POLG. Ácido Valproico está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al medicamento. Ácido Valproico está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea. Ácido Valproico está contraindicado en las siguientes situaciones: Tratamiento de la epilepsia. Durante el embarazo a menos que no exista un tratamiento alternativo adecuado. En mujeres en edad fértil a menos que tomen las medidas de prevención del embarazo. Ácido Valproico está contraindicado en pacientes con porfiria. **Advertencias y Precauciones:** Hepatotoxicidad/Disfunción hepática. Condiciones de ocurrencia: La falla hepática que conlleva a mortalidad se ha presentado en pacientes que estaban recibiendo ácido Valproico. Estos incidentes usualmente ocurrieron durante los primeros seis meses de tratamiento. Se debe tener precaución cuando se administren productos de divalproex sódico/valproato/ácido Valproico a pacientes con antecedentes previos de enfermedad hepática. Los pacientes bajo tratamiento con múltiples anticonvulsivos, con trastornos metabólicos congénitos, con trastornos de crisis epilépticas graves acompañados con retardo mental y con enfermedad orgánica cerebral pueden estar en riesgo específico. La experiencia ha indicado que los niños menores de 2 años están considerablemente en mayor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones antes mencionadas. Cuando ácido Valproico se utiliza en este grupo de pacientes, se debe utilizar con extrema precaución y como monoterapia. Los beneficios de la terapia (control de las crisis epilépticas) se deben evaluar con respecto a los riesgos. Por encima de este grupo etario, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

Signos sugestivos: la hepatotoxicidad seria o fatal puede estar precedida por síntomas no específicos tales como malestar general, debilidad, letargia, edema facial, anorexia y vómito. En los pacientes con epilepsia, puede también presentarse la pérdida del control de las crisis epilépticas. Los pacientes deben controlarse estrictamente con relación a la aparición de estos síntomas.
Detección: deben realizarse exámenes de la función hepática antes de la terapia y a intervalos frecuentes de ahí en adelante, especialmente durante los primeros seis meses. Sin embargo, los médicos no deben apoyarse totalmente en la bioquímica sérica ya que estos exámenes podrían no presentar resultados anormales en todos los casos, sino que deben también considerar los resultados de una anamnesis médica cuidadosa provisional y el examen físico.
En presencia de disfunción hepática significativa, sospechosa o aparente, DEPAKENE® debe ser descontinuado e iniciar terapia alternativa. En algunos casos, la disfunción hepática tiene progresó a pesar de la interrupción del medicamento.
Pacientes con sospecha o confirmación de enfermedad mitocondrial: Se ha reportado falla hepática aguda inducida por Valproico y muertes relacionadas con causas hepáticas en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados por mutaciones en el gen de la polimerasa γ (POLG) del ADN mitocondrial (por ejemplo, síndrome de Alpers- Huttenlocher) a frecuencias mayores a las observadas sin estos síndromes. Se deben sospechar trastornos relacionados con POLG en pacientes con antecedentes familiares o síntomas que sugieran trastorno relacionado con POLG incluidos, entre otros, encefalopatía sin explicación, epilepsia refractaria (focal, mioclónica), estados epilépticos al momento de la presentación, retrasos en el desarrollo, regresión psicomotora, neuropatía sensoriomotora axonal, ataxia cerebral miopática, oftalmoplejía, o complicación de la migraña con aurea occipital. Se deben realizar ensayos de mutación de POLG de acuerdo con la práctica clínica vigente para la evaluación diagnóstica de dichos trastornos. En pacientes mayores de dos años de edad para los que se sospecha clínicamente tienen enfermedad mitocondrial hereditaria, divalproex sódico debe únicamente utilizarse después de que otros anticonvulsivos hayan fracasado. Este grupo de más edad de pacientes debe controlarse estrictamente durante el tratamiento de ácido Valproico con relación al desarrollo de lesión hepática aguda con evaluaciones clínicas regulares y control con exámenes de la función hepática.
Pancreatitis: Se han reportado casos de pancreatitis potencialmente mortal tanto en niños como en adultos que están recibiendo ácido Valproico. Algunos de los casos se han descrito como hemorrágicos con progresión rápida desde los síntomas iniciales hasta la muerte. Algunos casos han ocurrido rápidamente después de la utilización inicial, así como después de varios años de utilización. La tasa basada en los casos reportados supera la esperada en la población en general y existen casos en los que la pancreatitis recurrió después de la reexposición al valproato. Debe advertirse a los pacientes y sus cuidadores que el dolor abdominal, las náuseas, el vómito o la anorexia podrían ser síntomas de pancreatitis que requiere evaluación médica inmediata. Si se diagnostica pancreatitis, normalmente el valproato debe interrumpirse. El tratamiento alternativo de la condición médica subyacente debe iniciarse en la forma clínicamente indicada.
Conducta e Ideas Suicidas: Se ha reportado aumento en el riesgo de ideas o conductas suicidas en pacientes que están tomado MAE para alguna indicación. El aumento del riesgo de ideas o conductas suicidas con MAE se observó desde la primera semana de iniciada la farmacoterapia con MAE y persistió durante el periodo de tratamiento evaluado. El riesgo relativo de ideas o conductas suicidas fue mayor en los ensayos clínicos de epilepsia que en los ensayos clínicos para condiciones psiquiátricas y otras condiciones, pero las diferencias de riesgo absoluto fueron similares para la epilepsia y las indicaciones psiquiátricas.
Los prescriptores de ácido Valproico o cualquier otro MAE deben evaluar el riesgo de ideas o conductas suicidas con el riesgo de no tratar la enfermedad. La epilepsia y

