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

RESOLUCIÓN No. 2016031943 DE 22 de Agosto de 2016
Por la cual se concede LA RENOVACIÓN de un Registro Sanitario

La Directora de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, mediante Resolución No. 2014037846 del 14 de noviembre de 2014, 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. 2010037761 DE 19 de Noviembre de 2010, el INVIMA concedió registro sanitario INVIMA 2010M-0011592 para el producto FERBIN C.L. 250 mg. CÁPSULA en la modalidad FABRICAR Y VENDER a favor de NOVAMED S.A., con domicilio en BARRANQUILLA – ATLÁNTICO.

Que mediante escrito No. 2015087072 de fecha 08/07/2015, la señora Diana Marcela Prada Cadavid, actuando en calidad de apoderada de Novamed S.A. con domicilio en BARRANQUILLA - ATLANTICO, solicita Renovación del Registro Sanitario del producto FERBIN C.L. 250 mg. CÁPSULA, en la modalidad FABRICAR Y VENDER a favor de NOVAMED S.A. con domicilio en BARRANQUILLA - ATLANTICO.

Que mediante Auto No. 2016000123 de fecha 12/01/2016, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos le requirió:

1- Allegar nuevo resumen de la información farmacológica.
2- Allegar corrección de los artes del material de empaque (caja plegadiza) e inserto.
3- Allegar autorización del uso de la marca FERBIN a Novamed S.A para el uso de la misma.
4- Aclarar nombre del producto.

Que mediante escrito radicado No. 2016016306 de fecha 11/02/2016, la señora Diana Marcela Prada Cadavid, actuando en calidad de apoderada de Novamed S.A. con domicilio en BARRANQUILLA – ATLÁNTICO, allegó respuesta al Auto de requerimiento.

Que mediante radicado No 2016106956 de fecha 5 de agosto de 2016, la señora Diana Marcela Prada Cadavid, actuando en calidad de apoderada de Novamed S.A., allegó como anexo al expediente solicitud de corrección en la base de datos de la Superintendencia de Industria y Comercio para que se cambie el titular de la marca FERBIN, teniendo en cuenta que en mayo de 2008 se realizó la transferencia de la misma de C.I Farmacapsulas S.A a Novamed S.A.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a los documentos técnicos / legales allegados por la interesada con radicado No. 2016001880 de fecha 08/07/2015, respuesta a Auto radicado No. 2016016306 de fecha 11/02/2016 y alcance No 2016106956 de fecha 5 de agosto de 2016, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que revisada la documentación allegada y base de datos del INVIMA, las Buenas Prácticas de Manufactura del fabricante C.I. FARMACAPSULAS S.A. con domicilio en la vía 40 No. 85-48 planta 2 BARRANQUILLA –ATLANTICO fueron emitidas por el INVIMA mediante Resolución No. 2014010813 del 22/04/2014, con una vigencia hasta el 14/05/2017.

Que los artes del material de envase y empaque de las presentaciones comerciales, uso institucional prohibida si venta, uso institucional y muestra medicas presentados mediante radicado inicial No. 2016001880 de fecha 08/07/2015 y respuesta al Auto radicado No. 2016016306 de fecha 11/02/2016, cumplen con lo establecido en los Artículos 72 y 76 del Decreto 677 de 1995; adicionalmente cumpliendo con lo mencionado en el Articulo 14 del Decreto 843 de 2016, se debe eliminar la franja verde con la leyenda medicamento esencial, por lo que deberá allegar los artes del material de empaque y envase como anexo al expediente, con el fin de que no existan inconvenientes en las visitas de IVC.

Que se evidencia por parte de este Despacho que el inserto versión 01 ; enero de 2016, allegado mediante respuesta a Auto radicado No. 2016016306 de fecha 11/02/2016, se acoge a las contraindicaciones, precauciones y advertencias, de acuerdo con lo establecido por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, mediante Actas No. 47 del año 2013 numeral 3.4.3; No. 12 del año 2014 numeral 3.6.1; No. 02 del año 2015 numeral 3.4.12.