muchas otras enfermedades para los que los MAE se prescriben están por si mismos asociados con morbilidad y un aumento del riesgo de ideas y conductas suicidas. Si las ideas y conductas suicidas aparecen durante el tratamiento, el prescriptor debe considerar si la aparición de estos síntomas en un determinado paciente puede estar relacionada con la enfermedad que se está tratando. Los pacientes (y cuidadores de los pacientes) deben ser informados de que los MAE aumentan el riesgo de ideas y conductas suicidas y se les debe recomendar que es necesario estar alerta con relación a la aparición o empeoramiento de signos o síntomas de depresión, cambios inusuales en el estado de ánimo o la conducta, o la aparición de ideas, conductas suicidas o pensamientos sobre autoinfligirse daño. Las conductas preocupantes deben reportarse inmediatamente al médico.
Interacción con Antibióticos Carbapenémicos
No se recomienda el uso concomitante de DCI y medicamentos carbapenémicos.
Trombocitopenia.
Niñas/Mujeres Adolescentes/Mujeres Fértiles/Mujeres Embarazadas: El ácido Valproico tiene un alto potencial teratogénico y los niños expuestos en el útero a ácido Valproico están en alto riesgo de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo.
Ácido Valproico está contraindicado en las siguientes situaciones:
Tratamiento de la epilepsia: Durante el embarazo a menos que no exista un tratamiento alternativo adecuado.
En mujeres en edad fértil a menos que tomen las medidas de prevención del embarazo mencionadas a continuación. El médico tratante debe asegurarse de que: Se evalúen las circunstancias específicas en cada caso, involucrando al paciente en la discusión para obtener su compromiso, se analicen las opciones terapéuticas asegurando su comprensión de los riesgos y las medidas necesarias para minimizarlos. Se evalúe la posibilidad de embarazo para todas las pacientes.
El paciente ha entendido y reconocido los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos en el útero a ácido Valproico. La paciente comprende la necesidad de someterse a pruebas de embarazo antes del inicio del tratamiento y durante el tratamiento, según sea necesario. Se asesore a la paciente sobre la anticoncepción y de que la paciente esté en capacidad de utilizar anticonceptivos efectivos (para detalles adicionales, consultar la subsección anticoncepción de este recuadro de advertencia) sin interrupción durante la duración del tratamiento con ácido Valproico. El paciente entiende la necesidad de un médico especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia para reevaluar regularmente el tratamiento. La paciente entiende la necesidad de consultar a su médico tan pronto como planee un embarazo para garantizar una discusión oportuna y cambiar a opciones de tratamiento alternativas antes de la concepción y antes de que se interrumpa la anticoncepción. El paciente comprende los peligros y las precauciones necesarias asociados con la utilización de ácido Valproico y la necesidad de consultar urgentemente a su médico en caso de embarazo. El paciente ha recibido la guía.
Estas condiciones también conciernen a las mujeres que no son sexualmente activas a menos que el médico tratante considere que existen razones convincentes que indiquen que no existe riesgo de embarazo.
Niñas: El médico tratante debe asegurarse de que los padres/cuidadores de las niñas comprendan la necesidad de contactar al especialista una vez que la niña que utiliza ácido Valproico experimente la menarquia. El médico tratante debe asegurarse de que los padres/cuidadores de las niñas que han experimentado la menarquia reciban una amplia información sobre los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos en el útero a ácido Valproico.
En las pacientes que experimentaron la menarquia, el especialista prescriptor debe reevaluar anualmente la necesidad de ácido Valproico y considerar opciones de

tratamiento alternativas. Si ácido Valproico es el único tratamiento adecuado, se debe analizar la necesidad de utilizar anticonceptivos efectivos y todas las demás medidas descritas. El especialista debe hacer todos los esfuerzos posibles para cambiar a las niñas a un tratamiento alternativo antes de que alcancen el potencial de fertilidad. Se debe descartar el embarazo antes de iniciar el tratamiento con ácido Valproico.
Anticoncepción: Las mujeres en edad fértil que se les prescribió ácido Valproico deben utilizar un método anticonceptivo efectivo, sin interrupción, durante todo el tratamiento con ácido Valproico. A estas pacientes se les debe proporcionar amplia información sobre la prevención del embarazo y se les debe remitir a asesoría sobre planificación si no están utilizando anticoncepción efectiva. Se debe utilizar al menos un método anticonceptivo efectivo (preferiblemente una forma independiente del usuario como un dispositivo intrauterino o un implante) o dos formas complementarias de anticoncepción, incluido un método de barrera. Deberán evaluarse las circunstancias específicas en cada caso y cuando se seleccione el método anticonceptivo se debe involucrar a la paciente en la discusión para lograr su compromiso y cumplimiento de las medidas seleccionadas. Incluso si la paciente tiene amenorrea deberá seguir todas las recomendaciones sobre anticoncepción efectiva.
Revisiones anuales del tratamiento preferiblemente por un especialista: El médico tratante debe revisar al menos anualmente si ácido Valproico es el tratamiento más adecuado para el paciente.
El médico tratante debe asegurarse de que el paciente ha comprendido y conoce los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos en el útero a ácido Valproico.
Planeación de embarazo: Para la indicación de epilepsia, si una mujer está planeando quedar embarazada, un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia debe volver a evaluar la necesidad de ácido Valproico y considerar opciones de tratamiento alternativas. Se debe hacer todo lo posible para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción y antes de interrumpir la anticoncepción. Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir una asesoría adicional sobre los riesgos para el feto por la utilización de ácido Valproico para apoyar su decisión informada con respecto a la planificación familiar.
En caso de embarazo: En caso de embarazo, la paciente debe comunicarse inmediatamente con un especialista/médico para reevaluación del tratamiento y consideración de opciones alternativas.
Realice una evaluación de coagulación que incluya el recuento de plaquetas, el fibrinógeno y el tiempo de coagulación (tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT)) en la madre antes del parto.
El farmacéutico debe asegurarse de que: Se recomiende a las pacientes no suspender la utilización de ácido Valproico y que se comuniquen inmediatamente con un especialista en caso de que planeen un embarazo o sospechen estar embarazadas.
Materiales educativos: Para ayudar a los profesionales de la salud y a los pacientes a evitar la exposición durante el embarazo al ácido Valproico, el titular de la autorización de comercialización ha proporcionado materiales educativos como una guía para el médico que refuerza las advertencias y proporciona orientación sobre la utilización de ácido Valproico en mujeres en edad fértil y los detalles del programa de prevención del embarazo. Debe proporcionarse a todas las mujeres en edad fértil que utilicen ácido Valproico una guía para pacientes.
Hiperamonemia: Se ha reportado hiperamonemia asociada con la terapia con ácido Valproico y puede estar presente a pesar de que los exámenes de la función hepática sean normales. En pacientes que desarrollan letargia no explicada y vómito o cambios en el estado mental, se debe considerar la encefalopatía hiperamonémica y la medición del nivel de amoníaco. La hiperamonemia debe también considerarse en pacientes que presenten hipotermia. Si el amoníaco aumenta, la terapia con ácido Valproico debe interrumpirse. Deben realizarse las intervenciones apropiadas para el

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

de coagulación (por ejemplo, fibrinógeno bajo), se recomiendan recuentos de plaquetas y pruebas de coagulación antes del inicio de la terapia y a intervalos periódicos. Se recomienda controlar a los pacientes que estén recibiendo ácido Valproico con relación al recuento de plaquetas y parámetros de coagulación antes de cirugías planeadas. La evidencia de hemorragia, hematomas u otros trastornos de la hemostasia/coagulación es una indicación para la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento. Como divalproex sódico/valproato sódico puede interactuar con medicamentos que provocan la inducción de enzimas administrados concurrentemente, se recomienda realizar determinaciones de las concentraciones plasmáticas de forma periódica de valproato y los medicamentos concomitantes durante el inicio de la terapia.