Que los estudios de estabilidad naturales para 3 lotes pilotos, a 9 meses, en condiciones de zona climática IV (30 °C +/- 2°C; 65% H.R. +/- 5 % H.R.), y 6 meses en condiciones de (Temp. 40+/-2°C y HR 75 +/-5 %) para el material de envase FOIL ALUMINIO /PVC/ PVDC/ TRANSPARENTE INCOLORO, de igual forma allegan estudios de estabilidad naturales para 3 lotes pilotos, a 24 meses, en condiciones de zona climática IV (30°C +/- 2°C; 65% H.R. +/- 5 % H.R.) para el material de envase FOIL ALUMINIO /PVC/ TE/ PVDC/ TRANSPARENTE (PERLALUX STARFLEX), tiempos durante el cual el producto se mantuvo dentro de especificaciones. Por lo anterior el tiempo de vida útil es de 24 meses para los dos materiales de envase que se

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

RESOLUCIÓN No. 2016031943 DE 22 de Agosto de 2016
Por la cual se concede LA RENOVACIÓN de un Registro Sanitario

La Directora de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, mediante Resolución No. 2014037846 del 14 de noviembre de 2014, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

3.4.3; No. 12 del año 2014 numeral 3.6.1; No. 02 del año 2015 numeral 3.4.12, y la documentación allegada por el interesado previo estudio técnico y legal, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos,

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO.- Renovar REGISTRO SANITARIO por el término de CINCO (5) años al

PRODUCTO: FERBIN ® C.L. 250 mg. CAPSULA

REGISTRO SANITARIO No.:INVIMA 2016M-0011592-R1

TIPO DE REGISTRO: FABRICAR Y VENDER

TITULAR(ES): NOVAMED S.A. con domicilio en BARRANQUILLA - ATLANTICO

FABRICANTE(S): C.I. FARMACAPSULAS S.A. con domicilio en la vía 40 No. 85-48 planta 2 BARRANQUILLA –ATLÁNTICO.

CONDICION DE VENTA: CON FORMULA FACULTATIVA

FORMA FARMACEUTICA: CAPSULA DURA CON CONTENIDO LIQUIDO

VIAS DE ADMINISTRACION: ORAL

PRINCIPIOS ACTIVOS: CADA CAPSULA DURA CON CONTENIDO LIQUIDO CONTIENE ACIDO VALPROICO 250 mg.