Ácido Valproico se elimina parcialmente en la orina como cetometabolito que puede llevar a falsa interpretación de la prueba de cetona en orina. Existen informes de alteración de las pruebas de la función tiroidea asociada con valproato. Se desconoce la significancia clínica de esto.

Recomendaciones: La presencia de hemorragia, hematomas u otros trastornos de la hemostasia/coagulación es una indicación para la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento. Como divalproex sódico/valproato sódico puede interactuar con medicamentos que provocan la inducción de enzimas administrados concurrentemente, se recomienda realizar determinaciones de las concentraciones plasmáticas de forma periódica de valproato y los medicamentos concomitantes durante el inicio de la terapia.

Existen estudios *in vitro* que sugieren que el valproato estimula la replicación de los virus del VIH y CMV bajo algunas condiciones experimentales. La consecuencia clínica, si la hay, se desconoce. Adicionalmente, la relevancia de estos hallazgos *in vitro* es incierta para los pacientes que están recibiendo terapia antirretroviral máximamente supresora. No obstante, estos datos deben tenerse en cuenta cuando se interpretan los resultados de control regular de la carga viral en pacientes infectados con el VIH que están recibiendo valproato o cuando se realiza el seguimiento clínico de pacientes infectados con el CMV.

Se debe advertir a los pacientes con deficiencia subyacente de carnitina palmitoiltransferasa (CPT) tipo II del aumento del riesgo de rabdomiólisis cuando se toma valproato. La frecuencia de los eventos adversos (específicamente la elevación de las enzimas hepáticas y la trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. El beneficio terapéutico con dosis mayores debe por tanto evaluarse con respecto a la posibilidad de aumento de la incidencia de efectos adversos.

Parece prudente no utilizar valproato sódico en pacientes con traumatismo craneal agudo para profilaxis de las crisis epilépticas postraumáticas hasta que esté disponible información adicional.

Reacciones Multiorgánicas de Hipersensibilidad*:* La Reacción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS), también conocida como reacciones de hipersensibilidad multiorgánica, se ha reportado raramente en asociación temporal estrecha después del inicio de la terapia con valproato en adultos y pacientes pediátricos (mediana del tiempo hasta la detección: 21 días; rango: 1 a 40). Aunque existe un número limitado de reportes, muchos de estos casos resultaron en hospitalización y se ha reportado al menos una muerte.

Los signos y síntomas de este trastorno fueron diversos; sin embargo, los pacientes típicamente, aunque no exclusivamente, presentaron fiebre y erupción asociada con el compromiso de otro sistema orgánico. Otras manifestaciones asociadas pueden incluir linfadenopatía, hepatitis, anomalías en las pruebas de la función hepática, anomalías hematológicas (por ejemplo, eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia), prurito, nefritis, oliguria, síndrome hepatorrenal, artralgia y astenia.

Debido a que la expresión del trastorno es variable, pueden presentarse síntomas y signos en otros sistemas orgánicos no mencionados aquí. Si se sospecha esta reacción, se debe interrumpir valproato e iniciarse un tratamiento alternativo. Aunque

la existencia de sensibilidad cruzada con otros medicamentos que producen este síndrome no es clara, la experiencia entre medicamentos asociados con hipersensibilidad multiorgánica podría indicar esta posibilidad.
Información para las Pacientes: Como ácido Valproico se ha asociado con algunos tipos de defectos congénitos y riesgos para el desarrollo, se debe advertir a las mujeres en edad fértil sobre los riesgos asociados con la utilización de ácido Valproico durante el embarazo.
Uso Pediátrico: La experiencia con valproato oral indica que los niños menores de dos años de edad están considerablemente en mayor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente los que presentan las condiciones antes mencionadas. Cuando ácido Valproico inyectable se utiliza en este grupo de pacientes, debe tenerse extrema precaución y debe emplearse como monoterapia. Los beneficios de la terapia deben evaluarse con respecto a los riesgos. Por encima de los dos años de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores. En niños más jóvenes, especialmente los que están recibiendo medicamentos inductores de enzimas, requerirán dosis de mantenimiento mayores para obtener las concentraciones buscadas de ácido Valproico totales y no unidas. La variabilidad en la fracción libre limita la utilidad clínica del control de las concentraciones totales de ácido Valproico sérico. La interpretación de las concentraciones de ácido Valproico en niños debe incluir la consideración de los factores que afectan el metabolismo hepático y la unión a proteínas. En pacientes mayores de dos años de edad para los que se sospecha clínicamente tienen enfermedad mitocondrial hereditaria, ácido Valproico debe únicamente utilizarse después de que otros anticonvulsivos hayan fracasado. Este grupo de más edad de pacientes debe controlarse estrictamente durante el tratamiento de ácido Valproico con relación al desarrollo de lesión hepática aguda con evaluaciones clínicas regulares y control con exámenes de la función hepática. La toxicología básica y las manifestaciones patológicas del valproato sódico en ratas neonatas (4 días de edad) y jóvenes (14 días de edad) son similares a las observadas en ratas adultas jóvenes. Sin embargo, no se han reportado hallazgos adicionales, incluidas alteraciones renales en ratas jóvenes y alteraciones renales y displasia retiniana en ratas neonatales. Estos hallazgos ocurrieron en 240 mg/kg/día, una dosis aproximadamente equivalente a la dosis diaria máxima recomendada para los humanos en mg/m2 y no se observaron a 90 mg/kg, o 40% de la dosis diaria máxima para los humanos en mg/m2.
Uso Geriátrico: Ningún paciente mayor de 65 años de edad fue incluido en los ensayos clínicos prospectivos, doble ciegos de manía asociados con enfermedad bipolar. En un estudio de revisión de casos de 583 pacientes, 72 pacientes (12%) eran mayores de 65 años de edad. Un porcentaje mayor de pacientes mayores de 65 años de edad reportó lesión accidental, infección, dolor, somnolencia y temblor. La interrupción del valproato estuvo ocasionalmente asociada con los últimos dos eventos. No es claro si estos eventos indican riesgo adicional o si resultan de enfermedades médicas preexistentes y del uso de medicamentos concomitantes entre estos pacientes.Somnolencia en el adulto mayor: un estudio de pacientes adultos mayores con demencia reveló somnolencia relacionada con el medicamento e interrupción debido a somnolencia. La dosis inicial debe reducirse en estos pacientes y las reducciones o interrupción de la dosis debe considerarse en pacientes con excesiva somnolencia. En pacientes adultos mayores, la dosis debe aumentarse más lentamente y con control regular del consumo de líquidos y alimentos, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. La reducción o interrupción de la dosis de valproato debe considerarse en pacientes con disminución en el consumo de alimentos y líquidos y en pacientes con excesiva somnolencia.
Agravamiento de las Convulsiones: Como ocurre con otros medicamentos antiepilépticos, algunos pacientes pueden experimentar, en lugar de una mejora, un