PRESENT. COMERCIAL: ACIDO VALPROICO CAJA PLEGADIZA CON 1, 2, 3, 5, 10 y 30 BLISTER FOIL ALUMINIO /PVC/ TE/ PVDC/ TRANSPARENTE (PERLALUX STARFLEX) POR 10 CAPSULAS DURAS CON CONTENIDO LIQUIDO C/U., **MUESTRA MEDICA**: ACIDO VALPROICO CAJA PLEGADIZA CON 1 BLISTER FOIL ALUMINIO /PVC/TE/PVDC/TRANSPARENTE (PERLALUX STARFLEX) POR 1 CAPSULA DURAS CON CONTENIDO LIQUIDO, **MUESTRA MEDICA** : ACIDO VALPROICO CAJA PLEGADIZA CON 1 BLISTER FOIL ALUMINIO /PVC/TE/PVDC/TRANSPARENTE (PERLALUX STARFLEX) POR 2 CAPSULAS DURAS CON CONTENIDO LIQUIDO, **USO INSTITUCIONAL PROHIBIDA SU VENTA**: ACIDO VALPROICO CAJA PLEGADIZA CON 10, 30, 40, 50, 60, 90 y 100 BLISTER FOIL ALUMINIO /PVC/TE/PVDC/TRANSPARENTE (PERLALUX STARFLEX) POR 10 CAPSULAS DURAS CON CONTENIDO LIQUIDO C/U., **USO INSTITUCIONAL** : ACIDO VALPROICO CAJA PLEGADIZA CON 10, 30, 40, 50, 60, 90 y 100 BLISTER FOIL ALUMINIO /PVC/TE/PVDC/TRANSPARENTE (PERLALUX STARFLEX) POR 10 CAPSULAS DURAS CON CONTENIDO LIQUIDO C/U., **PRESENTACIONES COMERCIALES**: ACIDO VALPROICO CAJA PLEGADIZA CON 1, 2, 3, 5, 10 y 30 BLISTER FOIL ALUMINIO /PVC/PVDC/TRANSPARENTE INCOLORO POR 10 CAPSULAS DURAS CON CONTENIDO LIQUIDO C/U, **MUESTRA MEDICA** :ACIDO VALPROICO CAJA PLEGADIZA CON 1 BLISTER FOIL ALUMINIO /PVC/PVDC/TRANSPARENTE INCOLORO POR 1 CAPSULA DURA CON CONTENIDO LIQUIDO, **MUESTRA MEDICA** : ACIDO VALPROICO CAJA PLEGADIZA CON 1 BLISTER FOIL ALUMINIO /PVC/PVDC/TRANSPARENTE INCOLORO POR 2 CAPSULAS DURAS CON CONTENIDO LIQUIDO, USO **INSTITUCIONAL PROHIBIDA SU VENTA** : ACIDO VALPROICO CAJA PLEGADIZA CON 10, 30, 40, 50, 60, 90 y 100 BLISTER FOIL ALUMINIO /PVC/PVDC/TRANSPARENTE INCOLORO POR 10 CAPSULAS DURAS CON CONTENIDO LIQUIDO C/U, **USO INSTITUCIONAL**: ACIDO VALPROICO CAJA PLEGADIZA CON 10, 30, 40, 50, 60, 90 y 100 BLISTER FOIL ALUMINIO /PVC/PVDC/TRANSPARENTE POR 10 CAPSULAS DURAS CON CONTENIDO LIQUIDO INCOLORO C/U, **PRESENTACIONES COMERCIALES** : FERBIN ® CL. CAJA PLEGADIZA CON 1, 2, 3, 5, 10 y 30 BLISTER FOIL ALUMINIO /PVC/PVDC/TRANSPARENTE INCOLORO POR 10 CAPSULAS DURAS CON CONTENIDO LIQUIDO C/U., **MUESTRA MEDICA** :FERBIN ® CL. CAJA PLEGADIZA CON 1 BLISTER FOIL ALUMINIO /PVC/PVDC/TRANSPARENTE INCOLORO POR 1 CAPSULA DURA CON CONTENIDO LIQUIDO, **MUESTRA MEDICA** : FERBIN ® CL. CAJA PLEGADIZA CON 1 BLISTER FOIL ALUMINIO /PVC/PVDC/TRANSPARENTE INCOLORO POR 2 CAPSULAS DURAS CON CONTENIDO LIQUIDO, **USO INSTITUCIONAL PROHIBIDA SU VENTA** : FERBIN ® CL. CAJA PLEGADIZA CON 10, 30, 40, 50, 60, 90 y 100 BLISTER FOIL ALUMINIO /PVC/PVDC/TRANSPARENTE INCOLORO POR 10 CAPSULAS DURAS CON CONTENIDO LIQUIDO C/U, **USO INSTITUCIONAL** : FERBIN ® CL. CAJA PLEGADIZA CON 10, 30, 40, 50, 60, 90 Y 100 BLISTER FOIL ALUMINIO /PVC/PVDC/TRANSPARENTE INCOLORO POR 10

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

RESOLUCIÓN No. 2016031943 DE 22 de Agosto de 2016
Por la cual se concede LA RENOVACIÓN de un Registro Sanitario

La Directora de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, mediante Resolución No. 2014037846 del 14 de noviembre de 2014, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

COADYUVANTE Y ÚNICA EN EL TRATAMIENTO DE LAS CRISIS DE AUSENCIA SIMPLES Y COMPLEJOS Y COMPLEMENTARIAMENTE EN LOS PACIENTES CON MÚLTIPLES TIPOS DE CRISIS QUE INCLUYEN LAS CRISIS DE AUSENCIA. TRATAMIENTO DE EPISODIOS MANÍACOS ASOCIADOS CON EL TRASTORNO BIPOLAR, PROFILAXIS DE CEFALEAS DEL TIPO MIGRAÑA.