empeoramiento reversible de la frecuencia y gravedad de las convulsiones (incluido el estado epiléptico), o el inicio de nuevos tipos de convulsiones con valproato. En caso de agravamiento de las convulsiones, se debe aconsejar a los pacientes consultar a su médico inmediatamente.
Información relacionada con los excipientes:Valproico 50 mg/mL jarabe: Este medicamento contiene 3 g de sacarosa por cada 5 mL de sacarosa en la dosis. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con diabetes mellitus. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sucrasaisomaltasa no deben tomar este medicamento. Puede ser dañino para los dientes. Este medicamento contiene propilhidroxibenzoato E216 y metilhidroxibenzoato E218. Estos pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente tardías). Este medicamento contiene solución de Sorbitol E420. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructuosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene amaranto E123. Éste puede causar reacciones alérgicas.
Fertilidad, Embarazo y Lactancia: Ácido Valproico está contraindicado como tratamiento para la manía y la profilaxis de la migraña durante el embarazo. Divalproex sódico/valproato sódico/ácido Valproico está contraindicado como tratamiento para la epilepsia durante el embarazo a menos que no exista una alternativa adecuada para tratar la epilepsia. Divalproex sódico/valproato sódico/ácido Valproico está contraindicado en mujeres en edad fértil a menos que cumplan las medidas para la prevención del embarazo mencionadas.*Riesgo de la exposición a ácido Valproico durante el embarazo*La monoterapia con valproato y la politerapia con ácido valproico se han asociado con desenlaces anormales del embarazo. Los datos disponibles sugieren que la politerapia antiepiléptica que incluya ácido valproico se asocia con mayor riesgo de malformaciones congénitas que la monoterapia con ácido Valproico.
Malformaciones congénitas*:* Los datos obtenidos de un metanálisis (que incluyó registros y estudios de cohorte) han demostrado que 10,73% de los niños de mujeres epilépticas expuestas a monoterapia con ácido Valproico durante el embarazo sufren de malformaciones congénitas (IC de 95%: 8,16 -13,29). Existe más riesgo de malformaciones mayores que en la población general, en la que el riesgo es aproximadamente 2-3%. El riesgo es dependiente de la dosis, pero no puede establecerse un umbral de dosis por debajo del cual no exista ningún riesgo. Los datos disponibles muestran un aumento en la incidencia de malformaciones menores y mayores. Los tipos más frecuentes de malformaciones incluyen defectos del tubo neural, dismorfismo facial, labio leporino y paladar hendido, craneoestenosis, defectos cardiacos, renales y urogenitales, defectos en las extremidades (incluida aplasia bilateral del radio) y múltiples anomalías que comprometen varios sistemas corporales.
Trastornos del Desarrollo: Los datos han demostrado que la exposición a ácido Valproico en el útero puede tener efectos adversos sobre el desarrollo mental y físico de los niños expuestos. El riesgo parece dependiente de la dosis, pero un umbral de dosis debajo del cual no exista riesgo, no puede establecerse con base en los datos disponibles. El periodo gestacional exacto del riesgo para estos efectos es incierto y la posibilidad de un riesgo a través de todo el embarazo no puede descartarse. Los estudios en niños preescolares expuesto en el útero a ácido Valproico muestran que hasta 30-40% experimentan retraso en su desarrollo inicial como por ejemplo, retraso para hablar y caminar, bajas capacidades intelectuales, pobres habilidades con el lenguaje (hablar y comprender) y problemas de memoria, posiblemente indicando trastornos del neurodesarrollo.
El cociente intelectual (IQ) medido en niños en edad escolar (edad 6 años) con antecedentes de exposición en el útero al valproato fue en promedio 7-10 puntos menor que en los niños expuestos a otros antiepilépticos. Aunque el papel de los factores de confusión no puede excluirse, existe evidencia en niños expuestos a ácido Valproico, de que el riesgo de deterioro intelectual pueda ser independiente del IQ de

la madre. Los datos sobre resultados a largo plazo son limitados. Los datos disponibles muestran que los niños expuestos al valproato en el útero tienen mayor riesgo de trastornos del espectro autista (aproximadamente 3 veces) y el autismo infantil (aproximadamente 5 veces) en comparación con la población general del estudio. Los datos limitados sugieren que los niños expuestos al valproato en el útero pueden presentar mayor probabilidad de desarrollar síntomas de trastorno de hiperactividad con déficit de atención (THDA).
Niñas, mujeres adolescentes y mujeres en edad fértil: Si una mujer planea quedar embarazada. Para la indicación para epilepsia: durante el embarazo, las crisis epilépticas tonicoclónicas de la madre y el estado epiléptico con hipoxia puede presentar un riesgo específico de muerte para la madre y el nonato.Para la indicación epilepsia: en mujeres que planean quedar embarazadas o que están embarazadas, la terapia con valproato debe reevaluarse. Para la indicación epilepsia: si una mujer planea quedar embarazada o queda embarazada, deberá interrumpirse la terapia con valproato. Para la indicación epilepsia: En mujeres que planean quedar embarazadas deben realizarse todos los esfuerzos, si es posible, para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción. Si una mujer planea un embarazo*:* Para la indicación de epilepsia, si una mujer planea quedar embarazada, un especialista (preferiblemente) con experiencia en el tratamiento de la epilepsia, debe reevaluar el tratamiento con ácido Valproico y considerar opciones de tratamiento alternativas. Se debe hacer todo lo posible para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción y antes de interrumpir la anticoncepción. Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir asesoría adicional sobre los riesgos de ácido Valproico para el nonato de modo que apoye la toma de su decisión informada con respecto a la planificación familiar. Mujeres embarazadas*:* Ácido Valproico como tratamiento para la epilepsia está contraindicado durante el embarazo a menos que no exista un tratamiento alternativo adecuado, según lo evaluado y decidido por el médico tratante. Si una mujer que utiliza ácido Valproico queda embarazada, debe remitirse inmediatamente a un especialista (preferiblemente) para considerar opciones de tratamiento alternativas. Durante el embarazo, las crisis epilépticas tonicoclónicas maternas y el estado epiléptico con hipoxia pueden conllevar un riesgo particular de muerte para la madre y el nonato. Si, a pesar de los riesgos conocidos de ácido Valproico durante el embarazo y después de consideración cuidadosa del tratamiento alternativo preferiblemente por el especialista, en circunstancias excepcionales una mujer embarazada debe recibir ácido Valproico para la epilepsia, se recomienda: Utilizar la dosis efectiva más baja y dividir la dosis diaria de ácido Valproico en varias dosis pequeñas que se deben tomar durante el día. La utilización de una formulación de liberación prolongada puede ser preferible a otras formulaciones de tratamiento para evitar concentraciones plasmáticas máximas altas. Todas las pacientes con un embarazo expuesto al ácido
Valproico y sus parejas deben considerar el control prenatal especializado para detectar la posible aparición de defectos del tubo neural u otras malformaciones.
La evidencia disponible no sugiere que la administración de suplementos de folato antes del embarazo pueda prevenir el riesgo de defectos del tubo neural que pueden ocurrir en todos los embarazos. Realice una evaluación de coagulación que incluya el recuento de plaquetas, el fibrinógeno y el tiempo de coagulación (tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT)) en la madre antes del parto.
Riesgo para el neonato: Se han reportado casos de síndrome hemorrágico muy raramente en neonatos cuyas madres han tomado ácido Valproico durante el embarazo. Este síndrome hemorrágico está relacionado con trombocitopenia, hipofibrinogenemia y/o con una disminución en otros factores de coagulación. La afibrinogenemia también se ha reportado y puede ser fatal. Sin embargo, este síndrome debe distinguirse de la disminución de los factores de vitamina K inducidos por fenobarbital e inductores enzimáticos. Por tanto, el recuento de plaquetas, el nivel plasmático de fibrinógeno, las pruebas de coagulación y los factores de coagulación

RESOLUCIÓN No. 2020016323 DE 21 de Mayo de 2020
Por la cual se concede LA RENOVACIÓN de un Registro Sanitario

El Director(a) Técnico 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.

deben investigarse en los neonatos. Se han reportado casos de hipoglicemia en neonatos cuyas madres han tomado ácido Valproico durante el tercer trimestre de su embarazo. Se han reportado casos de hipotiroidismo en neonatos cuyas madres han tomado ácido Valproico durante el embarazo. El síndrome de abstinencia (como por ejemplo, agitación, irritabilidad, hiperexcitabilidad, nerviosismo, hipercinesia, trastornos de la tonicidad, temblor, convulsiones y trastornos alimenticios) puede ocurrir en neonatos cuyas madres han tomado valproato durante el último trimestre de su embarazo. Lactancia. Ácido Valproico se distribuye en la leche materna con una concentración que varía entre 1% a 10% de los niveles séricos de la madre. Se han presentado trastornos hematológicos en neonatos lactados/lactantes de madres tratadas. Se debe tomar la decisión si interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse de la terapia con divalproex sódico teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la madre.Fertilidad: Se ha reportado amenorrea, ovarios poliquísticos y aumento en los niveles de testosterona en mujeres que utilizan ácido Valproico. La administración de ácido Valproico también deteriora la fertilidad en los hombres. Los informes de casos indican que las disfunciones de fertilidad son reversibles después de la interrupción del tratamiento.

OBSERVACIONES: Medicamento Esencial. Las contraindicaciones y advertencias deben ir en las etiquetas y empaques más la fecha de vencimiento, el número de lote. El titular, envasador y fabricante autorizado en el registro sanitario, adquieren la obligación de mantener las Buenas Prácticas de Manufactura y actualizar las especificaciones de materias primas y producto terminado, de acuerdo a la última versión de las farmacopeas oficiales en Colombia, durante la vigencia del registro sanitario. Lo anterior será objeto de vigilancia por parte de este instituto.

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 UTIL: Tres (3) Años a partir de la fecha de fabricación.

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

EXPEDIENTE No.: 40284

RADICACIÓN: 2017008873 **FECHA:** 26/01/2017

ARTICULO SEGUNDO: **APROBAR** como único diseño los Artes del material de envase y empaque allegados mediante radicado No. 20191200263 del 11/10/2019, en los cuales debe incluir el número del Registro Sanitario otorgado en la presente Resolución.

ARTÍCULO TERCERO: Se ratifica que el inserto para usuario e información para prescriptor versión CCDS000637/13 seguirán siendo los aprobados en la Resolución No.20119016320 de 03/05/2019.