NOTA DE FARMACOVIGILANCIA: LOS REPORTES E INFORMES DE FARMACOVIGILANCIA DEBEN PRESENTARSE A LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS CON LA PERIODICIDAD ESTABLECIDA EN LA RESOLUCIÓN Nº 2004009455 DEL 28 DE MAYO DE 2004.

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 CEFALEA POR MIGRAÑA EN MUJERES EMBARAZADAS EL DIVALPROATO SÓDICO ESTÁ CONTRAINDICADO EN PACIENTES CON PORFIRIO. 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. 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 DIVALPROATO SÓDICO SE UTILIZA EN ESTE GRUPO DE PACIENTES, DEBE UTILIZARSE CON EXTREMA PRECAUCIÓN Y

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

RESOLUCIÓN No. 2016031943 DE 22 de Agosto de 2016
Por la cual se concede LA RENOVACIÓN de un Registro Sanitario

La Directora de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, mediante Resolución No. 2014037846 del 14 de noviembre de 2014, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

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. DIVALPROATO DE SODIO 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 DICHOS DESORDENES. EN PACIENTES MAYORES A DOS AÑOS DE EDAD, EN QUIENES CLÍNICAMENTE SE SOSPECHE ALGUNA ENFERMEDAD MITOCONDRIAL HEREDITARIA, EL DIVALPROATO DE SODIO SOLO DEBE SER USADO DESPUÉS QUE OTROS ANTICONVULSIVANTES HAN FALLADO. ESTE GRUPO DE PACIENTES DEBEN SER MONITORIZADOS ESTRICTAMENTE DURANTE EL TRATAMIENTO CON EL DIVALPROATO DE SODIO POR EL DESARROLLO DE LESIONES HEPÁTICAS AGUDAS MEDIANTE SEGUIMIENTO CLÍNICO Y MONITOREO PARACLÍNICO DE FUNCIÓN HEPÁTICA. PANCREATITIS: SE HAN REPORTADO CASOS DE PANCREATITIS MORTAL EN NIÑOS Y ADULTOS QUE RECIBEN VALPROATO. ALGUNOS DE LOS CASOS HAN SIDO DESCRITOS COMO HEMORRÁGICOS CON RÁPIDA PROGRESIÓN DE LOS SÍNTOMAS INICIALES HASTA LA MUERTE. ALGUNOS CASOS HAN OCURRIDO POCO DESPUÉS DE SU USO INICIAL, ASÍ COMO DESPUÉS DE VARIOS AÑOS DE USO. LA TASA BASADA EN LOS CASOS REPORTADOS SUPERA LA ESPERADA EN LA POBLACIÓN GENERAL Y HA HABIDO CASOS EN QUE LA PANCREATITIS RECURRIÓ DESPUÉS DE UN REDESAFÍO CON EL VALPROATO. EN LOS ESTUDIOS CLÍNICOS, HUBO DOS CASOS DE PANCREATITIS SIN ETIOLOGÍA ALTERNATIVA EN 2,416 PACIENTES, REPRESENTANDO 1,044 PACIENTE-AÑOS DE 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 AMONÍACO O GLUTAMINA ELEVADOS EN PLASMA;

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

RESOLUCIÓN No. 2016031943 DE 22 de Agosto de 2016
Por la cual se concede LA RENOVACIÓN de un Registro Sanitario

La Directora de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, mediante Resolución No. 2014037846 del 14 de noviembre de 2014, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

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 ASOCIADOS CON MORBILIDAD Y UN AUMENTO DEL RIESGO DE PENSAMIENTOS O COMPORTAMIENTOS SUICIDAS. SI SURGEN DURANTE EL TRATAMIENTO PENSAMIENTOS O COMPORTAMIENTOS SUICIDAS, EL PRESCRIPTOR DEBE CONSIDERAR SI LA APARICIÓN DE ESTOS SÍNTOMAS EN CUALQUIER PACIENTE DETERMINADO PUEDE ESTAR RELACIONADA CON LA ENFERMEDAD A TRATAR. LOS PACIENTES, SUS CUIDADORES Y FAMILIAS DEBEN SER INFORMADOS QUE LOS AED AUMENTAN EL RIESGO DE PENSAMIENTOS O COMPORTAMIENTOS SUICIDAS Y DEBEN SER ADVERTIDOS DE LA NECESIDAD DE ESTAR ALERTA POR LA APARICIÓN O EMPEORAMIENTO DE LOS SIGNOS Y SÍNTOMAS DE DEPRESIÓN, CAMBIOS INUSUALES EN EL ESTADO DE ÁNIMO O COMPORTAMIENTO O LA APARICIÓN DE PENSAMIENTOS O COMPORTAMIENTOS SUICIDAS, O PENSAMIENTOS ACERCA DE AUTOLESIONARSE. LOS COMPORTAMIENTOS DE PREOCUPACIÓN DEBEN SER INFORMADOS INMEDIATAMENTE A LOS PRESTADORES DE SERVICIOS DE SALUD. INTERACCIÓN CON ANTIBIÓTICOS CARBAPENEM: LOS ANTIBIÓTICOS CARBAPENEM (TALES COMO, ERTAPENEM, IMIPENEM, MEROPENEM) PUEDEN REDUCIR LAS CONCENTRACIONES DEL ÁCIDO 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 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.

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

RESOLUCIÓN No. 2016031943 DE 22 de Agosto de 2016
Por la cual se concede LA RENOVACIÓN de un Registro Sanitario

La Directora de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, mediante Resolución No. 2014037846 del 14 de noviembre de 2014, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

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 µG/mL (EN MUJERES) O = 135 µG/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 ESTÉ ASOCIADA CON LESIÓN PERMANENTE O MUERTE (EJ: MIGRAÑA). LAS MUJERES CON POTENCIAL DE QUEDAR EMBASRAZADAS 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 DE LOS RIESGOS ASOCIADOS 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

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

RESOLUCIÓN No. 2016031943 DE 22 de Agosto de 2016
Por la cual se concede LA RENOVACIÓN de un Registro Sanitario

La Directora de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, mediante Resolución No. 2014037846 del 14 de noviembre de 2014, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

INICIARSE Y DE MANERA SUBYACENTE INVESTIGAR DESORDENES DEL CICLO DE LA UREA. ELEVACIONES ASINTOMÁTICAS DEL AMONIO SON MÁS COMUNES Y CUANDO SE PRESENTAN, REQUIEREN UN MONITOREO CERCANO DE NIVELES EN PLASMA DE AMONIO. SI LA ELEVACIÓN PERSISTE, DESCONTINUAR LA TERAPIA CON VALPROATO DEBE CONSIDERARSE. HIPERAMONEMIA Y ENCEFALOPATÍA ASOCIADA AL USO CONCOMITANTE DE TOPIRAMATO: LA ADMINISTRACIÓN CONCOMITANTE DE TOPIRAMATO Y ÁCIDO 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 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 POSTMERCADEO 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 RECUENTOS 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 RECUENTOS 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 RECUENTO DE PLAQUETAS = 75 X 109 /L. APROXIMADAMENTE LA MITAD DE ESTOS PACIENTES DESCONTINUÓ EL TRATAMIENTO Y EL 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

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

RESOLUCIÓN No. 2016031943 DE 22 de Agosto de 2016
Por la cual se concede LA RENOVACIÓN de un Registro Sanitario

La Directora de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, mediante Resolución No. 2014037846 del 14 de noviembre de 2014, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

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 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

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

RESOLUCIÓN No. 2016031943 DE 22 de Agosto de 2016
Por la cual se concede LA RENOVACIÓN de un Registro Sanitario

La Directora de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, mediante Resolución No. 2014037846 del 14 de noviembre de 2014, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

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. NO SE HA ESTABLECIDO LA SEGURIDAD NI LA EFECTIVIDAD DE LAS TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA DEL DIVALPROATO SÓDICO, PARA LA PROFILAXIS DE LAS CEFALEAS TIPO MIGRAÑA EN PACIENTES MENORES DE 18 AÑOS. 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 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. NO SE HA ESTABLECIDO LA SEGURIDAD NI LA EFECTIVIDAD DE LAS TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA DEL DIVALPROATO SÓDICO, PARA EL TRATAMIENTO DE LAS CRISIS COMPLEJAS PARCIALES, LAS CRISIS DE AUSENCIA SIMPLE Y COMPLEJA NI DE LOS MÚLTIPLES TIPOS DE CRISIS, QUE INCLUYEN CRISIS DE AUSENCIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS MENORES DE DIEZ AÑOS DE EDAD. USO GERIÁTRICO: NO SE ENROLARON PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS EN LOS ESTUDIOS CLÍNICOS DOBLE CIEGO 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.

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 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 A LA ÚLTIMA VERSIÓN DE LAS FARMACOPEAS OFICIALES EN COLOMBIA DURANTE LA VIGENCIA DEL REGISTRO SANITARIO. LO ANTERIOR SERA OBJETO DE VIGILANCIA POR PARTE DE ESTE INSTITUTO

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

RESOLUCIÓN No. 2016031943 DE 22 de Agosto de 2016
Por la cual se concede LA RENOVACIÓN de un Registro Sanitario

La Directora de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, mediante Resolución No. 2014037846 del 14 de noviembre de 2014, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

VIDA UTIL:	DOS (2) AÑOS A PARTIR DE LA FECHA DE FABRICACION.
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:	ALMACENAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30 °C EN SU MATERIAL DE ENVASE Y EMPAQUE ORIGINALES.
EXPEDIENTE No.:	20016549
RADICACIÓN:	2015087072 **FECHA:** 08/07/2015

ARTÍCULO SEGUNDO: **APROBAR** como único diseño los bocetos de envase (blister), allegados mediante radicado inicial No. 2015087072 de fecha 08/07/2015 y respuesta al auto radicado No. 2016016306 de fecha 11/02/2016 el material de empaque (caja plegadiza) e inserto versión 01; enero de 2016, como único para las presentaciones comerciales, uso institucional prohibida su venta, uso institucional y muestras medicas autorizadas en el Articulo primero, De dichos artes reposa copia en el expediente, se debe incluir el número del Registro Sanitario otorgado en la presente Resolución y retirar la franja verde junto con la leyenda medicamento esencial. Anexar al expediente los artes con los cambios realizados.

ARTÍCULO 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) (65% H.R. +/- 5 %%HR).

ARTÍCULO CUARTO.- Contra la presente Resolución procede únicamente el Recurso de Reposición, que deberá interponerse ante la Directora de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional 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.

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

COMUNÍQUESE, NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C. a los 22 de Agosto de 2016
Este espacio, hasta la firma se considera en blanco



LUZ HELENA FRANCO CHAPARRO
DIRECTORA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLOGICOS
Proyectó: Legal: dbelalcazarj, Técnico: jespinosar Revisó: cordina_medicamentos

Firma válida

Digitally signed by LUZ HELENA FRANCO CHAPARRO
Date: 2016.08.22 17:37:[illegible] GMT