ARTÍCULO CUARTO: El tiempo de vida útil asignado para el medicamento amparado en la presente Resolución, se soportó con estudios de estabilidad acelerada, bajo condiciones de humedad y Temperatura de (40ºC ± 2ºC, 75% ± 5%HR), con la siguiente frecuencia de tiempos:0, 3 y 6 meses y de estabilidad Natural zona IV, bajo condiciones de humedad y Temperatura de (30ºC ± 2ºC, 65% ± 5%HR), con la siguiente frecuencia de tiempos:0,3, 6, 9, 12, 18, 24 y 36 meses.

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

RESOLUCIÓN No. 2020016323 DE 21 de Mayo de 2020
Por la cual se concede LA RENOVACIÓN de un Registro Sanitario

El Director(a) Técnico 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.

ARTÍCULO QUINTO: Se notificará por medios electrónicos la presente resolución al representante legal y/o apoderado del titular, de conformidad con lo previsto en el artículo 4 del Decreto 491 del 28 de marzo de 2020, y en concordancia con lo establecido en el parágrafo tercero del Artículo primero de la Resolución No. 2020012926 del 3 de Abril de 2020. La notificación quedará surtida a partir de la fecha y hora en que el administrado reciba al acto administrativo, y tendrá efectos a partir del día hábil siguiente en que se levante la medida de suspensión de términos.

ARTICULO SEXTO. Contra la presente Resolución procede únicamente el Recurso de Reposición, que deberá interponerse ante el Director (a) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, dentro de los DIEZ (10) días siguientes a su notificación, en los términos señalados en el Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo (Ley 1437 de 2011).

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

COMUNIQUESE, NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá D.C. a los 21 de Mayo de 2020

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.

JUDITH DEL CARMEN MESTRE ARELLANO
DIRECTOR (A) TECNICO DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

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

Firma válida

Firmado digitalmente por JUDITH DEL CARMEN MESTRE ARELLANO
Fecha: 2020/06/01 15:25:40 COT
Razón: Invima
Locación: BOGOTA D.C., Colombia

invima	ASEGURAMIENTO SANITARIO	REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES
	FORMULARIO	RENOVACION
	Código: ASS-RSA-FM004	26/01/2017 11:43 Exp.: 40284 Fol: 541
		Tipo entrega: CD
		Radicación: 2017008873 Primera Radicacion
		Cons.: 1684371 2017008873
		Destino: DIRECCION MEDICAME Llave: 923534
		Grupo: MEDICAMENTOS
		FERNANDO HIGUERA RODRIGUEZ
		marcandinas@yahoo.com
		calle 108 # 51-45 BOGOTA-D.C.

Tipo de trámite a realizar

Tipo de trámite: Renovación con estudio previo

Indique si solicita visita en planta: Sin visita

Datos del responsable del trámite

Realizará el trámite: Apoderado Folio poder 43016

Nombre: FERNANDO HIGUERA

Tipo de documento de identidad: CEDULA DE CIUDADANIA No. 19.199.767

Datos para la notificación

☑ El solicitante autoriza expresamente al INVIMA, para tomar los datos personales aportados en este formulario -incluido el correo electrónico- como direcciones de envío de comunicaciones de requerimientos o notificación de actos administrativos; en concordancia con lo previsto por los artículos 53 y ss del C.P.A.C.A.

☐ Desea que el acto administrativo le llegue a su correo electrónico

Nombre: FERNANDO HIGUERA

Dirección: CALLE 108 NO. 51-45

Ciudad: BOGOTA D.C Teléfono: 7422525 Ext: 1232

Correo electrónico: marcandinas@yahoo.com

Datos de la transacción bancaria

☐ ¿El responsable de la transacción es el mismo titular? En caso de ser el mismo, no diligencie la información del responsable de la transacción.

Nombre del Responsable de la Transacción:

NIT Teléfono: Ext:

Dirección:

Ciudad: Folio :

Comprobante No. 36387969 Código tarifa: 1001 Valor: 8.224.315

☐ Se autoriza el uso de la taza de un tercero al titular

Datos del producto

Nombre: DEPAKENE ® JARABE

Marca DEPAKENE ®

Expediente: 40284 No. RS: INVIMA 2012M-004240-R3 Vigencia 2017/05/02

Modalidad: Importar y vender Tipo de producto Síntesis

Datos del titular

Razón social: ABBOTT LABORATORIOS DE COLOMBIA S.A.S

Dirección: CALLE 100 No. 9 A - 45, piso 14

Ciudad: BOGOTA D.C País: COLOMBIA

NIT 8600021348

Observaciones: