



COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 62

SESIÓN ORDINARIA – PRESENCIAL

14 DE DICIEMBRE DE 2011

ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS
 - 3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 8:00 horas se da inicio a la sesión extraordinaria presencial de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, en la Sala de Juntas de la Subdirección de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA, previa verificación del quórum:

Dr. Jorge Olarte Caro
Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dra. Olga Clemencia Buriticá Arboleda
Dra. Olga Lucía Melo Trujillo

Secretaria Ejecutiva:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





Dra. Nelly Herrera Parra

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

No aplica

3. TEMAS A TRATAR

3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS

3.2.1. OXIRIA (HIDROXIÚREA) 500 mg CÁPSULAS

Expediente : 20031290
Radicado : 11092160
Fecha : 2011/09/23
Interesado : Biotoscana Farma S.A.
Fabricante : Cipla Ltd. Verna Salcete.

Composición: Cada cápsula contiene hidroxíúrea 500 mg.

Forma farmacéutica: Cápsula dura.

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de la leucemia mielocítica crónica resistente, melanoma y carcinoma del ovario recurrente, metastásico o inoperable. Terapia concomitante a la radiación en el control local de carcinoma primario de células escamosas de cabeza y cuello excluyendo labio.

Contraindicaciones: Depresión de la médula ósea, embarazo. Adminístrese con precaución en pacientes con daño en la función renal, anemia preexistente y en ancianos. Debe ser considerado el riesgo beneficio cuando se presenten los siguientes problemas médicos: varicela, herpes, zóster, neutropenia e infección.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios Farmacocinéticos para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos presentados como evidencia del proceso de absorción para el producto de la referencia.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



3.2.2. TOPIROL

Expediente : 20031618
Radicado : 11091663 / 2011027354 / 2011112861
Fecha : 2011/09/22
Interesado : Sun Pharmaceutical Ind Ltd

Composición: Cada tableta contiene 50 mg de topiramato.

Forma farmacéutica: Tableta.

Indicaciones: Coadyuvante en pacientes con crisis epiléptica parciales con o sin crisis secundarias generalizadas. Monoterapia y migraña.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes, embarazo lactancia, daño renal. En niños menores de 12 años debe ser retirado gradualmente para minimizar el potencial incremento de la frecuencia de los ataques. Algunos pacientes con predisposición a la nefrolitiasis pueden incrementar el riesgo de formación de cálculos renales, por lo que se recomienda adecuada hidratación para reducir este riesgo.

Precauciones y Advertencias:

- Puede causar somnolencia.
- Evitar las bebidas alcohólicas.
- No quebrar las tabletas.
- Precaución al conducir, usar máquinas, o realizar otros trabajos que requieren de vigilancia.
- Importancia de una adecuada ingesta de líquidos durante la terapia para ayudar a prevenir la formación de cálculos renales.
- No discontinuar topiramato abruptamente; revisar con el médico acerca de la reducción gradual de la dosis antes de suspender completamente.
- Topiramato puede tomarse sin tener en cuenta las comidas.

Posología y grupo etario:

Dosis y Vías de administración: Dosis usual de adultos:

Epilepsia: Oral, la dosis total diaria recomendada de 400 mg por día administrada dividida en dos dosis.

Epilepsia (tratamiento adyuvante): Oral, 400 mg al día, administrado dividido en dos dosis.



Dolor de cabeza de la migraña (profilaxis): Oral, la dosis total diaria recomendada de 100 mg por día administrado dividido en dos dosis.

Limites de prescripción usual en adultos:

Epilepsia: 1600 mg por día

Dosis usual geriátrica: Ver dosis usual para adultos.

Condición de venta: Con fórmula médica.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 26 de 2011 numeral 3.2.10 para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos presentados como evidencia del proceso de absorción para el producto de la referencia.

3.2.3. METFOBAY COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20027772

Radicado : 11087699

Fecha : 2011/09/12

Interesado : Bayer Schering Pharma A.G.

Fabricante : EMS S.A.

Composición: Cada tableta de Metformina MK® 850 mg contiene: gránulos de metformina clorhidrato CD 904.00 mg, equivalentes a 849.8 mg de metformina.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Metformina MK® está indicada como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Es el fármaco de primera elección en pacientes con sobrepeso.

Contraindicaciones: Metformina MK® está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad conocida a clorhidrato de metformina.
- Enfermedad renal o disfunción renal (p. ej. como sugieren niveles séricos de creatinina ≥ 1.5 mg/dL [hombres], ≥ 1.4 mg/dL [mujeres] o con depuración de creatinina anormal) que también pueden deberse a

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



afecciones como colapso cardiovascular (shock), infarto agudo de miocardio y septicemia.

- Insuficiencia cardíaca congestiva que requiera tratamiento farmacológico.
- Insuficiencia hepática
- Insuficiencia suprarrenal
- Acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis diabética, con o sin coma. La cetoacidosis diabética debe ser tratada con insulina. Las enfermedades respiratorias con un estado hipoxémico de los tejidos; las condiciones predisponentes a acidosis láctica como alcoholismo agudo o crónico; lesiones múltiples o, más generalmente, estrés, en las que todos los hipoglucemiantes orales apenas son eficaces en controlar la hiperglucemia.
- Metformina MK® debe ser interrumpido transitoriamente en pacientes sometidos a estudios radiológicos que incluyen la administración intravascular de materiales de contraste yodados, porque el uso de tales productos puede ocasionar alteración aguda de la función renal.

Precauciones y advertencias: La administración de biguanidas debe reservarse a casos en los que la dieta y la pérdida de peso han sido insuficientes.

El uso de estos medicamentos debe limitarse al tratamiento de la diabetes tipo 2, sin tendencia a cetosis.

- Acidosis láctica:

La acidosis láctica es una complicación metabólica rara, pero grave, que puede sobrevenir debido a acumulación de metformina; cuando se presenta, es mortal en aproximadamente el 50% de los casos. También se puede observar acidosis láctica en asociación a diversas condiciones fisiopatológicas, incluyendo diabetes mellitus y siempre que se produzca significativa hipoperfusión tisular e hipoxemia. La acidosis láctica se caracteriza por niveles sanguíneos elevados de lactato (> 5 mmol/L), disminución del pH sanguíneo, alteraciones electrolíticas con aumento del desequilibrio aniónico y elevación de la relación lactato/piruvato. Cuando la metformina está implicada como causa de acidosis láctica, los niveles plasmáticos de metformina son generalmente > 5 mg/mL.

La incidencia reportada de acidosis láctica en pacientes que reciben clorhidrato de metformina es muy baja (alrededor de 0.03 casos/1000 pacientes-año, con 0.015 casos mortales/1000 pacientes-año, aproximadamente). Los casos notificados se produjeron principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa, incluyendo enfermedad renal intrínseca e hipoperfusión renal, con frecuencia en el marco de problemas múltiples

médicos/quirúrgicos concomitantes y con medicaciones múltiples concomitantes. Los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva que requieren tratamiento farmacológico, en especial aquéllos con insuficiencia cardiaca congestiva aguda o inestable con riesgo de hipoperfusión e hipoxemia, tienen mayor riesgo de acidosis láctica. El riesgo de acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal y la edad del paciente.

Por lo tanto, el riesgo de acidosis láctica se puede reducir significativamente con el control regular de la función renal en pacientes que toman Metformina MK® y mediante el empleo de la dosis mínima efectiva de Metformina MK®. En particular, el tratamiento de los ancianos debe ir acompañado de un control cuidadoso de la función renal. No se debe iniciar el tratamiento con Metformina MK® en pacientes ≥ 80 años a menos que la determinación de la depuración de creatinina demuestre que la función renal no está reducida, ya que estos pacientes son más susceptibles a desarrollar acidosis láctica. Además, la administración de Metformina MK® debe ser interrumpida de inmediato en presencia de cualquier afección asociada a hipoxemia, deshidratación o sepsis.

Debido a que la función hepática alterada puede limitar en forma significativa la capacidad para eliminar lactato, en general se deberá evitar el empleo de Metformina MK® en pacientes con evidencias clínicas o de laboratorio de enfermedad hepática. Se advertirá a los pacientes contra la ingestión excesiva de alcohol, ya sea aguda o crónica, cuando tomen Metformina MK®, debido a que el alcohol potencia los efectos de la metformina clorhidrato sobre el metabolismo del lactato. Además, Metformina MK® debe interrumpirse temporalmente antes de cualquier estudio de contraste radiológico intravascular y de cualquier procedimiento quirúrgico.

El comienzo de la acidosis láctica a menudo es sutil y sólo se acompaña de síntomas inespecíficos como malestar, mialgias, dificultad respiratoria, somnolencia creciente y dolor abdominal inespecífico. Se pueden asociar hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes con acidosis más marcada. El paciente y su médico deben conocer la posible importancia de tales síntomas y se deberá informar al paciente que los comunique al médico de inmediato si aparecieran.

Metformina MK® se deberá suspender hasta que se defina la situación. Puede ser útil la determinación de los niveles séricos de electrolitos, cuerpos cetónicos, glucemia y, si estuviera indicado, pH sanguíneo, niveles de lactato e incluso los de metformina. Cuando el paciente se ha estabilizado en cualquier nivel de dosis de Metformina MK®, la aparición de síntomas gastrointestinales, que son frecuentes durante el inicio del tratamiento, es improbable que estén relacionados con el medicamento. La manifestación ulterior de síntomas gastrointestinales podría deberse a acidosis láctica o a otra enfermedad grave.

Los niveles de lactato en ayunas en plasma venoso por encima del límite superior normal pero inferiores a 5 mmol/L en pacientes que toman Metformina MK® no indican necesariamente acidosis láctica inminente y podrían ser explicados por otros mecanismos, como diabetes mal controlada u obesidad, actividad física enérgica o problemas técnicos en la manipulación de la muestra. Se deberá sospechar acidosis láctica en cualquier paciente diabético con acidosis metabólica sin evidencias de cetoacidosis (cetonuria y cetonemia).

La acidosis láctica es una urgencia médica que debe ser tratada en un entorno hospitalario. En un paciente con acidosis láctica que está tomando Metformina MK®, el medicamento deberá ser suspendido de inmediato e instaurarse rápidamente medidas de sostén.

Debido a que el clorhidrato de metformina es dializable (con una depuración de hasta 170 mL/min con buenas condiciones hemodinámicas), se recomienda la hemodiálisis inmediata para corregir la acidosis y eliminar la metformina acumulada. Tal manejo con frecuencia proporciona la rápida reversión de los síntomas y la recuperación.

- Monitorización de la función renal:

Se sabe que la metformina es excretada sustancialmente por el riñón y que el riesgo de acumulación de metformina y de acidosis láctica aumenta con el grado de alteración de la función renal. Antes de iniciar el tratamiento con Metformina MK® y, al menos, anualmente a partir de entonces, se debe evaluar la función renal y verificarse su normalidad. En pacientes en los que es previsible el desarrollo de una disfunción renal, la función renal debe evaluarse más frecuentemente y Metformina MK® se suspenderá si se presenta cualquier evidencia de insuficiencia renal.

- Estudios radiológicos que implican el uso de materiales de contraste intravascular yodados (por ejemplo urograma intravenoso, colangiografía intravenosa, angiografía y tomografías computarizadas [TC] con materiales de contraste intravasculares): en los pacientes en los que se planea uno de estos estudios, Metformina MK® se deberá suspender temporalmente en el momento o antes del procedimiento y no reiniciar hasta 48 horas después del procedimiento y sólo se reanuda tras haber reevaluado la función renal y comprobar que es normal.

- Niveles de vitamina B12:

En estudios clínicos controlados con Metformina MK®, se observó una disminución de los niveles séricos previamente normales de vitamina B12 hasta

valores subnormales, sin manifestaciones clínicas, en aproximadamente el 7% de los pacientes. No obstante, esta reducción, posiblemente debida a interferencia con la absorción de la B12 del complejo B12-factor intrínseco, muy rara vez se asocia a anemia y sería rápidamente reversible al suspender Metformina MK® o con suplementos de vitamina B12. Se recomienda la medición anual de los parámetros hematológicos en pacientes que reciben Metformina MK® y cualquier anomalía deberá ser investigada y manejada en la manera apropiada. Ciertas personas (las que tienen ingestión o absorción inadecuadas de vitamina B12 o calcio) estarían predispuestas a desarrollar niveles subnormales de vitamina B12. En estos pacientes podrían ser útiles las mediciones rutinarias de los niveles séricos de la vitamina B12 a intervalos de dos a tres años.

- Cambio en el estado clínico de los pacientes con diabetes tipo 2 previamente controlada:

Cualquier paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada con Metformina MK®, que desarrolle anomalías de laboratorio o enfermedad clínica (en especial vega y mal definida) debe evaluarse rápidamente para comprobar la aparición de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos séricos y cetonas, glucemia sanguínea y, si está indicado, pH sanguíneo, lactato, piruvato y niveles de metformina. Si se produce cualquier forma de acidosis, el tratamiento con Metformina MK® debe interrumpirse inmediatamente y deben iniciarse otras medidas correctoras adecuadas.

- Hipoglucemia:

No se produce hipoglucemia en pacientes que reciben Metformina MK® solo en las circunstancias habituales de uso, pero podría ocurrir cuando la ingesta calórica es deficiente, cuando un ejercicio extenuante no es compensado por la suplementación calórica o durante el empleo simultáneo de otros hipoglucemiantes (como sulfonilúreas e insulina) o etanol. Los pacientes ancianos, debilitados o desnutridos y los que padecen insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o intoxicación alcohólica son especialmente susceptibles a los efectos hipoglucémicos. Puede ser difícil reconocer una hipoglucemia en el anciano y en las personas que están tomando bloqueantes beta-adrenérgicos.

- Pérdida de control de la glucemia:

Cuando un paciente estabilizado en cualquier régimen antidiabético es expuesto a estrés, como fiebre, trauma, infección o cirugía, puede producirse una pérdida temporal del control de la glucemia. En estos casos, puede ser necesario interrumpir Metformina MK® y administrar temporalmente insulina.



Metformina MK® podrá ser reiniciado después de que se haya resuelto el episodio agudo.

La eficacia de los antidiabéticos orales para disminuir la glucemia hasta un nivel deseado se reduce con el tiempo en muchos pacientes. Este fenómeno, que puede ser debido a la progresión de la enfermedad subyacente o a disminución de la respuesta al medicamento, es conocido como fallo secundario, para diferenciarlo del fallo primario, en el que el medicamento es inefectivo durante el tratamiento inicial. Si se produjera un fallo secundario durante la monoterapia con Metformina MK® o con una sulfonilurea, el tratamiento combinado con Metformina MK® y una sulfonilurea puede producir una respuesta. Si se produjera un fallo secundario con el tratamiento combinado de Metformina MK® /sulfonilúrea, podría ser necesario considerar otras opciones terapéuticas, incluyendo iniciar el tratamiento con insulina.

Posología y grupo etario: Pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Condición de venta: Con fórmula facultativa.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios farmacocinéticos para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos presentados como evidencia del proceso de absorción para el producto de la referencia.

Composición: Cada tableta de Metformina MK® 850 mg contiene: gránulos de metformina clorhidrato CD 904.00 mg, equivalentes a 849.8 mg de metformina.

Forma farmacéutica: Tableta.

Se aceptan únicamente las indicaciones relacionadas a continuación:

Indicaciones: Está indicado como coadyuvante en el manejo de diabetes mellitus tipo 2 que no ha respondido a medidas generales de dieta y ejercicio

Contraindicaciones: Metformina MK® está contraindicado en pacientes con:

- **Hipersensibilidad conocida a clorhidrato de metformina.**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



- **Enfermedad renal o disfunción renal (p. ej. como sugieren niveles séricos de creatinina ≥ 1.5 mg/dL [hombres], ≥ 1.4 mg/dL [mujeres] o con depuración de creatinina anormal) que también pueden deberse a afecciones como colapso cardiovascular (shock), infarto agudo de miocardio y septicemia.**
- **Insuficiencia cardiaca congestiva que requiera tratamiento farmacológico.**
- **Insuficiencia hepática**
- **Insuficiencia suprarrenal**
- **Acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis diabética, con o sin coma. La cetoacidosis diabética debe ser tratada con insulina. Las enfermedades respiratorias con un estado hipoxémico de los tejidos; las condiciones predisponentes a acidosis láctica como alcoholismo agudo o crónico; lesiones múltiples o, más generalmente, estrés, en las que todos los hipoglucemiantes orales apenas son eficaces en controlar la hiperglucemia.**
- **Metformina MK® debe ser interrumpido transitoriamente en pacientes sometidos a estudios radiológicos que incluyen la administración intravascular de materiales de contraste yodados, porque el uso de tales productos puede ocasionar alteración aguda de la función renal.**

Precauciones y advertencias: La administración de biguanidas debe reservarse a casos en los que la dieta y la pérdida de peso han sido insuficientes.

El uso de estos medicamentos debe limitarse al tratamiento de la diabetes tipo 2, sin tendencia a cetosis.

- **Acidosis láctica:**
- **Monitorización de la función renal:**
- **Estudios radiológicos que implican el uso de materiales de contraste intravascular yodados (por ejemplo urograma intravenoso, colangiografía intravenosa, angiografía y tomografías computarizadas [TC] con materiales de contraste intravasculares): en los pacientes en los que se planea uno de estos estudios, Metformina MK® se deberá suspender temporalmente en el momento o antes del procedimiento y no reiniciar hasta 48 horas después del procedimiento y sólo se reanudará tras haber reevaluado la función renal y comprobar que es normal.**



- Niveles de vitamina B12:
- Cambio en el estado clínico de los pacientes con diabetes tipo 2 previamente controlada:
- Hipoglucemia:
- Pérdida de control de la glucemia:

Posología y grupo etario: Pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Condición de venta: Con fórmula facultativa.

Norma farmacológica: 8.2.3.0.N10

3.2.4. BUDEP XR TABLETAS

Expediente : 20031159
Radicado : 11085779 / 2011022431 / 2011105334
Fecha : 2011/09/09
Interesado : Química Fina S.A.
Fabricante : Sun Pharmaceutical Ind Ltd.

Composición: Cada tableta contiene 150 mg de clorhidrato de bupropión clorhidrato USP.

Forma farmacéutica: Tableta.

Indicaciones: Bupropion SR está indicado como ayuda para el tratamiento para dejar de fumar.

Contraindicaciones:

- Pacientes con trastornos de crisis epilépticas
- Pacientes con bulimia o anorexia nerviosa debido a la mayor incidencia de crisis epilépticas observadas en pacientes tratados para bulimia con bupropion de liberación inmediata.
- Administración concurrente con inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO). Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción del inhibidor de la MAO antes de iniciar el tratamiento con bupropion.
- Pacientes con hipersensibilidad al bupropion.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



- Pacientes tratados con cualquier otro medicamento que contiene bupropion debido a que la incidencia de las crisis epilépticas es dependiente de la dosis.

Precauciones y advertencias: No deben prescribirse dosis mayores de 300 mg/día para dejar de fumar debido a que bupropion se asocia con riesgo de crisis epilépticas dependientes de la dosis.

Los factores predisponentes que pueden aumentar el riesgo de crisis epilépticas con la utilización de bupropion incluyen antecedentes de traumatismo craneal o crisis epilépticas previas, tumor en el sistema nervioso central y medicamentos concomitantes que disminuyen el umbral de las crisis epilépticas.

Las circunstancias asociadas con aumento de las crisis epilépticas incluyen entre otras, abuso de alcohol; supresión abrupta del alcohol y otros sedantes; adicción a opioides, cocaína o estimulantes; utilización de estimulantes y anorexígenos de libre venta y diabetes tratada con hipoglicémicos orales o insulina.

Muchos medicamentos (antipsicóticos, antidepresivos, teofilina, esteroides sistémicos, etc.) y regímenes de tratamiento (por ejemplo interrupción abrupta de benzodiazepinas) que disminuyen el umbral de crisis epilépticas deben tomarse solamente con extrema precaución.

El tratamiento de pacientes con insuficiencia renal o hepática debe iniciarse a dosis bajas puesto que bupropion y sus metabolitos pueden acumularse en dichos pacientes a niveles mayores de lo usual.

Posología y grupo etario:

Bupropion SR debe iniciarse a 150 mg/día durante los primeros 3 días, seguido por un aumento de la dosis para la mayoría de los pacientes a la dosis usual recomendada de 300 mg/día, administrados como 150 mg dos veces al día. La dosis máxima recomendada de bupropion SR es 300 mg/día. El tratamiento con Bupropion SR debe iniciarse mientras el paciente aún esté fumando y la fecha para dejar de fumar prevista debe establecerse dentro de las 2 primeras semanas de tratamiento, usualmente en la segunda.

La duración recomendada del tratamiento con bupropion SR para dejar de fumar es 7 a 12 semanas, la prolongación del tratamiento deberá guiarse por los beneficios y riesgos relativos para cada paciente. El medicamento debe discontinuarse después de 7 semanas de tratamiento si el paciente no presenta ningún progreso en este tiempo para dejar de fumar.

En pacientes con insuficiencia renal o hepática, debe modificarse la dosis dependiendo de la respuesta clínica y el nivel de insuficiencia renal o hepática, aunque no se cuenta con ninguna recomendación cuantitativa.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Acta No. 26 de 2011 numeral 3.2.1, con el fin de allegar la información solicitada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos presentados como evidencia del proceso de absorción para el producto de la referencia.

Composición: Cada tableta contiene 150 mg de clorhidrato de bupropión clorhidrato USP.

Forma farmacéutica: Tableta.

Indicaciones: Bupropion SR está indicado como ayuda para el tratamiento para dejar de fumar.

Contraindicaciones:

- **Pacientes con trastornos de crisis epilépticas**
- **Pacientes con bulimia o anorexia nerviosa debido a la mayor incidencia de crisis epilépticas observadas en pacientes tratados para bulimia con bupropion de liberación inmediata.**
- **Administración concurrente con inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO). Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción del inhibidor de la MAO antes de iniciar el tratamiento con bupropion.**
- **Pacientes con hipersensibilidad al bupropion.**
- **Pacientes tratados con cualquier otro medicamento que contiene bupropion debido a que la incidencia de las crisis epilépticas es dependiente de la dosis.**

Precauciones y advertencias: No deben prescribirse dosis mayores de 300 mg/día para dejar de fumar debido a que bupropion se asocia con riesgo de crisis epilépticas dependientes de la dosis.

Los factores predisponentes que pueden aumentar el riesgo de crisis epilépticas con la utilización de bupropion incluyen antecedentes de traumatismo craneal o crisis epilépticas previas, tumor en el sistema nervioso central y medicamentos concomitantes que disminuyen el umbral de las crisis epilépticas.

Las circunstancias asociadas con aumento de las crisis epilépticas incluyen entre otras, abuso de alcohol; supresión abrupta del alcohol y otros sedantes; adicción a opioides, cocaína o estimulantes; utilización de estimulantes y anorexígenos de libre venta y diabetes tratada con hipoglicémicos orales o insulina.

Muchos medicamentos (antipsicóticos, antidepresivos, teofilina, esteroides sistémicos, etc.) y regímenes de tratamiento (por ejemplo interrupción abrupta de benzodiazepinas) que disminuyen el umbral de crisis epilépticas deben tomarse solamente con extrema precaución.

El tratamiento de pacientes con insuficiencia renal o hepática debe iniciarse a dosis bajas puesto que bupropion y sus metabolitos pueden acumularse en dichos pacientes a niveles mayores de lo usual.

Posología y grupo etario:

Bupropion SR debe iniciarse a 150 mg/día durante los primeros 3 días, seguido por un aumento de la dosis para la mayoría de los pacientes a la dosis usual recomendada de 300 mg/día, administrados como 150 mg dos veces al día. La dosis máxima recomendada de bupropion SR es 300 mg/día. El tratamiento con Bupropion SR debe iniciarse mientras el paciente aún esté fumando y la fecha para dejar de fumar prevista debe establecerse dentro de las 2 primeras semanas de tratamiento, usualmente en la segunda.

La duración recomendada del tratamiento con bupropion SR para dejar de fumar es 7 a 12 semanas, la prolongación del tratamiento deberá guiarse por los beneficios y riesgos relativos para cada paciente. El medicamento debe discontinuarse después de 7 semanas de tratamiento si el paciente no presenta ningún progreso en este tiempo para dejar de fumar.

En pacientes con insuficiencia renal o hepática, debe modificarse la dosis dependiendo de la respuesta clínica y el nivel de insuficiencia renal o hepática, aunque no se cuenta con ninguna recomendación cuantitativa.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.



Norma farmacológica: 19.10.0.0.N10

3.2.5. CARBAMAZEPINA RETARD 400 mg

Expediente : 52226
Radicado : 11086387
Fecha : 2011/09/08
Interesado : Tecnoquímicas S.A.
Fabricante : Tecnoquímicas S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene carbamazepina 400 mg.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Anticonvulsionante, enfermedad maniaco depresiva, neuralgia de trigémino.

Contraindicaciones: Insuficiencia renal o hepática, embarazo, a menos que sea absolutamente necesario, lactancia. No debe administrarse concomitante con inhibidores de la MAO ni con alcohol. Adminístrese con precaución en pacientes con glaucoma, enfermedad cardiovascular y en pacientes con trastornos sanguíneos.

Dosificación y grupo etario:

Monoterapia: Iniciar con dosis bajas e incrementar gradualmente hasta conseguir el efecto terapéutico. La dosis óptima requiere determinación plasmática.

Niños: 10-20 mg/kg/día, procurando llegar a la dosis completa al cabo de 3 a 4 semanas.

Adultos:

Primera semana : 100 mg cada 12 horas.
Segunda semana : 200 mg cada 12 horas.
Tercera semana en adelante : 200 mg cada 8 horas. En algunos pacientes la dosis con la forma retard debe ser incrementada.

Condición de venta: Con fórmula médica.

El interesado envía a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora para su evaluación, los estudios farmacocinéticos para el producto en referencia.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos presentados como evidencia del proceso de absorción para el producto de la referencia.

3.2.6. CARBAMAZEPINA RETARD 200 mg TABLETAS

Expediente : 52437
Radicado : 11086351
Fecha : 2011/09/08
Interesado : Tecnoquímicas S.A.
Fabricante : Tecnoquímicas S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene carbamazepina 200 mg.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

Indicaciones: Anticonvulsionante, enfermedad maniaco depresiva, neuralgia de trigémino.

Contraindicaciones: Insuficiencia renal o hepática, embarazo a menos que sea absolutamente necesario, lactancia. No administrar concomitantemente con inhibidores de la MAO ni con alcohol. Adminístrese con precaución en pacientes con glaucoma, enfermedad cardiovascular y en pacientes con trastornos sanguíneos.

Dosificación y grupo etario:

Monoterapia: Iniciar con dosis bajas e incrementar gradualmente hasta conseguir el efecto terapéutico. La dosis óptima requiere determinación plasmática.

Niños: 10-20 mg/kg/día, procurando llegar a la dosis completa al cabo de 3 a 4 semanas.

Adultos

Primera semana : 100 mg cada 12 horas.
Segunda semana : 200 mg cada 12 horas.
Tercera semana en adelante : 200 mg cada 8 horas. En algunos pacientes la dosis con la forma retard debe ser incrementada.

Condición de venta: Con fórmula médica.



El interesado envía a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora para su evaluación los estudios farmacocinéticos para el producto de la referencia, con los cuales solicitan se ampare la presentación de “Carbamazepina MK®” tabletas retard 200 mg, y se evalúe la posibilidad de la extensión del estudio para esta presentación y la presentación de los perfiles de disolución comparativos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar los perfiles de disolución comparativos entre las dos concentraciones.

3.2.7. OXALIPLATINO 5 mg / mL EBEWE

Expediente : 20038385
Radicado : 2011100644
Fecha : 2011/08/30
Interesado : Novartis de Colombia S.A.
Fabricante : Ebewe Pharma GmbH Nfg. KG

Composición: Cada mL contiene oxaliplatino 5 mg.

Se encuentran en las siguientes presentaciones comerciales:
Caja x 50 mg/10 ml, Caja x 100 mg/20 ml y Caja x 200 mg/40 ml, en 1, 5 o 10 viales.

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión.

Vía de administración: IV

Indicaciones: Tratamiento del cáncer colorectal metastásico en monoquimioterapia y en asociación con otros agentes antineoplásicos.

Contraindicaciones: Oxaliplatino está contraindicado en pacientes quienes:

- Tienen una historia conocida de hipersensibilidad al oxaliplatino o a cualquiera de sus excipientes.
- Están amamantando.
- Tiene mielo supresión anterior al inicio del primer ciclo, que quede evidencia por un conteo de neutrófilos en la línea basal $<2 \times 10^9/1$ y/o un conteo de plaquetas de $<100 \times 10^9/1$.
- Tienen neuropatía sensorial periférica con deterioro funcional anterior al primer ciclo.

- Tiene un deterioro severo de la función renal (depuración de creatinina inferior a 30 mL/min).

Precauciones y advertencias: Oxaliplatino sólo debe ser usado en departamentos especializados de oncología y debe ser administrado bajo la supervisión de un oncólogo experimentado.

Mujeres embarazadas

Debido a la información limitada actualmente disponible sobre seguridad en pacientes con función renal moderadamente deteriorada, la administración sólo debe ser considerada tras una evaluación adecuada de los beneficios/riesgos para el paciente.

En esta situación, la función renal debe ser monitoreada de cerca y la dosis debe ser ajustada de acuerdo con la toxicidad.

Los pacientes con una historia de reacciones alérgicas a los compuestos de platino deben ser monitoreados para síntomas de alergia. En caso de una reacción de tipo anafiláctico al oxaliplatino, la infusión debe ser inmediatamente discontinuada y se debe iniciar el tratamiento sintomático apropiado. La reexposición al oxaliplatino está contraindicada.

En caso de extravasación de oxaliplatino, la infusión debe ser suspendida inmediatamente y se debe iniciar el tratamiento sintomático local usual.

La toxicidad neurológica de oxaliplatino debe ser monitoreada cuidadosamente, especialmente si es co-administrado con otros medicamentos con toxicidad neurológica específica. Se debe proceder a un examen neurológico antes de cada administración y luego periódicamente.

Dosificación y grupo etario:

Sólo para adultos: La dosis recomendada de oxaliplatino en el uso adyuvante es 85 mg/m² repetida por vía intravenosa cada dos semanas durante 12 ciclos (6 meses).

La dosis recomendada de oxaliplatino en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico es 85 mg/m² repetida por vía intravenosa cada 2 semanas.

La dosis administrada debe ser ajustada de acuerdo con la tolerabilidad

El oxaliplatino debe siempre ser administrado antes de las fluoropirimidinas, es decir, 5-fluorouracilo (5FU).

Oxaliplatino es administrado como infusión intravenosa de 2 a 6 horas en 250 a 500 ml de solución de glucosa 5% (50mg/mL) para obtener una concentración de entre 0.2 mg/mL y 0.70 mg/mL; 0.7 mg/mL es la máxima concentración en la práctica clínica para una dosis de oxaliplatino de 85 mg/m².

Oxaliplatino ha sido usado principalmente en combinación con regímenes basados en una infusión continua de 5-fluorouracilo combinando el bolo y la infusión continua.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluación de los estudios farmacocinéticos y la aprobación del inserto diciembre de 2010, para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que puede continuar con el proceso de registro sanitario. Adicionalmente debe allegar el inserto para su evaluación

Composición: Cada mL contiene oxaliplatino 5 mg.

Se encuentran en las siguientes presentaciones comerciales:

Caja x 50 mg/10 ml, Caja x 100 mg/20 ml y Caja x 200 mg/40 ml, en 1, 5 o 10 viales.

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión.

Vía de administración: IV

Indicaciones: Tratamiento del cáncer colorectal metastásico en monoquimioterapia y en asociación con otros agentes antineoplásicos.

Contraindicaciones: Oxaliplatino está contraindicado en pacientes quienes:

- Tienen una historia conocida de hipersensibilidad al oxaliplatino o a cualquiera de sus excipientes.
- Están amamantando.
- Tiene mielo supresión anterior al inicio del primer ciclo, que quede evidencia por un conteo de neutrófilos en la línea basal $<2 \times 10^9/1$ y/o un conteo de plaquetas de $<100 \times 10^9/1$.

- Tienen neuropatía sensorial periférica con deterioro funcional anterior al primer ciclo.
- Tiene un deterioro severo de la función renal (depuración de creatinina inferior a 30 mL/min).

Precauciones y Advertencias: Oxaliplatino sólo debe ser usado en departamentos especializados de oncología y debe ser administrado bajo la supervisión de un oncólogo experimentado.

Mujeres embarazadas

Debido a la información limitada actualmente disponible sobre seguridad en pacientes con función renal moderadamente deteriorada, la administración sólo debe ser considerada tras una evaluación adecuada de los beneficios/riesgos para el paciente.

En esta situación, la función renal debe ser monitoreada de cerca y la dosis debe ser ajustada de acuerdo con la toxicidad.

Los pacientes con una historia de reacciones alérgicas a los compuestos de platino deben ser monitoreados para síntomas de alergia. En caso de una reacción de tipo anafiláctico al oxaliplatino, la infusión debe ser inmediatamente descontinuada y se debe iniciar el tratamiento sintomático apropiado. La reexposición al oxaliplatino está contraindicada.

En caso de extravasación de oxaliplatino, la infusión debe ser suspendida inmediatamente y se debe iniciar el tratamiento sintomático local usual.

La toxicidad neurológica de oxaliplatino debe ser monitoreada cuidadosamente, especialmente si es co-administrado con otros medicamentos con toxicidad neurológica específica. Se debe proceder a un examen neurológico antes de cada administración y luego periódicamente.

Dosificación y grupo etario:

Sólo para adultos: La dosis recomendada de oxaliplatino en el uso adyuvante es 85 mg/m² repetida por vía intravenosa cada dos semanas durante 12 ciclos (6 meses).

La dosis recomendada de oxaliplatino en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico es 85 mg/m² repetida por vía intravenosa cada 2 semanas.



La dosis administrada debe ser ajustada de acuerdo con la tolerabilidad

El oxaliplatino debe siempre ser administrado antes de las fluoropirimidinas, es decir, 5-fluorouracilo (5FU).

Oxaliplatino es administrado como infusión intravenosa de 2 a 6 horas en 250 a 500 ml de solución de glucosa 5% (50mg/mL) para obtener una concentración de entre 0.2 mg/mL y 0.70 mg/mL; 0.7 mg/mL es la máxima concentración en la práctica clínica para una dosis de oxaliplatino de 85 mg/m².

Oxaliplatino ha sido usado principalmente en combinación con regímenes basados en una infusión continua de 5-fluorouracilo combinando el bolo y la infusión continua.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

Debe presentar informes periódicos de farmacovigilancia con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.2.8. ADS MYORITMO

Expediente : 20038531
Radicado : 2011102421
Fecha : 2011/09/02
Interesado : ADS Pharma S.A.S
Fabricante : Severiano Fernández M y Cia. Ltda.

Composición: Cada tableta contiene betametildigoxina 0.1 mg.

Forma farmacéutica: Tableta.

Indicaciones: Cardiotónico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, taquicardia ventricular.

Precauciones y Advertencias: Adminístrese con precaución a pacientes con bloqueo cardiaco, miocarditis aguda, en daño de la función renal o cuando se





administren tiazidas diuréticas. No debe administrarse concomitante con calcio, extracto de paratiroides y vitamina D.

Posología y grupo etario:

Digitalización rápida (Ej. insuficiencia cardiaca aguda) 0.6 mg diarios (2 comprimidos tres veces al día) durante 2 (hasta 4) días, digitalización semi rápida 0.3 mg diarios (1 comprimido tres veces al día) durante 3 días, dosis de mantenimiento la dosis media es de 0.15 mg diarios (un comprimido y medio al día), la dosificación se hace según peso.

Condición de venta: Bajo fórmula médica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluación farmacológica de los estudios farmacocinéticos para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar estudios de biodisponibilidad comparativa, teniendo en cuenta las características del principio activo

3.2.9. PREDIAL LEX 850 mg TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20039445
Radicado : 11092151
Fecha : 2011/09/23
Interesado : Laboratorios Silanes S.A. de C.V.
Fabricante : Laboratorios Silanes S.A. de C.V.

Composición: Cada tabletas de liberación prolongada contiene clorhidrato de metformina 850 mg.

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación prolongada.

Indicaciones: Como coadyuvante en el manejo de diabetes mellitus tipo II, que no ha respondido a medidas generales de dieta, ejercicio y sulfonamida. Alternativo en el manejo de diabetes tipo I (insulinodependiente), según criterio del especialista.





Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, alcoholismo crónico o agudo, embarazo, insuficiencia renal, hepática o cardiovascular. Anorexia, náusea y diarrea.

Precauciones y advertencias: Su uso requiere chequeo periódico de lactato sanguíneo.

Posología y grupo etario:

El paciente debe recibir una dosis personalizada, siendo la mínima necesaria para el adecuado control de su padecimiento. Se recomienda iniciar la administración de Predial Lex 850 mg al día, con la cena.

Condición de venta: Con fórmula facultativa.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios farmacocinéticos para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos presentados como evidencia del proceso de absorción para el producto de la referencia.

Se aceptan únicamente las indicaciones relacionadas a continuación:

Indicaciones: Está indicado como coadyuvante en el manejo de diabetes mellitus tipo 2 que no ha respondido a medidas generales de dieta y ejercicio

3.2.10. KEPERTAN - LEVETIRACETAM 500 mg

Expediente : 20025587
Radicado : 2011019776
Fecha : 2011/02/26
Recibido C.R: 2011/10/07
Interesado : Laboratorios Sanicol S.A.S
Fabricante : Colompack S.A.

Composición: Cada tableta contiene levetiracetam 500 mg.

Forma farmacéutica: Tableta

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





Indicaciones: Está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes epilépticos desde los 16 años de edad recientemente diagnosticados. Keppra está indicado como terapia coadyuvante en: El tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes epilépticos adultos y niños desde los 4 años de edad. En el tratamiento de crisis mioclónicas en adultos y adolescentes desde los 12 años de edad con epilepsia mioclónica juvenil, el tratamiento de crisis tónico clónicas en adultos y niños desde los 4 años de edad con epilepsia generalizada idiopática.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al levetiracetam y otros derivados de la pirrolidona o algunos de los excipientes. Ajustar la dosis en pacientes con función renal comprometida. Niños menores de 4 años. Embarazo y lactancia.

Evaluar los estudios de los perfiles de disolución entre el Keptan 500mg y Kepra 500mg producto innovador. Alegados bajo respuesta de auto No 2011003925 radicada el 07/09/2011.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los perfiles de disolución presentados por el interesado, para el producto de la referencia.

3.2.11. LEVETIRACETAM 500 mg

Expediente : 20031230
Radicado : 2011103287 / 2011022893
Fecha : 2011/09/06
Interesado : Humax Pharmaceutical S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 500 mg de levetiracetam.

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas con película.

Indicaciones: El levetiracetam está indicado como una terapia coadyuvante en el tratamiento de crisis epilépticas de inicio parcial en pacientes adultos y niños de 4 años o más con epilepsia.

El levetiracetam está indicado como una terapia coadyuvante en el tratamiento de crisis mioclónicas en pacientes adultos y adolescentes de 12 años o más con epilepsia mioclónica juvenil.



El levetiracetam está indicado como una terapia coadyuvante en el tratamiento de convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias en pacientes adultos y niños de 6 años o más con epilepsia idiopática generalizada.

Contraindicaciones: Este producto no se debe administrar a pacientes que previamente han presentado hipersensibilidad al levetiracetam o a cualquier componente de levetiracetam tabletas o solución oral.

Advertencias y precauciones:

1. Interacciones medicamentosas:

Interacciones farmacológicas entre levetiracetam y otros fármacos antiepilépticos:

- Fenitoína
- Ácido valproico
- Otros medicamentos antiepilépticos
- Anticonceptivos orales
- Digoxina
- Warfarina
- Probenecid

2. Reacciones adversas neuropsiquiátricas:

- Crisis epilépticas de inicio parcial
- Convulsiones mioclónicas
- Convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias
- Convulsiones por abstinencia

3. Alteraciones hematológicas:

- Crisis de inicio
- Epilepsia mioclónica juvenil

4. Alteraciones hepáticas.

Dosificación y grupo etario:

| Dosis diaria (Tabletas) | | | |
|--------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Peso del paciente | 20 mg / kg / día (dos veces al día) | 40 mg / kg / día (dos veces al día) | 60 mg / kg / día (dos veces al día) |

| | | | |
|-------------------|---|---|---|
| 20.1–40 kg | 500 mg / día (1 x 250 mg dos veces al día) | 1000 mg / día (1 x 500 mg dos veces al día) | 1500 mg / día (1 x 750 mg dos veces al día) |
| >40 kg | 1000 mg / día (1 x 500 mg dos veces al día) | 2000 mg / día (2 x 500 mg dos veces al día) | 3000 mg / día (2 x 750 mg dos veces al día) |

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto 2011004094, generado por el concepto del Acta No. 23 de 2011 numeral 3.2.1, con el fin de allegar estudios de disolución comparativos entre 500 mg y 1000 mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en Acta No. 23 de 2011 numeral 3.2.1., recomienda aprobar el producto de la referencia

Composición: Cada tableta recubierta contiene 500 mg de levetiracetam.

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas con película.

Indicaciones: El levetiracetam está indicado como una terapia coadyuvante en el tratamiento de crisis epilépticas de inicio parcial en pacientes adultos y niños de 4 años o más con epilepsia.

El levetiracetam está indicado como una terapia coadyuvante en el tratamiento de crisis mioclónicas en pacientes adultos y adolescentes de 12 años o más con epilepsia mioclónica juvenil.

El levetiracetam está indicado como una terapia coadyuvante en el tratamiento de convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias en pacientes adultos y niños de 6 años o más con epilepsia idiopática generalizada.

Contraindicaciones: Este producto no se debe administrar a pacientes que previamente han presentado hipersensibilidad al levetiracetam o a cualquier componente de levetiracetam tabletas o solución oral.

Advertencias y precauciones:

1. **Interacciones medicamentosas:**

Interacciones farmacológicas entre levetiracetam y otros fármacos antiepilépticos:

- Fenitoína
 - Ácido valproico
 - Otros medicamentos antiepilépticos
 - Anticonceptivos orales
 - Digoxina
 - Warfarina
 - Probenecid
2. Reacciones adversas neuropsiquiátricas:
- Crisis epilépticas de inicio parcial
 - Convulsiones mioclónicas
 - Convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias
 - Convulsiones por abstinencia
3. Alteraciones hematológicas:
- Crisis de inicio
 - Epilepsia mioclónica juvenil
4. Alteraciones hepáticas.

Dosificación y grupo etario:

| Dosis diaria (Tabletas) | | | |
|-------------------------|---|---|---|
| Peso del paciente | 20 mg / kg / día (dos veces al día) | 40 mg / kg / día (dos veces al día) | 60 mg / kg / día (dos veces al día) |
| 20.1–40 kg | 500 mg / día (1 x 250 mg dos veces al día) | 1000 mg / día (1 x 500 mg dos veces al día) | 1500 mg / día (1 x 750 mg dos veces al día) |
| >40 kg | 1000 mg / día (1 x 500 mg dos veces al día) | 2000 mg / día (2 x 500 mg dos veces al día) | 3000 mg / día (2 x 750 mg dos veces al día) |

Condición de venta: Con fórmula médica

Norma farmacológica: 19.9.0.0.N10

Debe presentar informes periódicos de farmacovigilancia con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.3.1. AVASTIN 100 mg/4mL

Expediente : 19956000
Radicado : 2011019544 / 2011110593 / 2011111602
Fecha : 2011/09/22
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición: Cada vial de 4 mL de solución contiene 100 mg de bevacizumab.

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión.

Indicaciones: Asociación en la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto. Tratamiento en primera línea del cáncer de mama localmente recidivante o metastásico en combinación con paclitaxel. Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a (INF). Avastin en combinación con quimioterapia basada en platino, en primera línea en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), no escamoso, irresecable, localmente avanzado, metastásico o recurrente. Carcinoma de mama metastásico en asociación con quimioterapias basada en taxanos.

Tratamiento de glioblastoma con enfermedad progresiva, posterior a terapia previa.

Contraindicaciones: En los pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central. Hipersensibilidad conocida a cualquier componente del producto. Productos obtenidos en células de ovario de hámster chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2011004557 generado por el concepto del Acta No. 26 de 2011 numeral 3.3.7.

Mediante radicado 2011111602 el interesado presenta alcance al trámite de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda no aprobar la ampliación de indicaciones por cuanto el interesado no presentó respuesta adecuada al requerimiento de la Sala.

3.3.2. AVASTIN 400 mg/ 16mL

Expediente : 19956001
Radicado : 2011019546 / 2011110603 / 2011111606
Fecha : 2011/09/22
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición: Cada vial de 16 mL contiene 400 mg de bevacizumab.

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión.

Indicaciones: Asociación en la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto. Tratamiento en primera línea del cáncer de mama localmente recidivante o metastásico en combinación con paclitaxel. Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a (INF). Avastin en combinación con quimioterapia basada en platino, en primera línea en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), no escamoso, irreseccable, localmente avanzado, metastásico o recurrente. Carcinoma de mama metastásico en asociación con quimioterapias basada en taxanos. Tratamiento de glioblastoma con enfermedad progresiva, posterior a terapia previa.

Contraindicaciones: En los pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central (SNC). Hipersensibilidad conocida a cualquier componente del producto y a productos obtenidos en células de ovario de hámster chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2011004501 generado por el concepto del Acta No. 26 de 2011 numeral 3.3.8.

Mediante radicado 2011111606 el interesado presenta alcance al trámite de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora

recomienda no aprobar la ampliación de indicaciones por cuanto el interesado no dio respuesta adecuada al requerimiento de la Sala.

3.3.3. MIACALCIC 100 U.I AMPOLLAS

Expediente : 45771
Radicado : 11084475
Fecha : 2011/09/05
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada ampolla de 1 mL contiene calcitonina de salmón sintética 100 IU

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Vía de administración: Subcutánea, intramuscular e intravenosa.

Indicaciones: Enfermedad de Paget, hipercalcemia, coadyuvante en el tratamiento de osteoporosis.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la calcitonina. Adminístrese previa prueba de sensibilidad.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de Contraindicaciones, Advertencias y precauciones.
- Inserto / prospecto internacional: Documento de referencia No. 2006-PSB/GLC-0009-s fecha 15/09/2006

Nuevas Indicaciones:

- Osteoporosis:

Osteoporosis idiopática, p.ej. estadios incipientes y avanzados de osteoporosis posmenopáusica y osteoporosis senil en mujeres y varones. Osteoporosis secundaria, p.ej. causada por el tratamiento con corticoesteroides o por la inmovilización.

- Dolor óseo asociado con la osteólisis o la osteopenia

- Enfermedad ósea de Paget (osteítis deformante)
- Hipercalcemia y crisis hipercalcémicas:

Debidas a osteólisis tumoral secundaria a un carcinoma de mama, pulmón o riñón, un mieloma u otras formas de cáncer, hiperparatiroidismo, inmovilización o intoxicación con vitamina D. Tratamiento agudo de emergencias y tratamiento prolongado de la hipercalcemia crónica hasta que surta efectos el tratamiento específico de la enfermedad subyacente.

- Trastornos neurodistróficos (algodistrofia o síndrome de Sudeck):
- Trastornos causados por diversos factores etiológicos y de predisposición como osteoporosis dolorosa postraumática, distrofia refleja, síndrome hombro-mano, causalgia y trastornos neurotróficos farmacógenos.
- Tratamiento adyuvante de la pancreatitis aguda.

Nuevas Contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a la calcitonina sintética de salmón o a uno de los excipientes.

Precauciones y Advertencias: Como la calcitonina de salmón es un péptido, existe la posibilidad de reacciones alérgicas sistémicas y, efectivamente, en pacientes tratados con Miacalcic se han notificado reacciones de tipo alérgico que han incluido casos aislados de shock anafiláctico. Cuando se sospecha de una hipersensibilidad a la calcitonina de salmón, antes de comenzar el tratamiento debe considerarse la posibilidad de efectuar pruebas cutáneas con la solución estéril diluida de las ampollas Miacalcic. Ya que las ampollas y los viales multidosis Miacalcic contienen menos de 23 mg de sodio por mL, pueden considerarse “exentos de sodio”.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información clínica que sustente la utilidad del medicamento en cada una de las nuevas indicaciones solicitadas.

3.3.4. LEPONEX 100 mg COMPRIMIDOS LEPONEX 25 mg COMPRIMIDOS

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



Expediente : 22511/1980471
Radicado : 11082527
Fecha : 2011/08/29
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:
Cada comprimido contiene clozapina 100 mg
Cada comprimido contiene clozapina 25 mg

Forma farmacéutica: Tableta.

Indicaciones: Neuroléptico con acción antipsicótica. Psicosis durante el curso de la enfermedad de parkinson.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad previa a clozapina o a cualquier otro componente de las formulaciones. Antecedentes de granulocitopenia o agranulocitosis producida por fármacos. Alteraciones funcionales de la médula ósea. Adminístrese con precaución en pacientes epilépticos, en pacientes con insuficiencia hepática, renal o cardíaca grave y a pacientes hipotensos. Psicosis alcohólica y psicosis tóxicas, intoxicaciones medicamentosas y estados comatosos. Shock y/o depresión del SNC de cualquier etiología embarazo y menores de dieciséis años de edad, puede potenciar depresores del SNC, puede producir hipotensión ortostática. Puede producir agranulocitosis, por consiguiente deben hacerse controles hematológicos periódicos.

Medicamento de control especial.

Venta bajo estricta fórmula médica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Unificación de indicaciones, contraindicaciones y advertencias conforme el inserto / prospecto internacional.
- Inserto / Prospecto Internacional: Documento de referencia No. 2011-PSB/GLC-0397-s fecha 24/05/2011
- Declaración sucinta: Documento de referencia No. 2011-PSB/GLC-0397-s fecha 24/05/2011.

Nuevas indicaciones:

- Esquizofrenia resistente al tratamiento:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



Leponex está indicado en pacientes que sufren de esquizofrenia resistente al tratamiento, es decir, que no responden o no toleran los antipsicóticos clásicos. La ausencia de respuesta se define como la falta de mejoría clínica satisfactoria a pesar del uso de dosis suficientes de al menos dos antipsicóticos comercializados prescritos durante un tiempo adecuado.

La intolerancia se define como la imposibilidad de lograr un beneficio clínico suficiente con los antipsicóticos clásicos a causa de reacciones adversas neurológicas graves e intratables (efectos secundarios extrapiramidales o discinesia tardía).

- Riesgo de conducta suicida recurrente:

Leponex está indicado para reducir el riesgo de conducta suicida recurrente en los pacientes con esquizofrenia o con trastorno esquizoafectivo, cuya historia clínica y estado clínico reciente permiten suponer que corren un riesgo crónico de reaparición de la conducta suicida. Por conducta suicida se entienden los actos del paciente que lo ponen en peligro de muerte.

- Psicosis en el curso de la enfermedad de Parkinson:

Leponex está indicado en los trastornos psicóticos que aparecen en el curso clínico de la enfermedad de Parkinson, cuando haya fracasado el tratamiento habitual.

El fracaso del tratamiento habitual se define como una falta de control de los síntomas psicóticos y un deterioro motor incipiente funcionalmente inaceptable tras haber tomado las medidas siguientes:

- Retirada de la medicación anticolinérgica, incluidos los antidepresivos tricíclicos.
- Intento de reducción de la dosis de medicamento antiparkinsoniano con efecto dopaminérgico.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida a la clozapina o a cualquiera de los excipientes de Leponex.
- Pacientes a quienes no resulta posible hacerles análisis sanguíneos regulares.

- Antecedentes de granulocitopenia o agranulocitosis tóxica o idiosincrásica (a excepción de la granulocitopenia o la agranulocitosis de una quimioterapia anterior).
- Alteraciones funcionales de la médula ósea.
- Epilepsia no controlada.
- Psicosis alcohólica y otras psicosis tóxicas, intoxicaciones medicamentosas, estados comatosos.
- Colapso circulatorio o depresión del sistema nervioso central por causas diversas.
- Trastornos renales o cardíacos graves (por ejemplo, miocarditis).
- Hepatopatía activa asociada a náuseas, anorexia o ictericia; hepatopatía progresiva, insuficiencia hepática.
- Íleo paralítico.

Precauciones y advertencias:

- Medidas preventivas especiales:

Debido a que Leponex se ha asociado a casos de agranulocitosis, es absolutamente imprescindible tomar las siguientes medidas preventivas:

Los fármacos con gran capacidad depresora de la función de la médula ósea no deben utilizarse de forma simultánea con Leponex. Además, se deberá evitar el uso concomitante de antipsicóticos de absorción lenta y acción prolongada, pues en caso de necesidad (por ejemplo, en la granulocitopenia) es imposible eliminar con rapidez del organismo estos medicamentos, que son potencialmente mielodepresores.

Los pacientes con antecedentes de trastornos primarios de la médula ósea recibirán Leponex únicamente si los beneficios justifican los riesgos. Antes de iniciar el tratamiento con Leponex deberán ser objeto de un estudio exhaustivo por parte de un hematólogo.

Los pacientes con cifras reducidas de leucocitos a causa de una neutrocitopenia étnica benigna merecen especial consideración y sólo pueden empezar a recibir Leponex cuando el hematólogo lo autorice.

- Supervisión de la cifra de leucocitos y la cifra absoluta de neutrófilos:

Durante los diez días previos al tratamiento con Leponex deberán determinarse la cifra de leucocitos y la fórmula leucocítica para asegurarse de que únicamente recibirán el medicamento los pacientes cuyas cifras de leucocitos y cifras absolutas de neutrófilos sean normales (número de leucocitos $\geq 3500/\text{mm}^3$ y número absoluto de neutrófilos $\geq 2000/\text{mm}^3$). Una vez iniciado el

tratamiento con Leponex, se supervisará tanto el número de leucocitos como el número absoluto de neutrófilos una vez por semana durante dieciocho semanas y, posteriormente, como mínimo una vez cada cuatro semanas durante todo el tratamiento, así como durante cuatro semanas después de la retirada completa de Leponex.

En cada consulta se recordará al paciente que se ponga en contacto inmediatamente con el médico responsable en caso de cualquier infección, fiebre, dolor de garganta u otros síntomas pseudogripales. Ante cualquier síntoma o signo de infección se deberá determinar de inmediato la fórmula leucocitaria.

- Cifras reducidas de leucocitos y neutrófilos:

Si durante las primeras dieciocho semanas de tratamiento con Leponex el número de leucocitos disminuye a valores situados entre $3500/\text{mm}^3$ y $3000/\text{mm}^3$ o el número absoluto de neutrófilos disminuye a valores situados entre $2000/\text{mm}^3$ y $1500/\text{mm}^3$, se llevarán a cabo por lo menos dos análisis de sangre por semana.

Si después de dieciocho semanas de tratamiento con Leponex el número de leucocitos disminuye a valores situados entre $3000/\text{mm}^3$ y $2500/\text{mm}^3$ o el número absoluto de neutrófilos disminuye a valores situados entre $1500/\text{mm}^3$ y $1000/\text{mm}^3$, se llevarán a cabo por lo menos dos análisis de sangre por semana.

Además, si durante el tratamiento con Leponex el número de leucocitos disminuye considerablemente con respecto al valor inicial, se repetirá el recuento de leucocitos y se determinará la fórmula leucocitaria. Se considera que ha habido una disminución considerable cuando se ha producido una reducción de $3000/\text{mm}^3$ o más en el número de leucocitos, ya sea de forma brusca o bien de forma gradual en un plazo de tres semanas.

Es preciso interrumpir de inmediato el tratamiento con Leponex si durante las primeras dieciocho semanas de tratamiento el número de leucocitos es inferior a $3000/\text{mm}^3$ o si el número absoluto de neutrófilos es inferior a $1500/\text{mm}^3$, o si después de esas primeras dieciocho semanas de tratamiento el número de leucocitos es inferior a $2500/\text{mm}^3$ o el número absoluto de neutrófilos es inferior a $1000/\text{mm}^3$. En este caso, los números de leucocitos y las fórmulas leucocitarias se determinarán a diario y se observará atentamente al paciente por si presenta síntomas pseudogripales u otros síntomas indicativos de infección. Tras la interrupción de Leponex, es necesario hacer análisis de sangre hasta que se haya producido el restablecimiento hemático.

Si después de haber retirado Leponex el número de leucocitos descendiera adicionalmente por debajo de $2000/\text{mm}^3$ o el número absoluto de neutrófilos por debajo de $1000/\text{mm}^3$, la situación se pondrá en manos de un hematólogo con experiencia. Si fuera posible, debe enviarse al paciente a un servicio hematológico especializado, donde acaso se le indique un aislamiento protector y la administración de GM-CSF (factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos) o de G-CSF (factor estimulador de colonias de granulocitos). Se recomienda interrumpir el tratamiento con el factor estimulador de colonias cuando el número de neutrófilos sea nuevamente superior a $1000 / \text{mm}^3$.

Los pacientes a quienes se haya interrumpido la administración de Leponex debido a deficiencias de glóbulos blancos, no deberán recibir de nuevo dicho fármaco.

Se recomienda confirmar los valores hemáticos mediante dos recuentos sanguíneos que se llevarán a cabo dos días seguidos; sin embargo, después del primer recuento sanguíneo se interrumpirá la administración de Leponex.

En caso de interrupción del tratamiento por causas no hemáticas:

En los pacientes tratados con Leponex durante más de dieciocho semanas y cuyo tratamiento haya sido interrumpido más de tres días, pero menos de cuatro semanas, se supervisará semanalmente el número de leucocitos y el número absoluto de neutrófilos durante otras seis semanas. Si no se presenta ninguna anomalía hemática, se puede reanudar la vigilancia a intervalos de no más de cuatro semanas. Si el tratamiento con Leponex ha sido interrumpido durante cuatro semanas o más, se requiere una supervisión semanal durante las siguientes dieciocho semanas de tratamiento.

Otras precauciones:

En caso de eosinofilia, se recomienda interrumpir la administración de Leponex si el número de eosinófilos es superior a $3000/\text{mm}^3$. El tratamiento se deberá reanudar sólo cuando el número de eosinófilos sea inferior a $1000/\text{mm}^3$.

En caso de trombocitopenia, se recomienda interrumpir la administración de Leponex si el número de trombocitos es inferior a $50\,000/\text{mm}^3$.

Durante el tratamiento con Leponex puede aparecer hipotensión ortostática, con o sin síncope. Excepcionalmente (en torno a un caso por cada 3000 pacientes tratados con Leponex) el colapso circulatorio puede ser profundo, en ocasiones acompañado de un paro cardíaco o respiratorio. Es más probable que estos sucesos ocurran durante la fase de ajuste inicial, en asociación con incrementos rápidos de la dosis, pero a veces han aparecido incluso tras la

primera dosis, aunque muy raramente. Por lo tanto, los pacientes que inicien el tratamiento con Leponex han de ser objeto de una estrecha supervisión médica. En raras ocasiones, durante el primer mes de tratamiento y muy esporádicamente después, podría apreciarse una taquicardia persistente en reposo, acompañada de arritmias, disnea o signos y síntomas de insuficiencia cardíaca. Ante tales manifestaciones, se requiere una urgente evaluación diagnóstica que descarte una miocarditis, en especial durante el período de ajuste posológico. Si se confirma el diagnóstico de miocarditis debe suspenderse el tratamiento con Leponex. En las fases avanzadas del tratamiento, estos signos y síntomas pueden aparecer en raras ocasiones y pueden deberse a una cardiomiopatía. Se investigarán entonces las causas y, si se confirma el diagnóstico, se interrumpirá el tratamiento, a menos que los beneficios justifiquen claramente los riesgos para el paciente.

En los pacientes con enfermedad de Parkinson es necesario supervisar la tensión arterial en bipedestación y en decúbito supino durante las primeras semanas de tratamiento.

En los pacientes con antecedentes de convulsiones o que padezcan de trastornos renales o cardiovasculares (nota: los trastornos renales o cardiovasculares graves son contraindicaciones), la dosis inicial debe ser de 12,5 mg administrados una vez el primer día, y el aumento de la dosis deberá ser lento y gradual.

Los pacientes afectados de trastornos hepáticos estables pueden recibir Leponex, pero deben someterse a pruebas periódicas de la función hepática. Estas pruebas deben llevarse a cabo de forma inmediata en los pacientes que manifiesten síntomas de una posible disfunción hepática, como náuseas, vómitos o anorexia, durante el tratamiento con Leponex. Si la elevación de los valores reviste importancia clínica o si aparece una ictericia, el tratamiento con Leponex deberá interrumpirse. Podrá reanudarse sólo cuando los resultados de la prueba de la función hepática sean normales. En tales casos se supervisará estrechamente la función hepática después de reanudar la administración de Leponex.

La clozapina tiene actividad anticolinérgica, que puede producir efectos adversos en todo el organismo. Se vigilará cuidadosamente al paciente en caso de hipertrofia prostática o glaucoma de ángulo estrecho. Leponex, probablemente a causa de sus propiedades anticolinérgicas, se ha asociado a grados variables de trastornos del peristaltismo intestinal, desde estreñimiento hasta oclusión intestinal, retención fecal e íleo paralítico. En contadas ocasiones estos casos han sido mortales.

Durante el tratamiento con Leponex, los pacientes pueden padecer elevaciones transitorias de la temperatura por encima de 38 °C, con mayor frecuencia durante las primeras tres semanas de tratamiento. Por lo general esta fiebre es benigna. En ocasiones puede asociarse con un aumento o una disminución del número de leucocitos. Los pacientes con fiebre deben ser cuidadosamente examinados para descartar la posibilidad de una infección subyacente o la aparición de una agranulocitosis. Si la fiebre es elevada, es posible que se esté en presencia de un síndrome maligno por neurolepticos.

Durante el tratamiento con Leponex, en raras ocasiones se ha observado hiperglucemia grave, a veces con cetoacidosis o coma hiperosmolar, en pacientes sin antecedentes de hiperglucemia. Si bien aún no se ha determinado con certeza la relación causal con Leponex, las concentraciones de glucosa volvían a ser normales en la mayor parte de los pacientes tras la interrupción del fármaco y, en unos pocos casos, una nueva exposición a Leponex producía una recidiva de la hiperglucemia. No se han estudiado los efectos de Leponex sobre el metabolismo de la glucosa de los pacientes con diabetes sacarina. En pacientes sin antecedentes de hiperglucemia se ha señalado la aparición de un deterioro de la tolerancia a la glucosa, hiperglucemia grave, cetoacidosis y coma hiperosmolar. Se deberá tener en cuenta la posibilidad de una reagudización en los pacientes que reciben Leponex y que presentan síntomas de hiperglucemia, tales como polidipsia, poliuria, polifagia o debilidad. En aquellos pacientes con una acusada hiperglucemia durante el tratamiento se debe considerar la posibilidad de interrumpir la administración de Leponex.

Existe el riesgo de alterar el equilibrio metabólico con el resultado de una ligera afectación de la homeostasis de la glucosa, así como la posibilidad de poner de manifiesto una afección prediabética o de agravar una diabetes preexistente. Dado que Leponex puede causar sedación y un aumento de peso, con el consiguiente riesgo de tromboembolia, deberá evitarse la inmovilización de los pacientes.

Con el uso de algunos antipsicóticos atípicos se ha observado un aumento del riesgo de acontecimientos adversos cerebrovasculares en la población afectada de demencia. Se desconoce el mecanismo de este aumento del riesgo. No se puede excluir la posibilidad de ese aumento del riesgo con otros antipsicóticos u otras poblaciones de pacientes. Leponex debe utilizarse con cautela en los pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular.

Al igual que sucede con otros antipsicóticos, se aconseja prudencia en los pacientes diagnosticados de enfermedad cardiovascular o con antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT.

Como en el caso de otros antipsicóticos, se deberá tener cautela cada vez que se prescriba Leponex con medicamentos conocidos por su capacidad de incrementar el intervalo QTc.

Uso en ancianos:

Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis particularmente baja (12,5 mg administrados una vez el primer día) y limitar los aumentos posológicos posteriores a 25 mg/día.

Los ensayos clínicos con Leponex no incluyeron un número suficiente de individuos de más de 65 años para determinar si esta franja etaria responde de manera diferente de los adultos más jóvenes.

Durante el tratamiento con Leponex puede presentarse una hipotensión ortostática y, en raras ocasiones, se ha señalado la aparición de taquicardia, que puede ser sostenida, en los pacientes que tomaban Leponex. Los pacientes ancianos, en especial aquellos cuya función cardiovascular está deteriorada, pueden ser más sensibles a tales efectos.

Estos pacientes pueden ser asimismo especialmente sensibles a los efectos anticolinérgicos de la clozapina, tales como la retención urinaria y el estreñimiento.

Pacientes ancianos con psicosis relacionada con la demencia:

No se ha estudiado la eficacia ni la seguridad de la clozapina en ancianos aquejados de una psicosis relacionada con la demencia. Los estudios de observación sugieren que los pacientes aquejados de tal psicosis que reciben un tratamiento con antipsicóticos corren un elevado riesgo de muerte. En los trabajos publicados, los factores de riesgo que pueden predisponer a esta población de pacientes a un elevado riesgo de muerte cuando reciben tratamiento con antipsicóticos son, por ejemplo, la sedación, la presencia de enfermedades cardíacas (como las arritmias cardíacas) o las enfermedades pulmonares (como la neumonía con o sin aspiración). Leponex debe usarse con precaución en pacientes ancianos con demencia.

Riesgo de aparición de complicaciones graves y potencialmente mortales incluyendo la obstrucción intestinal, isquemia, y perforación por el uso de clozapina.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado:



1. Debe sustentar con estudios clínicos cada uno de los usos propuestos
2. Debe aclarar por qué en el prospecto no incluye la frase “hay riesgo de aparición de complicaciones graves y potencialmente mortales incluyendo la obstrucción intestinal, isquemia, y perforación por el uso de clozapina” tal como lo había solicitado la Sala en el Acta No. 12 de 2011 numeral 3.6.2., la cual si fue incluida en la declaración sucinta.

3.3.5. LUDIOMIL 25 mg

Expediente : 227374
Radicado : 11084467
Fecha : 2011/09/05
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada gragea contiene clorhidrato de maprotilina 25 mg.

Forma farmacéutica: Tableta con cubierta entérica (gragea).

Indicaciones: Antidepresivo.

Contraindicaciones: Pacientes con daño hepático o renal, retención urinaria, falla cardíaca, infarto reciente y defectos de la conducción cardíaca o isquemia cardíaca. Adminístrese con precaución en pacientes con epilepsia o umbral convulsivo bajo, glaucoma de ángulo agudo, hipertrofia prostática, constipación y antecedentes de ingestión y/o concomitantemente con inhibidores de la MAO. Hipersensibilidad a la maprotilina y a cualquier excipiente o sensibilidad cruzada a los antidepresivos tricíclicos. Intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos o fármacos psicotrópicos.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de Contraindicaciones, Advertencias y precauciones.
- Inserto / Prospecto Internacional: Documento de referencia No. 2010-PSB/GLC-0300-s fecha 23/08/2010

Nuevas Indicaciones:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



Depresión:

- Depresión endógena y de inicio tardío (involuntiva).
- Depresión psicógena, reactiva y neurótica; depresión por agotamiento.
- Depresión somatógena.
- Depresión enmascarada (larvada).
- Depresión climatérica.

Otros trastornos del humor (afectivos) caracterizados por ansiedad, disforia o irritabilidad; apatías (especialmente en personas de edad avanzada), síntomas psicósomáticos y somáticos con fondo depresivo o de ansiedad.

El Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV-TR) y la clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud (CIE-10) son sistemas convencionales de clasificación de los trastornos mentales que se utilizan en psiquiatría y que describen de la siguiente manera los trastornos mencionados anteriormente: Tratamiento de episodios depresivos, del trastorno depresivo recurrente o de la depresión profunda (mayor).

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la maprotilina o a cualquiera de los excipientes; sensibilidad cruzada a los antidepresivos tricíclicos. Trastorno convulsivo o disminución del umbral convulsivo (p.ej. lesión cerebral de origen diverso, alcoholismo).

Fase aguda del infarto de miocardio y defectos de la conducción cardíaca. Insuficiencia hepática o renal grave.

Glaucoma de ángulo estrecho o retención de orina (p.ej. debido a una enfermedad prostática).

Tratamiento concomitante con un inhibidor de la MAO

Intoxicación aguda con bebidas alcohólicas, hipnóticos o psicofármacos

Precauciones y advertencias:

- Antiarrítmicos:

Los antiarrítmicos con potentes efectos inhibidores de la CYP2D6 (p.ej. quinidina y propafenona) no deben asociarse con Ludiomil. Los efectos

anticolinérgicos de la quinidina pueden ser sinérgicos con los de Ludiomil, en función de la dosis

- Riesgo de suicidio:

El riesgo de suicidio es una característica inherente de la depresión grave y puede persistir hasta que se observe una remisión notoria. Los pacientes que padecen trastornos depresivos, ya sean adultos o niños, pueden presentar un recrudecimiento de la depresión o de la suicidad y otros síntomas psiquiátricos, independientemente de que estén o no tomando antidepresivos. Los antidepresivos aumentaron el riesgo de ideas y comportamiento suicidas (suicidad) en estudios a corto plazo en niños, adolescentes y adultos jóvenes menores de 25 años con trastornos depresivos y otras afecciones psiquiátricas. También se ha informado que los antidepresivos pueden, en casos raros, exacerbar las tendencias suicidas.

Un estudio sobre el tratamiento profiláctico con Ludiomil para la depresión unipolar indicó un aumento de la conducta suicida en el grupo tratado. Se ha informado que Ludiomil es comparable a otros antidepresivos en cuanto a sobredosis mortales. Es necesario supervisar cuidadosamente al paciente durante todas las fases del tratamiento. Todos los pacientes tratados con Ludiomil para cualquier indicación deben ser objeto de una estrecha vigilancia para detectar un recrudecimiento clínico, tendencias suicidas y otros síntomas psiquiátricos, particularmente durante la fase inicial del tratamiento y cada vez que se modifique la dosis.

En estos pacientes debe considerarse la modificación del régimen terapéutico y posiblemente la suspensión del medicamento, sobre todo si tales alteraciones son graves, de inicio brusco y no formaban parte de los síntomas iniciales. Se debe alertar a las familias y a los cuidadores de los adultos y niños tratados con antidepresivos para indicaciones tanto psiquiátricas como no psiquiátricas sobre la necesidad de vigilar la aparición de otros síntomas psiquiátricos, así como de suicidad, y que señalen tales síntomas inmediatamente a los médicos. Para reducir el riesgo de sobredosis, debe prescribirse la dosis más baja de Ludiomil que permita un tratamiento adecuado del paciente.

- Convulsiones:

Se han notificado casos raros de convulsiones en pacientes sin antecedentes convulsivos que recibieron dosis terapéuticas de Ludiomil. En algunos casos concurrían otros factores de confusión, por ejemplo, una comedicación reductora del umbral convulsivo. El riesgo de que se produzcan convulsiones puede aumentar con la coadministración de antipsicóticos (p.ej. fenotiazinas, risperidona), cuando la coadministración de benzodiazepinas se interrumpe de

forma brusca o cuando se aumenta rápidamente la dosis de Ludiomil sobrepasando la posología recomendada. Si bien no ha podido establecerse una relación de causa y efecto, el riesgo de convulsiones puede reducirse tomando las siguientes medidas:

Usar dosis iniciales bajas, mantener la posología inicial durante dos semanas para luego aumentarla poco a poco, administrar la dosis de mantenimiento más baja que sea eficaz, evitar la administración simultánea de medicamentos que reducen el umbral convulsivo (p.ej. fenotiazinas, risperidona) o ajustar su dosis cuidadosamente, y no reducir rápidamente la dosis de benzodiazepinas. Si Ludiomil se administra junto con un tratamiento electroconvulsivo, debe preverse una supervisión estricta.

- Trastornos cardíacos y vasculares:

Se ha informado que los antidepresivos tricíclicos o tetracíclicos producen arritmias cardíacas, taquicardia sinusal y una prolongación del tiempo de conducción. En los pacientes tratados con Ludiomil, muy raras veces se ha observado taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y taquicardia ventricular en entorchado (torsade de pointes), aunque algunos de estos casos han sido mortales. Se requiere cautela en los pacientes de edad avanzada o con cardiopatías, como por ejemplo antecedentes de infarto de miocardio, arritmias o cardiopatía isquémica. En tales pacientes está indicada la supervisión de la función cardíaca, incluido el ECG, sobre todo si el tratamiento es prolongado. En los pacientes propensos a hipotensión ortostática es necesario medir regularmente la tensión arterial.

- Otros efectos psiquiátricos:

En algunos casos se ha observado una activación de la psicosis en pacientes esquizofrénicos que recibían antidepresivos tricíclicos, y puede que suceda lo mismo con Ludiomil. También se han registrado episodios hipomaniacos o maniacos en pacientes con trastornos bipolares que recibían antidepresivos tricíclicos durante una fase depresiva. En tales casos podría ser necesario reducir la dosis de Ludiomil o suspender el tratamiento y administrar un antipsicótico. La administración simultánea de Ludiomil y antipsicóticos (p.ej. fenotiazinas, risperidona) puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de maprotilina, una disminución del umbral convulsivo y convulsiones. La asociación con la tioridazina, un inhibidor de la CYP2D6, puede originar una intensa arritmia cardíaca. Por consiguiente, puede ser necesario ajustar la dosis. En pacientes predispuestos y de edad avanzada, los antidepresivos tricíclicos pueden provocar psicosis (delirantes) farmacógenas, sobre todo durante la noche. Estas desaparecen en unos cuantos días después de la suspensión del tratamiento.

- Hipoglucemia:

Debe tenerse en cuenta que puede producirse hipoglucemia en los pacientes que reciben un tratamiento simultáneo con Ludiomil e insulina o sulfonilúreas orales. Los pacientes diabéticos deben controlar estrechamente su glucemia al iniciar o interrumpir el tratamiento con Ludiomil.

- Recuento leucocítico:

Aunque con Ludiomil sólo se han notificado casos aislados de alteración del recuento de leucocitos, es preciso efectuar periódicamente recuentos sanguíneos y vigilar la aparición de síntomas como fiebre y dolor de garganta, sobre todo durante los primeros meses de tratamiento. Lo mismo se recomienda durante el tratamiento prolongado.

- Anestesia:

Antes de una anestesia general o local, debe informarse al anestesista que el paciente está tomando Ludiomil. Es más seguro continuar el tratamiento para evitar trastornos debidos a su interrupción antes de la cirugía.

- Poblaciones especiales y tratamiento a largo plazo:

Durante el tratamiento a largo plazo es aconsejable vigilar las funciones hepática y renal. Se recomienda cautela en personas con antecedentes de hipertensión intraocular, intenso estreñimiento crónico o antecedentes de retención de orina, especialmente en presencia de hipertrofia prostática.

Los antidepresivos tricíclicos pueden ocasionar íleo adinámico, sobre todo en pacientes de edad avanzada u hospitalizados. En caso de estreñimiento se deben tomar medidas apropiadas.

Se recomienda precaución en los pacientes con hipertiroidismo o que reciben preparados a base de hormonas tiroideas ya que podrían aumentar los efectos adversos cardíacos.

Se ha notificado un aumento de las caries durante el tratamiento prolongado con antidepresivos. Conviene, pues, efectuar controles odontológicos periódicos durante los tratamientos prolongados. La disminución del lagrimeo y la acumulación relativa de secreción mucosa asociadas con las propiedades anticolinérgicas de los antidepresivos tricíclicos, pueden dañar el epitelio corneal en los pacientes que utilizan lentes de contacto.

- Suspensión del tratamiento:

Debe evitarse la retirada repentina del medicamento o la reducción brusca de la dosis debido al riesgo de reacciones adversas. Si se ha tomado la decisión de suspender el tratamiento, el medicamento debe retirarse progresivamente tan rápidamente como sea posible, teniendo en cuenta que la suspensión brusca puede conllevar ciertos síntomas.

- Lactosa:

Como los comprimidos recubiertos con película Ludiomil contienen lactosa monohidrato, no deben tomarlos los pacientes con los siguientes trastornos hereditarios raros: intolerancia a la galactosa, deficiencia grave de lactasa, malabsorción de glucosa y galactosa.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que las nuevas indicaciones solicitadas corresponden a aspectos sintomáticos incluidos dentro de la indicación actual del medicamento como antidepresivo y por lo tanto, no se justifica incluirlo como nueva indicación.

Adicionalmente esta Sala recomienda aprobar la modificación de contraindicaciones, advertencias y precauciones

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la maprotilina o a cualquiera de los excipientes; sensibilidad cruzada a los antidepresivos tricíclicos. Trastorno convulsivo o disminución del umbral convulsivo (p.ej. lesión cerebral de origen diverso, alcoholismo).

Fase aguda del infarto de miocardio y defectos de la conducción cardíaca. Insuficiencia hepática o renal grave.

Glaucoma de ángulo estrecho o retención de orina (p.ej. debido a una enfermedad prostática).

Tratamiento concomitante con un inhibidor de la MAO

Intoxicación aguda con bebidas alcohólicas, hipnóticos o psicofármacos

Precauciones y advertencias:

- **Antiarrítmicos:**

Los antiarrítmicos con potentes efectos inhibidores de la CYP2D6 (p.ej. quinidina y propafenona) no deben asociarse con Ludiomil. Los efectos anticolinérgicos de la quinidina pueden ser sinérgicos con los de Ludiomil, en función de la dosis

- **Riesgo de suicidio:**

El riesgo de suicidio es una característica inherente de la depresión grave y puede persistir hasta que se observe una remisión notoria. Los pacientes que padecen trastornos depresivos, ya sean adultos o niños, pueden presentar un recrudecimiento de la depresión o de la suicidad y otros síntomas psiquiátricos, independientemente de que estén o no tomando antidepresivos. Los antidepresivos aumentaron el riesgo de ideas y comportamiento suicidas (suicidad) en estudios a corto plazo en niños, adolescentes y adultos jóvenes menores de 25 años con trastornos depresivos y otras afecciones psiquiátricas. También se ha informado que los antidepresivos pueden, en casos raros, exacerbar las tendencias suicidas.

Un estudio sobre el tratamiento profiláctico con Ludiomil para la depresión unipolar indicó un aumento de la conducta suicida en el grupo tratado. Se ha informado que Ludiomil es comparable a otros antidepresivos en cuanto a sobredosis mortales. Es necesario supervisar cuidadosamente al paciente durante todas las fases del tratamiento. Todos los pacientes tratados con Ludiomil para cualquier indicación deben ser objeto de una estrecha vigilancia para detectar un recrudecimiento clínico, tendencias suicidas y otros síntomas psiquiátricos, particularmente durante la fase inicial del tratamiento y cada vez que se modifique la dosis.

En estos pacientes debe considerarse la modificación del régimen terapéutico y posiblemente la suspensión del medicamento, sobre todo si tales alteraciones son graves, de inicio brusco y no formaban parte de los síntomas iniciales. Se debe alertar a las familias y a los cuidadores de los adultos y niños tratados con antidepresivos para indicaciones tanto psiquiátricas como no psiquiátricas sobre la necesidad de vigilar la aparición de otros síntomas psiquiátricos, así como de suicidad, y que señalen tales síntomas inmediatamente a los médicos. Para reducir el riesgo de sobredosis, debe prescribirse la dosis más baja de Ludiomil que permita un tratamiento adecuado del paciente.

- **Convulsiones:**

Se han notificado casos raros de convulsiones en pacientes sin antecedentes convulsivos que recibieron dosis terapéuticas de Ludiomil. En algunos casos concurrían otros factores de confusión, por ejemplo, una comedicación reductora del umbral convulsivo. El riesgo de que se produzcan convulsiones puede aumentar con la coadministración de antipsicóticos (p.ej. fenotiazinas, risperidona), cuando la coadministración de benzodiazepinas se interrumpe de forma brusca o cuando se aumenta rápidamente la dosis de Ludiomil sobrepasando la posología recomendada. Si bien no ha podido establecerse una relación de causa y efecto, el riesgo de convulsiones puede reducirse tomando las siguientes medidas:

Usar dosis iniciales bajas, mantener la posología inicial durante dos semanas para luego aumentarla poco a poco, administrar la dosis de mantenimiento más baja que sea eficaz, evitar la administración simultánea de medicamentos que reducen el umbral convulsivo (p.ej. fenotiazinas, risperidona) o ajustar su dosis cuidadosamente, y no reducir rápidamente la dosis de benzodiazepinas. Si Ludiomil se administra junto con un tratamiento electroconvulsivo, debe preverse una supervisión estricta.

- **Trastornos cardíacos y vasculares:**

Se ha informado que los antidepresivos tricíclicos o tetracíclicos producen arritmias cardíacas, taquicardia sinusal y una prolongación del tiempo de conducción. En los pacientes tratados con Ludiomil, muy raras veces se ha observado taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y taquicardia ventricular en entorchado (torsade de pointes), aunque algunos de estos casos han sido mortales. Se requiere cautela en los pacientes de edad avanzada o con cardiopatías, como por ejemplo antecedentes de infarto de miocardio, arritmias o cardiopatía isquémica. En tales pacientes está indicada la supervisión de la función cardíaca, incluido el ECG, sobre todo si el tratamiento es prolongado. En los pacientes propensos a hipotensión ortostática es necesario medir regularmente la tensión arterial.

- **Otros efectos psiquiátricos:**

En algunos casos se ha observado una activación de la psicosis en pacientes esquizofrénicos que recibían antidepresivos tricíclicos, y puede que suceda lo mismo con Ludiomil. También se han registrado episodios hipomaniacos o maniacos en pacientes con trastornos bipolares que recibían antidepresivos tricíclicos durante una fase depresiva. En tales

casos podría ser necesario reducir la dosis de Ludiomil o suspender el tratamiento y administrar un antipsicótico. La administración simultánea de Ludiomil y antipsicóticos (p.ej. fenotiazinas, risperidona) puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de maprotilina, una disminución del umbral convulsivo y convulsiones. La asociación con la tioridazina, un inhibidor de la CYP2D6, puede originar una intensa arritmia cardíaca. Por consiguiente, puede ser necesario ajustar la dosis. En pacientes predispuestos y de edad avanzada, los antidepresivos tricíclicos pueden provocar psicosis (delirantes) farmacógenas, sobre todo durante la noche. Estas desaparecen en unos cuantos días después de la suspensión del tratamiento.

- **Hipoglucemia:**

Debe tenerse en cuenta que puede producirse hipoglucemia en los pacientes que reciben un tratamiento simultáneo con Ludiomil e insulina o sulfonilureas orales. Los pacientes diabéticos deben controlar estrechamente su glucemia al iniciar o interrumpir el tratamiento con Ludiomil.

- **Recuento leucocítico:**

Aunque con Ludiomil sólo se han notificado casos aislados de alteración del recuento de leucocitos, es preciso efectuar periódicamente recuentos sanguíneos y vigilar la aparición de síntomas como fiebre y dolor de garganta, sobre todo durante los primeros meses de tratamiento. Lo mismo se recomienda durante el tratamiento prolongado.

- **Anestesia:**

Antes de una anestesia general o local, debe informarse al anestesista que el paciente está tomando Ludiomil. Es más seguro continuar el tratamiento para evitar trastornos debidos a su interrupción antes de la cirugía.

- **Poblaciones especiales y tratamiento a largo plazo:**

Durante el tratamiento a largo plazo es aconsejable vigilar las funciones hepática y renal. Se recomienda cautela en personas con antecedentes de hipertensión intraocular, intenso estreñimiento crónico o antecedentes de retención de orina, especialmente en presencia de hipertrofia prostática.

Los antidepresivos tricíclicos pueden ocasionar íleo adinámico, sobre todo en pacientes de edad avanzada u hospitalizados. En caso de estreñimiento se deben tomar medidas apropiadas.

Se recomienda precaución en los pacientes con hipertiroidismo o que reciben preparados a base de hormonas tiroideas ya que podrían aumentar los efectos adversos cardíacos.

Se ha notificado un aumento de las caries durante el tratamiento prolongado con antidepresivos. Conviene, pues, efectuar controles odontológicos periódicos durante los tratamientos prolongados. La disminución del lagrimeo y la acumulación relativa de secreción mucosa asociadas con las propiedades anticolinérgicas de los antidepresivos tricíclicos, pueden dañar el epitelio corneal en los pacientes que utilizan lentes de contacto.

- Suspensión del tratamiento:

Debe evitarse la retirada repentina del medicamento o la reducción brusca de la dosis debido al riesgo de reacciones adversas. Si se ha tomado la decisión de suspender el tratamiento, el medicamento debe retirarse progresivamente tan rápidamente como sea posible, teniendo en cuenta que la suspensión brusca puede conllevar ciertos síntomas.

- Lactosa:

Como los comprimidos recubiertos con película Ludiomil contienen lactosa monohidrato, no deben tomarlos los pacientes con los siguientes trastornos hereditarios raros: intolerancia a la galactosa, deficiencia grave de lactasa, malabsorción de glucosa y galactosa.

Esta Sala considera que el interesado debe ajustar las indicaciones, en el Inserto / Prospecto Internacional: Documento de referencia No. 2010-PSB/GLC-0300-s fecha 23/08/2010, de acuerdo al concepto emitido en este numeral, y reenviarlo para su evaluación.

**3.3.6. TEVETEN® TABLETAS
TEVETEN® PLUS TABLETAS**

Expediente : 19914736/19954232
Radicado : 11091629
Fecha : 2011/09/22
Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Composición: Cada tableta recubierta contiene mesilato de eprosartan 600 mg. Cada tableta recubierta contiene mesilato de eprosartán 600 mg, hidroclorotiazida 12.5 mg.

Forma farmacéutica: Tableta.

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión esencial.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes del producto. Embarazo y lactancia. Insuficiencia hepática. Falla hepática o renal, enfermedad cardíaca coronaria, hiperkalemia, riesgo de falla renal.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la modificación de indicaciones para los productos de la referencia.

Nuevas Indicaciones:

- Tratamiento de la hipertensión esencial
- Prevención secundaria de accidente cerebrovascular.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la prevención secundaria de accidente cerebrovascular es inherente al efecto antihipertensivo del medicamento, cuando dicho accidente se presenta como complicación de la hipertensión arterial, teniendo en cuenta que la hipertensión arterial es un factor de riesgo modificable para el ACV pero, es de anotar, que los factores de riesgo para el ACV son múltiples y sobre muchos de ellos no tendría utilidad el medicamento.

La prevención del ACV es un efecto indirecto a través de la disminución de la presión arterial. La disminución del ACV es una consecuencia, entonces, del efecto antihipertensivo, y no un efecto directo del medicamento y, el control de la hipertensión arterial por cualquier medio, incluyendo otros antihipertensivos, puede contribuir a la disminución de la enfermedad cardio y cerebrovascular.

3.3.7. **EXELON® CÁPSULAS 3.0 mg**
 EXELON® CÁPSULAS 4.5 mg
 EXELON® CÁPSULAS 6.0 mg
 EXELON® CÁPSULAS 1.5 mg



Expediente : 20008025/20008022/20008026/20008023
Radicado : 11094917
Fecha : 2011/09/30
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada cápsula dura contiene rivastigmina hidrógeno tartrato equivalente a rivastigmina base 3.0 mg.

Cada cápsula dura contiene rivastigmina hidrógeno tartrato equivalente a rivastigmina base 4.5 mg.

Cada cápsula dura contiene rivastigmina hidrógeno tartrato equivalente a rivastigmina base 6.0 mg.

Cada cápsula dura contiene rivastigmina hidrógeno tartrato equivalente a rivastigmina base 1.5 mg.

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con demencia del tipo Alzheimer. Tratamiento sintomático de la demencia leve a moderada asociada a la enfermedad de Parkinson.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al principio activo, otros derivados del carbamato o a cualquier excipiente de la formulación, insuficiencia hepática severa, niños, embarazo y lactancia. Precaución cuando se utilice el medicamento en pacientes con enfermedad del seno o arritmias cardíacas severas. Precaución en pacientes con sintomatología sugestiva de estados ulcerosos. No existe experiencia en el tratamiento de pacientes con asma bronquial aguda. Ánimo vigilante.

El interesado solicita la Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia.

- Modificación de indicaciones:

Nuevas indicaciones: Tratamiento de pacientes con demencia leve o moderadamente severa de tipo Alzheimer.

Tratamiento sintomático de la demencia leve a moderadamente severa en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática (PDD).

- Aprobación de información para prescribir: Documento de Referencia No. 2011-PSB/GLC-0378-s. Fecha 05/04/2011

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



El interesado informa que el inserto/prospecto internacional y declaración sucinta, correspondiente al documento No. 2011-PSB/GLC-0378-s, fecha: 05/04/2011, fueron aprobados por medio del Acta No. 40 de 2011 numeral 3.13.27.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de indicaciones únicamente como se relaciona a continuación:

Indicaciones:

Tratamiento sintomático de pacientes con demencia leve o moderadamente severa de tipo Alzheimer.

Tratamiento sintomático de la demencia leve a moderadamente severa en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática (PDD).

El interesado debe ajustar la información para prescribir, documento de Referencia No. 2011-PSB/GLC-0378-s. Fecha 05/04/2011, con las indicaciones aprobadas en este numeral y reenviar el documento para su evaluación

- 3.3.8. EXELON PARCHES 9 mg.
- EXELON PARCHES 18 mg.
- EXELON PARCHES 27 mg,
- EXELON PARCHES 36 mg.

Expediente : 19985874/ 19985987/ 19985986/ 19985985
Radicado : 11094914
Fecha : 2011/09/30
Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición:

Cada parche circular de 5 cm² contiene rivastigmina base 9 mg, rata de liberación in vivo: rivastigmina base 4.6 mg / 24 horas.

Cada parche circular de 10 cm² contiene rivastigmina base 18 mg, rata de liberación in vivo: rivastigmina base 9.5 mg / 24 horas.

Cada parche circular de 15 cm² contiene rivastigmina base 27 mg, rata de liberación in vivo: rivastigmina base 13.3 mg / 24 horas.

Cada parche circular de 20 cm² contiene rivastigmina base 36 mg, rata de liberación in vivo: rivastigmina base 17.4 mg / 24 horas.

Forma farmacéutica: Parche (sistema terapéutico transdérmico)

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con demencia leve o moderada del tipo Alzheimer. Tratamiento sintomático de la demencia leve a moderada asociada con la enfermedad de Parkinson.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, a otros derivados del carbamato o a cualquier excipiente de la formulación, insuficiencia hepática severa, niños, embarazo y lactancia. Precaución cuando se utilice el medicamento en pacientes con enfermedad del seno o arritmias cardíacas severas. Precaución en pacientes con sintomatología sugestiva de estados ulcerosos. No existe experiencia en el tratamiento de pacientes con asma bronquial aguda, ánimo vigilante.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia.

- Modificación de Indicaciones:

Nuevas Indicaciones: Tratamiento de pacientes con demencia leve o moderadamente severa de tipo Alzheimer.

Tratamiento sintomático de la demencia leve a moderadamente severa en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática (PDD).

- Aprobación de información para prescribir documento de referencia No. 2011-PSB/GLC-0379-s Fecha: 05/04/2011
- Aprobación de información sucinta documento de referencia No. 2011-PSB/GLC-0379-s Fecha: 05/04/2011

El interesado informa que el inserto/prospecto internacional, correspondiente al documento No. 2011-PSB/GLC-0379-s fecha: 05/04/2011, fue aprobado por medio del Acta No. 40 de 2011 numerales 3.13.25. y 3.13.26.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de indicaciones únicamente como se relaciona a continuación:

Indicaciones: Tratamiento sintomático de pacientes con demencia leve o moderadamente severa de tipo Alzheimer.

Tratamiento sintomático de la demencia leve a moderadamente severa en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática (PDD).

El interesado debe ajustar la información para prescribir documento de referencia No. 2011-PSB/GLC-0379-s Fecha: 05/04/2011, y la información sucinta documento de referencia No. 2011-PSB/GLC-0379-s Fecha: 05/04/2011, con las indicaciones aprobadas en este numeral y reenviar la documentación para su evaluación

3.3.9. HUMIRA TM

Expediente : 19939766
Radicado : 11094847
Fecha : 2011/09/30
Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.

Composición: Cada jeringa prellenada con 0.8 mL contiene adalimumab 40 mg.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoidea moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes ARME. Espondilitis anquilosante. Pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. Tratamiento de la psoriasis en placa crónica moderada a severa. Artritis idiopática juvenil activa poliarticular o también llamada artritis reumatoide juvenil.

- Artritis temprana (aprobada en resolución: 2003023675)
- Artritis psoriática (aprobada en resolución: 2006025789)
- Espondilitis anquilosante (aprobada en resolución: 2006025789)
- Tratamiento de la psoriasis en placa crónica moderada a severa (aprobada en resolución: 2007021343)
- Inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriática. (Aprobada en resolución: 2008029603)
- Artritis idiopática juvenilativa poliarticular en grupo etario de 13 a 17 años. (aprobada en resolución: 2010028453)

- Pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. (aprobada en resolución: 2010031219)
- Humira ha demostrado curación de la mucosa y cierre de fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa ileocolónica. (Aprobada en resolución: 200721343)
- Humira induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa. Humira reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn. (Aprobado en Acta No. 38 de 2011)

Contraindicaciones: No deberá administrarse a pacientes con conocida hipersensibilidad al adalimumab o a alguno de los excipientes de la formulación. Con el empleo de antagonistas del FNT se ha informado de infecciones serias de sepsis, incluyendo casos fatales. El tratamiento no deberá iniciarse en pacientes con infecciones activas, tales como infecciones crónicas o localizadas, hasta que las mismas estén controladas. La administración deberá suspenderse si los pacientes presentan un nuevo proceso infeccioso hasta que el mismo esté controlado. Se deberá aconsejar a las mujeres en edad fértil evitar el embarazo durante el tratamiento. Durante la lactancia, se deberá decidir entre interrumpir la lactancia o el fármaco, tomando en cuenta la importancia de la medicación para la madre. Indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoidea moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes ARME. Espondilitis anquilosante. Pacientes con enfermedad de crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. Tratamiento de la psoriasis en placa crónica moderada a severa. Inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física, en pacientes con artritis psoriática.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Indicaciones.
- Modificación de Grupo etario.

Nuevas Indicaciones:

Humira en combinación con metrotexato está indicada para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular, en niños y adolescentes de 4 a 17 años de edad, quienes han tenido una inadecuada respuesta a uno o más

medicamentos antireumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs). Humira puede ser dado como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato es inapropiado. Humira no ha sido estudiado en niños menores de 4 años.

Nueva dosificación y Grupo etario:

- Artritis reumatoide, artritis psoriática y espondilitis anquilosante

La dosis recomendada de Humira® para los pacientes adultos con artritis reumatoide, artritis psoriática o espondilitis anquilosante es de 40 mg administrados cada dos semanas en una dosis única vía inyección subcutánea. Metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, drogas anti-inflamatorias no esteroides, analgésicos y otras DMARDs (por sus siglas en inglés), pueden ser continuados durante el tratamiento con Humira®.

En artritis reumatoide, algunos pacientes que no tomaban simultáneamente MTX pueden derivar beneficio adicional de incrementar la frecuencia de dosificación del Humira® a 40 mg, administrados cada semana (opcional).

- Enfermedad de Crohn:

El régimen de dosificación recomendado de HUMIRA® para los pacientes adultos con enfermedad de Crohn es de 160 mg inicialmente en el día 1 (administrados como 4 inyecciones de 40 mg en un día o como 2 inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos), seguido por 80 mg dos semanas más tarde (día 15). Otras dos semanas más tarde (día 29) comienza una dosis de mantenimiento de 40 mg administrada cada dos semanas. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmuno-moduladores (por ejemplo: 6-mercaptopurina y azatioprina durante el tratamiento con Humira®).

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la intensidad de dosificación a 40 mg administrada cada semana.

Algunos pacientes que no hayan respondido a la semana 4 se pueden beneficiar de una terapia de mantenimiento continuado hasta la semana 12. La terapia continuada debe ser reconsiderada cuidadosamente en un paciente que no haya respondido dentro de este periodo de tiempo.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides deben ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

- Psoriasis en placas

La dosis recomendada de Humira® para los pacientes adultos con placas de psoriasis es una dosis inicial de 80 mg, seguido por 40 mg, administrados cada dos semanas, comenzando una semana después de la administración de la dosis inicial.

- Artritis idiopática juvenil poliarticular

Grupo etario aprobado y dosificación:

Edad de 13 a 17 años:

Para adolescentes de 13 a 17 años, se administra una dosis de 40 mg en semanas alternas sin importar el área de superficie corporal.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica generalmente se logra en el lapso de 12 semanas de tratamiento. Debe reconsiderarse cuidadosamente la terapia continua en un paciente que no responde en este período de tiempo.

Se solicita extensión del grupo etario para esta indicación a: Niños y adolescentes de 4- 17 años, por la inclusión del rango de 4- 12 años, al ya aprobado de 13 -17 años

La indicación en el tratamiento de artritis idiopática juvenil poliarticular de 4 a 12 años maneja la siguiente dosificación:

La dosis de Humira recomendada para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, de 4 a 12 años, es de 24 mg/m² de área de superficie corporal hasta una dosis única máxima de 40 mg de adalimumab administrado en semanas alternas, por inyección subcutánea. El volumen para inyección se selecciona con base en la estatura y peso de los pacientes (Tabla 1). Un vial pediátrico de 40 mg está disponible para pacientes que necesitan ser administrados con menos de la dosis completa de 40 mg.

Tabla 1: Dosis de Humira en Mililitros (mL) por estatura y peso de niños con artritis idiopática juvenil poliarticular

| Altura (cm) | Peso corporal total (Kg) | | | | | | | | | | | | |
|-------------|--------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 |
| 80 | 0.2 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | | | | | | | | | |
| 90 | 0.2 | 0.3 | 0.3 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | | | | | | | |
| 100 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.5 | 0.5 | | | | | |
| 110 | 0.3 | 0.3 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.6 | | |
| 120 | 0.3 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.7 | 0.7 |

| | | | | | | | | | | | | | |
|-----|--|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|------|------|------|------|
| 130 | | 0.4 | 0.4 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.7 | 0.7 | 0.7 |
| 140 | | 0.4 | 0.4 | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.8* |
| 150 | | | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.8* | 0.8* |
| 160 | | | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.6 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.8* | 0.8* | 0.8* | 0.8* |
| 170 | | | | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.7 | 0.7 | 0.8* | 0.8* | 0.8* | 0.8* | 0.8* |
| 180 | | | | | 0.6 | 0.7 | 0.7 | 0.8* | 0.8* | 0.8* | 0.8* | 0.8* | 0.8* |

* La dosis única máxima es 40 mg (0.8 mL)

Humira no se ha estudiado en niños menores de 4 años. Datos limitados están disponibles para el tratamiento con Humira en pacientes pediátricos con un peso inferior a 15 Kg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar para el producto de la referencia:

- **Modificación de Indicaciones.**
- **Modificación de Grupo etario.**

Indicaciones:

Humira en combinación con metrotexato está indicada para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular, en niños y adolescentes de 4 a 17 años de edad, quienes han tenido una inadecuada respuesta a uno o más medicamentos antireumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs). Humira puede ser dado como monoterapia en caso de intolerancia al metrotexato o cuando el tratamiento continuado con metrotexato es inapropiado. Humira no ha sido estudiado en niños menores de 4 años.

Dosificación y Grupo etario:

- **Artritis reumatoide, artritis psoriática y espondilitis anquilosante**

La dosis recomendada de Humira® para los pacientes adultos con artritis reumatoide, artritis psoriática o espondilitis anquilosante es de 40 mg administrados cada dos semanas en una dosis única vía inyección subcutánea. Metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, drogas anti-inflamatorias no esteroides, analgésicos y otras DMARDs (por sus siglas en inglés), pueden ser continuados durante el tratamiento con Humira®.

En artritis reumatoide, algunos pacientes que no tomaban simultáneamente MTX pueden derivar beneficio adicional de incrementar

la frecuencia de dosificación del Humira® a 40 mg, administrados cada semana (opcional).

- Enfermedad de Crohn:

El régimen de dosificación recomendado de HUMIRA® para los pacientes adultos con enfermedad de Crohn es de 160 mg inicialmente en el día 1 (administrados como 4 inyecciones de 40 mg en un día o como 2 inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos), seguido por 80 mg dos semanas más tarde (día 15). Otras dos semanas más tarde (día 29) comienza una dosis de mantenimiento de 40 mg administrada cada dos semanas. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmuno-moduladores (por ejemplo: 6-mercaptopurina y azatioprina durante el tratamiento con Humira®).

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la intensidad de dosificación a 40 mg administrada cada semana.

Algunos pacientes que no hayan respondido a la semana 4 se pueden beneficiar de una terapia de mantenimiento continuado hasta la semana 12. La terapia continuada debe ser reconsiderada cuidadosamente en un paciente que no haya respondido dentro de este periodo de tiempo.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides deben ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

- Psoriasis en placas

La dosis recomendada de Humira® para los pacientes adultos con placas de psoriasis es una dosis inicial de 80 mg, seguido por 40 mg, administrados cada dos semanas, comenzando una semana después de la administración de la dosis inicial.

- Artritis idiopática juvenil poliarticular

Grupo etario aprobado y dosificación:

Edad de 13 a 17 años:

Para adolescentes de 13 a 17 años, se administra una dosis de 40 mg en semanas alternas sin importar el área de superficie corporal.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica generalmente se logra en el lapso de 12 semanas de tratamiento. Debe reconsiderarse

cuidadosamente la terapia continua en un paciente que no responde en este período de tiempo.

Se solicita extensión del grupo etario para esta indicación a: Niños y adolescentes de 4- 17 años, por la inclusión del rango de 4- 12 años, al ya aprobado de 13 -17 años

La indicación en el tratamiento de artritis idiopática juvenil poliarticular de 4 a 12 años maneja la siguiente dosificación:

La dosis de Humira recomendada para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, de 4 a 12 años, es de 24 mg/m² de área de superficie corporal hasta una dosis única máxima de 40 mg de adalimumab administrado en semanas alternas, por inyección subcutánea. El volumen para inyección se selecciona con base en la estatura y peso de los pacientes (Tabla 1). Un vial pediátrico de 40 mg está disponible para pacientes que necesitan ser administrados con menos de la dosis completa de 40 mg.

Tabla 1: Dosis de Humira en Mililitros (mL) por estatura y peso de niños con artritis idiopática juvenil poliarticular

| Altura (cm) | Peso corporal total (Kg) | | | | | | | | | | | | |
|-------------|--------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|------|------|------|------|
| | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 |
| 80 | 0.2 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | | | | | | | | | |
| 90 | 0.2 | 0.3 | 0.3 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | | | | | | | |
| 100 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.5 | 0.5 | | | | | |
| 110 | 0.3 | 0.3 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.6 | | |
| 120 | 0.3 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.7 | 0.7 |
| 130 | | 0.4 | 0.4 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.7 | 0.7 | 0.7 |
| 140 | | 0.4 | 0.4 | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.8* |
| 150 | | | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.8* | 0.8* |
| 160 | | | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.6 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.8* | 0.8* | 0.8* | 0.8* |
| 170 | | | | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.7 | 0.7 | 0.8* | 0.8* | 0.8* | 0.8* | 0.8* |
| 180 | | | | | 0.6 | 0.7 | 0.7 | 0.8* | 0.8* | 0.8* | 0.8* | 0.8* | 0.8* |

* La dosis única máxima es 40 mg (0.8 mL)

Humira no se ha estudiado en niños menores de 4 años. Datos limitados están disponibles para el tratamiento con Humira en pacientes pediátricos con un peso inferior a 15 Kg.

3.3.10. SEROQUEL ® XR 50 mg.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
 Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
 Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





SEROQUEL® XR 150 mg.
SEROQUEL® XR 200 mg.
SEROQUEL® XR 300 mg.
SEROQUEL® XR 400 mg.

Expediente : 19999459/ 20035929/ 19999460/ 19999461/ 19999461
Radicado : 11093316
Fecha : 2011/09/28
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene 57.56 mg de fumarato de quetiapina equivalente a 50 mg de quetiapina.

Cada comprimido recubierto contiene 172.69 mg de fumarato de quetiapina equivalente a 150 mg de quetiapina.

Cada comprimido recubierto contiene 88.86% de fumarato de quetiapina equivalente a 200 mg de quetiapina.

Cada comprimido recubierto contiene fumarato de quetiapina equivalente a 300 mg de quetiapina.

Cada comprimido recubierto contiene 460.5 mg de fumarato de quetiapina 460.5 mg equivalente a 400 mg de quetiapina.

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

I. Esquizofrenia

II. Trastorno bipolar incluyendo:

- Episodios maníacos asociados con trastorno bipolar.
- Episodios depresivos asociados con trastorno bipolar.
- Tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I (episodio maniaco, mixto o depresivo) como monoterapia o en combinación con un estabilizador del ánimo (litio o valproato).

III. Trastorno depresivo mayor: Tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM) como terapia adjunta a un antidepresivo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto, embarazo, lactancia y pacientes menores de 18 años. Se requiere evaluación oftalmológica periódica durante el tratamiento.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



El interesado solicita la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia.

- Modificación de indicaciones.
- Información para prescribir 2-2011 Fecha de revisión del texto: 21 de julio de 2011.

Nuevas Indicaciones:

I. Esquizofrenia

II. Trastorno bipolar incluyendo:

- Episodios maniacos asociados con trastorno bipolar.
- Episodios depresivos asociados con trastorno bipolar.
- Tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I (episodio maniaco, mixto o depresivo) como monoterapia o en combinación con un estabilizador del ánimo (litio o valproato).

III. Trastorno depresivo mayor: Tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM) como terapia adjunta a un antidepresivo.

IV. Trastorno de ansiedad generalizada.

V. Prevención de recaída en pacientes estables con trastorno de ansiedad generalizada que han sido mantenidos con Seroquel XR®.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar, para los productos de la referencia, la modificación de indicaciones, únicamente como se relaciona a continuación:

Indicaciones:

I. Esquizofrenia

II. Trastorno bipolar incluyendo:

- Episodios maniacos asociados con trastorno bipolar.
- Episodios depresivos asociados con trastorno bipolar.
- Tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I (episodio maniaco, mixto o depresivo) como monoterapia o en combinación con un estabilizador del ánimo (litio o valproato).

III. Trastorno depresivo mayor: Tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM) como terapia adjunta a un antidepresivo.

IV. Tratamiento alternativo del trastorno de ansiedad generalizada cuando no ha habido respuesta o no pueden emplearse otros medicamentos para esta indicación.

V. Prevención de recaída en pacientes estables con trastorno de ansiedad generalizada que han sido mantenidos con Seroquel XR®.

Adicionalmente esta Sala considera que el interesado debe ajustar la Información para prescribir 2-2011 Fecha de revisión del texto: 21 de julio de 2011 con las indicaciones aprobadas en este numeral, y reenviar el documento para su evaluación.

3.3.11. ROTARIX® VACUNA

Expediente : 19951123
Radicado : 11093075
Fecha : 2011/09/27
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada frasco vial con polvo liofilizado contiene: rotavirus humano vivo atenuado, cepa RIX4414 UI, no menos de 10 a la 6.0 CCID50

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a suspensión oral.

Indicaciones: Indicado para la inmunización activa de lactantes contra la gastroenteritis causada por rotavirus, desde las 5 semanas de edad en adelante. Se ha demostrado protección cruzada con el serotipo G1 y los serotipos no G1.

Contraindicaciones: No debe administrarse a sujetos con hipersensibilidad conocida después de la administración previa de la vacuna o a cualquier componente de la vacuna. No debe administrarse a sujetos con cualquier antecedente de enfermedad gastrointestinal crónica incluyendo cualquier malformación congénita no corregida del tracto gastrointestinal. Debe ser pospuesta en los sujetos que padezcan enfermedad febril intensa aguda. Sin embargo, la presencia de una infección leve no es una contraindicación para la inmunización. Debe ser pospuesta en los sujetos que padezcan diarrea o vómito. No se ha estudiado específicamente en personas con conocida inmunodeficiencia primaria o secundaria. La vacuna no protege contra la gastroenteritis causada por otros patógenos diferentes al rotavirus. No está

proyectado para uso en adultos, por lo tanto, no hay datos sobre el uso durante el embarazo o la lactancia en humanos y no se han hecho estudios de reproducción en animales.

El interesado solicita la Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones.
- Modificación Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones.
- Información para prescribir versión GDS13/IP11 (22-Jun-2011).

Nuevas indicaciones:

Rotarix® está indicada para la inmunización activa de niños entre las 6 semanas y las 24 semanas de edad para la prevención de la gastroenteritis causada por rotavirus. Se ha demostrado protección cruzada con el serotipo G1 y los serotipos no G1 (tales como G2, G3, G4, G9)

Nuevas Contraindicaciones, advertencias y precauciones:

Contraindicaciones: Rotarix® no debe administrarse a sujetos con hipersensibilidad conocida después de la administración previa de la vacuna Rotarix® o a cualquier componente de la vacuna.

Sujetos con antecedentes de invaginación intestinal.

Pacientes con malformaciones congénitas no corregidas del tracto gastrointestinal (como divertículo de Meckel) que pudieran predisponer a invaginación intestinal.

Sujetos con síndrome de inmunodeficiencia combinada severa (SCID).

Advertencias y Precauciones:

Es una buena práctica clínica que la vacunación vaya precedida por una revisión de la historia clínica (especialmente en lo que respecta a la vacunación previa y a la posible ocurrencia de eventos adversos) así como de un examen clínico.

Al igual que con otras vacunas, la administración de Rotarix® debe posponerse en los sujetos que padezcan una enfermedad febril aguda grave. Sin embargo, la presencia de una infección leve, como catarro, no deberá ocasionar el aplazamiento de la vacunación.



La administración de Rotarix® debe posponerse en los sujetos que padezcan diarrea o vómito. No se cuenta con datos sobre la seguridad y eficacia de Rotarix® en lactantes con enfermedades gastrointestinales. La administración de Rotarix® puede considerarse con precaución en estos lactantes cuando, en opinión del médico, la no administración de la vacuna represente un riesgo mayor.

El riesgo de invaginación intestinal se ha evaluado en un ensayo a gran escala sobre seguridad (incluyendo a 63,225 lactantes) realizado en Latinoamérica y Finlandia. No se observó ningún aumento del riesgo de invaginación intestinal en este ensayo clínico después de la administración de Rotarix® al compararse con placebo.

Sin embargo, los datos de seguridad de post-comercialización indican un incremento transitorio de la incidencia de invaginación intestinal en el período de 31 días, principalmente en el transcurso de los 7 días posteriores a la administración de la primera dosis de Rotarix®. La incidencia global de invaginación intestinal sigue siendo rara. No se ha establecido si Rotarix® afecta la incidencia global de invaginación intestinal.

Por lo tanto, como medida de precaución, los profesionales de la salud deberán realizar el seguimiento de cualquier síntoma indicativo de invaginación intestinal (dolor abdominal severo, vómito persistente, heces con sangre, distensión abdominal y/o fiebre alta). Los padres/tutores, deberán ser aconsejados que informen prontamente sobre la aparición de tales síntomas.

Para los sujetos con predisposición a la invaginación intestinal.

La administración de Rotarix® a lactantes inmunosuprimidos, incluidos los lactantes que estén recibiendo una terapia inmunosupresora, deberá basarse en una consideración cuidadosa de los beneficios y riesgos potenciales.

La excreción del virus de la vacuna en las heces se sabe que ocurre después de la vacunación y dura 10 días en promedio con una excreción máxima alrededor del 7º día. En ensayos clínicos se han observado casos de transmisión del virus de la vacuna excretada a contactos seronegativos de los vacunados sin ocasionarles ningún síntoma clínico. Rotarix® deberá administrarse con precaución a individuos con contactos cercanos inmunocomprometidos, tales como individuos con neoplasias, o que estén de otro modo inmunosuprimidos, o recibiendo una terapia inmunosupresora. Deberá aconsejarse a contactos de vacunados de forma reciente que mantengan una higiene cuidadosa (incluyendo lavarse las manos) al cambiar los pañales del niño.





Al igual que con cualquier vacuna, pudiera no inducirse en todos los vacunados una respuesta inmunológica protectora.

Actualmente se desconoce el grado de protección que Rotarix® podría proporcionar frente a las cepas de rotavirus que no hayan estado circulando durante la realización de los ensayos clínicos.

Rotarix® no protege contra las gastroenteritis causadas por otros patógenos diferentes al rotavirus.

Rotarix® no debe inyectarse bajo ninguna circunstancia.

Embarazo y lactancia: Rotarix® no es para el uso en adultos. Por lo tanto, no hay datos sobre el uso durante el embarazo o la lactancia en humanos, y no se han hecho estudios de reproducción en animales.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar para el producto de la referencia:

- **Modificación de indicaciones.**
- **Modificación Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones.**
- **Información para prescribir versión GDS13/IP111 (22-Jun-2011).**

Indicaciones:

Rotarix® está indicada para la inmunización activa de niños entre las 6 semanas y las 24 semanas de edad para la prevención de la gastroenteritis causada por rotavirus. Se ha demostrado protección cruzada con el serotipo G1 y los serotipos no G1 (tales como G2, G3, G4, G9)

Contraindicaciones: Rotarix® no debe administrarse a sujetos con hipersensibilidad conocida después de la administración previa de la vacuna Rotarix® o a cualquier componente de la vacuna.

Sujetos con antecedentes de invaginación intestinal.

Pacientes con malformaciones congénitas no corregidas del tracto gastrointestinal (como divertículo de Meckel) que pudieran predisponer a invaginación intestinal.

Sujetos con síndrome de inmunodeficiencia combinada severa (SCID).



Advertencias y Precauciones:

Es una buena práctica clínica que la vacunación vaya precedida por una revisión de la historia clínica (especialmente en lo que respecta a la vacunación previa y a la posible ocurrencia de eventos adversos) así como de un examen clínico.

Al igual que con otras vacunas, la administración de Rotarix® debe posponerse en los sujetos que padezcan una enfermedad febril aguda grave. Sin embargo, la presencia de una infección leve, como catarro, no deberá ocasionar el aplazamiento de la vacunación.

La administración de Rotarix® debe posponerse en los sujetos que padezcan diarrea o vómito. No se cuenta con datos sobre la seguridad y eficacia de Rotarix® en lactantes con enfermedades gastrointestinales. La administración de Rotarix® puede considerarse con precaución en estos lactantes cuando, en opinión del médico, la no administración de la vacuna represente un riesgo mayor.

El riesgo de invaginación intestinal se ha evaluado en un ensayo a gran escala sobre seguridad (incluyendo a 63,225 lactantes) realizado en Latinoamérica y Finlandia. No se observó ningún aumento del riesgo de invaginación intestinal en este ensayo clínico después de la administración de Rotarix® al compararse con placebo.

Sin embargo, los datos de seguridad de post-comercialización indican un incremento transitorio de la incidencia de invaginación intestinal en el período de 31 días, principalmente en el transcurso de los 7 días posteriores a la administración de la primera dosis de Rotarix®. La incidencia global de invaginación intestinal sigue siendo rara. No se ha establecido si Rotarix® afecta la incidencia global de invaginación intestinal.

Por lo tanto, como medida de precaución, los profesionales de la salud deberán realizar el seguimiento de cualquier síntoma indicativo de invaginación intestinal (dolor abdominal severo, vómito persistente, heces con sangre, distensión abdominal y/o fiebre alta). Los padres/tutores, deberán ser aconsejados que informen prontamente sobre la aparición de tales síntomas.

Para los sujetos con predisposición a la invaginación intestinal.

La administración de Rotarix® a lactantes inmunosuprimidos, incluidos los lactantes que estén recibiendo una terapia inmunosupresora, deberá

basarse en una consideración cuidadosa de los beneficios y riesgos potenciales.

La excreción del virus de la vacuna en las heces se sabe que ocurre después de la vacunación y dura 10 días en promedio con una excreción máxima alrededor del 7º día. En ensayos clínicos se han observado casos de transmisión del virus de la vacuna excretada a contactos seronegativos de los vacunados sin ocasionarles ningún síntoma clínico. Rotarix® deberá administrarse con precaución a individuos con contactos cercanos inmunocomprometidos, tales como individuos con neoplasias, o que estén de otro modo inmunosuprimidos, o recibiendo una terapia inmunosupresora. Deberá aconsejarse a contactos de vacunados de forma reciente que mantengan una higiene cuidadosa (incluyendo lavarse las manos) al cambiar los pañales del niño.

Al igual que con cualquier vacuna, pudiera no inducirse en todos los vacunados una respuesta inmunológica protectora.

Actualmente se desconoce el grado de protección que Rotarix® podría proporcionar frente a las cepas de rotavirus que no hayan estado circulando durante la realización de los ensayos clínicos.

Rotarix® no protege contra las gastroenteritis causadas por otros patógenos diferentes al rotavirus.

Rotarix® no debe inyectarse bajo ninguna circunstancia.

Embarazo y lactancia: Rotarix® no es para el uso en adultos. Por lo tanto, no hay datos sobre el uso durante el embarazo o la lactancia en humanos, y no se han hecho estudios de reproducción en animales.

3.3.12. ROTARIX® SUSPENSIÓN ORAL

Expediente : 19991862
Radicado : 11093266
Fecha : 2011/09/28
Interesado : GlaxoSmithKline Biologicals S.A.

Composición: Cada dosis de suspensión oral contiene rotavirus humano atenuado (Cepa RIX4414) cantidad 10X1.000.000 CCID50

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones: Prevención de la gastroenteritis causada por serotipos G1 y no G1 (tales como G2, G3, G4, G9), el curso de la vacunación consiste en dos dosis. La primera dosis puede ser administrada desde la edad de 6 semanas. Debe haber un intervalo de al menos 4 semanas entre la dosis y el curso de la vacunación debe ser completado cerca de las 24 semanas de edad.

Contraindicaciones: No administrarse a sujetos con hipersensibilidad conocida después de la administración previa de la vacuna Rotarix® o a cualquier componente de la vacuna. Pacientes con malformaciones congénitas no corregidas del tracto gastrointestinal (como divertículo de Meckel) que pudieran predisponer a invaginación intestinal.

El interesado solicita la Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de Indicaciones.
- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias.
- Información para prescribir versión GDS010/IPI07 (22-JUN-2011).

Nuevas Indicaciones:

Rotarix® está indicada para la inmunización activa de niños entre las 6 semanas y las 24 semanas de edad para la prevención de la gastroenteritis causada por Rotavirus. Se ha demostrado protección cruzada con el serotipo G1 y los serotipos no G1 (tales como G2, G3, G4, G9)

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Contraindicaciones:

Rotarix® no debe administrarse a sujetos con hipersensibilidad conocida después de la administración previa de la vacuna Rotarix® o a cualquier componente de la vacuna.

Sujetos con antecedentes de invaginación intestinal.

Pacientes con malformaciones congénitas no corregidas del tracto gastrointestinal (como divertículo de Meckel) que pudieran predisponer a invaginación intestinal.

Sujetos con síndrome de Inmunodeficiencia Combinada Severa (SCID)

Precauciones y Advertencias:



Es una buena práctica clínica que la vacunación vaya precedida por una revisión de la historia clínica (especialmente en lo que respecta a la vacunación previa y a la posible ocurrencia de eventos adversos) así como de un examen clínico.

Al igual que con otras vacunas, la administración de Rotarix® debe posponerse en los sujetos que padezcan una enfermedad febril aguda grave. Sin embargo, la presencia de una infección leve, como catarro, no deberá ocasionar el aplazamiento de la vacunación.

La administración de Rotarix® debe posponerse en los sujetos que padezcan diarrea o vómito.

No se cuenta con datos sobre la seguridad y eficacia de Rotarix® en lactantes con enfermedades gastrointestinales. La administración de Rotarix® puede considerarse con precaución en estos lactantes cuando, en opinión del médico, la no administración de la vacuna represente un riesgo mayor.

El riesgo de invaginación intestinal se ha evaluado en un ensayo a gran escala sobre seguridad (incluyendo a 63,225 lactantes) realizado en Latinoamérica y Finlandia. No se observó ningún aumento del riesgo de invaginación intestinal en este ensayo clínico después de la administración de Rotarix® al compararse con placebo.

Sin embargo, los datos de seguridad de post-comercialización indican un incremento transitorio de la incidencia de invaginación intestinal en el período de 31 días principalmente en el transcurso de los 7 días posteriores a la administración de la primera dosis de Rotarix®. La incidencia global de invaginación intestinal sigue siendo rara. No se ha establecido si Rotarix® afecta la incidencia global de invaginación intestinal.

Por lo tanto, como medida de precaución, los profesionales de la salud deberán realizar el seguimiento de cualquier síntoma indicativo de invaginación intestinal (dolor abdominal severo, vómito persistente, heces con sangre, distensión abdominal y /o fiebre alta). Los padres/tutores, deberán ser aconsejados que informen prontamente sobre la aparición de tales síntomas.

Para los sujetos con predisposición a la invaginación intestinal.

La administración de Rotarix® a lactantes inmunosuprimidos, incluidos los lactantes que estén recibiendo una terapia inmunosupresora, deberá basarse en una consideración cuidadosa de los beneficios y riesgos potenciales.



La excreción del virus de la vacuna en las heces se sabe que ocurre después de la vacunación y dura 10 días en promedio con una excreción máxima alrededor del 7°. En ensayos clínicos se han observado casos de transmisión del virus de la vacuna excretada a contactos seronegativos de los vacunados sin ocasionarles ningún síntoma clínico. Rotarix® deberá administrarse con precaución a individuos con contactos cercanos inmunocomprometidos, tales como individuos con neoplasias, o que estén de otro modo inmunosuprimidos o recibiendo una terapia inmunosupresora. Deberá aconsejarse a contactos de vacunados de forma reciente que mantengan una higiene cuidadosa (incluyendo lavarse las manos) al cambiar los pañales del niño.

Al igual que con cualquier vacuna, pudiera no inducirse en todos los vacunados una respuesta inmunológica protectora.

Actualmente se desconoce el grado de protección que Rotarix® podría proporcionar frente a las cepas de rotavirus que no hayan estado circulando durante la realización de los ensayos clínicos.

Rotarix® no protege contra las gastroenteritis causadas por otros patógenos diferentes al rotavirus.

Rotarix® no debe inyectarse bajo ninguna circunstancia.

Embarazo y lactancia: Rotarix® no es para el uso en adultos. Por lo tanto, no hay datos sobre el uso durante el embarazo o la lactancia en humanos, y no se han hecho estudios de reproducción en animales.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar para el producto de la referencia:

- **Modificación de Indicaciones.**
- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias.**
- **Información para prescribir versión GDS010/IPI07 (22-JUN-2011).**

Indicaciones:

Rotarix® está indicada para la inmunización activa de niños entre las 6 semanas y las 24 semanas de edad para la prevención de la gastroenteritis causada por Rotavirus. Se ha demostrado protección cruzada con el serotipo G1 y los serotipos no G1 (tales como G2, G3, G4, G9)

Contraindicaciones:



Rotarix® no debe administrarse a sujetos con hipersensibilidad conocida después de la administración previa de la vacuna Rotarix® o a cualquier componente de la vacuna.

Sujetos con antecedentes de invaginación intestinal.

Pacientes con malformaciones congénitas no corregidas del tracto gastrointestinal (como divertículo de Meckel) que pudieran predisponer a invaginación intestinal.

Sujetos con síndrome de Inmunodeficiencia Combinada Severa (SCID)

Precauciones y Advertencias:

Es una buena práctica clínica que la vacunación vaya precedida por una revisión de la historia clínica (especialmente en lo que respecta a la vacunación previa y a la posible ocurrencia de eventos adversos) así como de un examen clínico.

Al igual que con otras vacunas, la administración de Rotarix® debe posponerse en los sujetos que padezcan una enfermedad febril aguda grave. Sin embargo, la presencia de una infección leve, como catarro, no deberá ocasionar el aplazamiento de la vacunación.

La administración de Rotarix® debe posponerse en los sujetos que padezcan diarrea o vómito.

No se cuenta con datos sobre la seguridad y eficacia de Rotarix® en lactantes con enfermedades gastrointestinales. La administración de Rotarix® puede considerarse con precaución en estos lactantes cuando, en opinión del médico, la no administración de la vacuna represente un riesgo mayor.

El riesgo de invaginación intestinal se ha evaluado en un ensayo a gran escala sobre seguridad (incluyendo a 63,225 lactantes) realizado en Latinoamérica y Finlandia. No se observó ningún aumento del riesgo de invaginación intestinal en este ensayo clínico después de la administración de Rotarix® al compararse con placebo.

Sin embargo, los datos de seguridad de post-comercialización indican un incremento transitorio de la incidencia de invaginación intestinal en el período de 31 días principalmente en el transcurso de los 7 días posteriores a la administración de la primera dosis de Rotarix®. La incidencia global de invaginación intestinal sigue siendo rara. No se ha





establecido si Rotarix® afecta la incidencia global de invaginación intestinal.

Por lo tanto, como medida de precaución, los profesionales de la salud deberán realizar el seguimiento de cualquier síntoma indicativo de invaginación intestinal (dolor abdominal severo, vómito persistente, heces con sangre, distensión abdominal y /o fiebre alta). Los padres/tutores, deberán ser aconsejados que informen prontamente sobre la aparición de tales síntomas.

Para los sujetos con predisposición a la invaginación intestinal.

La administración de Rotarix® a lactantes inmunosuprimidos, incluidos los lactantes que estén recibiendo una terapia inmunosupresora, deberá basarse en una consideración cuidadosa de los beneficios y riesgos potenciales.

La excreción del virus de la vacuna en las heces se sabe que ocurre después de la vacunación y dura 10 días en promedio con una excreción máxima alrededor del 7º. En ensayos clínicos se han observado casos de transmisión del virus de la vacuna excretada a contactos seronegativos de los vacunados sin ocasionarles ningún síntoma clínico. Rotarix® deberá administrarse con precaución a individuos con contactos cercanos inmunocomprometidos, tales como individuos con neoplasias, o que estén de otro modo inmunosuprimidos o recibiendo una terapia inmunosupresora. Deberá aconsejarse a contactos de vacunados de forma reciente que mantengan una higiene cuidadosa (incluyendo lavarse las manos) al cambiar los pañales del niño.

Al igual que con cualquier vacuna, pudiera no inducirse en todos los vacunados una respuesta inmunológica protectora.

Actualmente se desconoce el grado de protección que Rotarix® podría proporcionar frente a las cepas de rotavirus que no hayan estado circulando durante la realización de los ensayos clínicos.

Rotarix® no protege contra las gastroenteritis causadas por otros patógenos diferentes al rotavirus.

Rotarix® no debe inyectarse bajo ninguna circunstancia.

Embarazo y lactancia: Rotarix® no es para el uso en adultos. Por lo tanto, no hay datos sobre el uso durante el embarazo o la lactancia en humanos, y no se han hecho estudios de reproducción en animales.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





3.3.13. AVELOX 400 mg COMPRIMIDOS

Expediente : 19902058
Radicado : 11092148
Fecha : 2011/09/23
Interesado : Bayer Schering Pharma A.G.

Composición: Cada tableta recubierta contiene moxifloxacino clorhidrato 436,8 mg equivalente a moxifloxacino 400 mg.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

Indicaciones: Tratamiento alternativo de infecciones bacterianas del tracto respiratorio, en infecciones cutáneas y de tejidos blandos en pacientes mayores de 18 años, infecciones intraabdominales complicadas, incluidas infecciones polimicrobianas como las de los abscesos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes o a otras quinolonas. Contraindicado en niños, adolescentes en fase de crecimiento, embarazo y lactancia. Adminístrese con precaución en pacientes con síndromes convulsivos y alteraciones psicóticas.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de Indicaciones.
- Información para prescribir versión 18 vigente desde 03-Mayo-2011.

Nuevas Indicaciones:

Avelox 400 mg comprimidos con cubierta pelicular está indicado para el tratamiento de las infecciones bacterianas siguientes causadas por cepas sensibles:

- Infecciones de las vías respiratorias:

Exacerbación aguda de bronquitis crónica

Neumonía adquirida en la comunidad (NAC), incluyendo las NAC causadas por cepas multirresistentes*

Sinusitis aguda

- Infecciones no complicadas de la piel y estructuras dérmicas

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



- Enfermedad inflamatoria pélvica no complicada (es decir, infecciones del aparato genital femenino superior, incluyendo salpingitis y endometritis)
- Infecciones complicadas de la piel y estructuras dérmicas (incluyendo infecciones del pie diabético)
- Infecciones intraabdominales complicadas, incluidas infecciones polimicrobianas como abscesos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar para el producto de la referencia:

- **Modificación de Indicaciones.**
- **Información para prescribir versión 18 vigente desde 03-Mayo-2011.**

Indicaciones:

Avelox 400 mg comprimidos con cubierta pelicular está indicado para el tratamiento de las infecciones bacterianas siguientes causadas por cepas sensibles:

- **Infecciones de las vías respiratorias:**

**Exacerbación aguda de bronquitis crónica
Neumonía adquirida en la comunidad (NAC), incluyendo las NAC causadas por cepas multirresistentes***

Sinusitis aguda

- **Infecciones no complicadas de la piel y estructuras dérmicas**
- **Enfermedad inflamatoria pélvica no complicada (es decir, infecciones del aparato genital femenino superior, incluyendo salpingitis y endometritis)**
- **Infecciones complicadas de la piel y estructuras dérmicas (incluyendo infecciones del pie diabético)**
- **Infecciones intraabdominales complicadas, incluidas infecciones polimicrobianas como abscesos.**

3.3.14. FLOLAN INYECTABLE 1,5 mg

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



Expediente : 19919673
Radicado : 11091967
Fecha : 2011/09/23
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada vial contiene epoprostenol sódico equivalente epoprostenol 1,5 mg

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Indicado durante la hemodiálisis cuando la heparina comporta un riesgo elevado de provocar o de exacerbar una hemorragia, o cuando la administración de heparina es contraindicada por otra causa. Tratamiento intravenoso a largo plazo de la hipertensión pulmonar primaria (HPP) moderada o grave en paciente con una clase funcional III o IV y de la hipertensión pulmonar secundaria debida a una enfermedad vascular pulmonar precapilar intrínseca.

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco. Pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva secundaria a una disfunción ventricular izquierda grave. No debería ser utilizado de forma crónica en los pacientes que desarrollan un edema pulmonar durante el periodo de ajuste de la dosis. Se debe tener cuidado en evitar la extravasación durante su administración y el consiguiente riesgo de lesión tisular. Es recomendable efectuar una monitorización estándar de la actividad anticoagulante en pacientes que reciben simultáneamente fármacos anticoagulantes.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de Indicaciones.

Nuevas Indicaciones:

Diálisis Renal:

El uso de Flolan se indica en la diálisis renal cuando el uso de heparina conlleva a un alto riesgo de ocasionar o agravar el sangrado, o cuando el uso de heparina se contraindique por otro motivo.

Hipertensión Pulmonar Primaria o Secundaria:

Flolan también se indica en el tratamiento intravenoso a largo plazo de la hipertensión pulmonar primaria (HPP) de grado moderado a severo, en

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



los pacientes pertenecientes a las clases III y IV funcionales de la New York Heart Association (NYHA)*, e. hipertensión pulmonar precapilar secundaria a enfermedad vascular intrínseca.

* Clase III Funcional de la NYHA –pacientes con enfermedades cardiovasculares y limitación física manifiesta, ocasionada por el desarrollo de dolor, disnea, fatiga o palpitación al realizar un esfuerzo leve. Clase IV funcional de la NYHA –pacientes que exhiben los síntomas cardíacos mencionados anteriormente en estado de reposo, los cuales empeoran al realizarse el más ligero esfuerzo físico.

- Información para prescribir versión GDS18/IPI08 (31-May-2011).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar para el producto de la referencia la modificación de Indicaciones y la Información para prescribir versión GDS18/IPI08 (31-May-2011).

Indicaciones:

Diálisis Renal:

El uso de Flolan se indica en la diálisis renal cuando el uso de heparina conlleve a un alto riesgo de ocasionar o agravar el sangrado, o cuando el uso de heparina se contraíndique por otro motivo.

Hipertensión Pulmonar Primaria o Secundaria:

Flolan también se indica en el tratamiento intravenoso a largo plazo de la hipertensión pulmonar primaria (HPP) de grado moderado a severo, en los pacientes pertenecientes a las clases III y IV funcionales de la New York Heart Association (NYHA)*, e. hipertensión pulmonar precapilar secundaria a enfermedad vascular intrínseca.

* Clase III Funcional de la NYHA –pacientes con enfermedades cardiovasculares y limitación física manifiesta, ocasionada por el desarrollo de dolor, disnea, fatiga o palpitación al realizar un esfuerzo leve. Clase IV funcional de la NYHA –pacientes que exhiben los síntomas cardíacos mencionados anteriormente en estado de reposo, los cuales empeoran al realizarse el más ligero esfuerzo físico.

**3.3.15. NOVOSEVEN RT 1 mg.
NOVOSEVEN RT 2 mg.
NOVOSEVEN RT 5 mg.**



Expediente : 20021985/ 20015482/ 20021986
Radicado : 11094969
Fecha : 2011/09/30
Interesado : Novo Nordisk Pharma Operartions A/S

Composición:

Cada frasco vial contiene: factor VIIA recombinante de coagulación (rFVIIa) eptacog alfa activado 1.0 mg

Cada frasco vial contiene: factor VIIA recombinante de coagulación (rFVIIa) eptacog alfa activado 2.0 mg

Cada frasco vial contiene: factor VIIA recombinante de coagulación (rFVIIa) eptacog alfa activado 5.0 mg.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Tratamiento de episodios de hemorragia y para la prevención de la hemorragia en pacientes sometidos a cirugía o a procedimientos invasivos dentro de los siguientes grupos: VIII o IX >5BU. En pacientes con hemofilia congénita en los que se prevé una alta respuesta anamnésica a la administración de factor VIII o factor IX. En pacientes con hemofilia adquirida. En pacientes con deficiencia congénita en factor VII. En pacientes con trombostenia de Glanzmann con anticuerpos y refractarios anterior o actualmente a las transfusiones de plaquetas.

Contraindicaciones: No debe usarse en caso de alergia conocida a los constituyentes del producto incluyendo proteínas del ratón hámster o bovinas. Adminístrese con precaución en pacientes ancianos y con signos de enfermedad cardiovascular.

El interesado solicita la Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la modificación de Indicaciones para los productos de la referencia.

Nuevas Indicaciones: Tratamiento de episodios de hemorragia y para la prevención de la hemorragia en pacientes sometidos a cirugía o a procedimientos invasivos dentro de los siguientes grupos: VIII o IX >5BU. En pacientes con hemofilia congénita en los que se prevé una alta respuesta anamnésica a la administración de factor VIII o factor IX. En pacientes con hemofilia adquirida. En pacientes con deficiencia congénita en factor VII. En pacientes con trombostenia de Glanzmann con anticuerpos y refractarios anterior o actualmente a las transfusiones de plaquetas. Profilaxis en pacientes con hemofilia con inhibidores.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de indicaciones, propuesta por el interesado, para los productos de la referencia

Indicaciones: Tratamiento de episodios de hemorragia y para la prevención de la hemorragia en pacientes sometidos a cirugía o a procedimientos invasivos dentro de los siguientes grupos: VIII o IX >5BU. En pacientes con hemofilia congénita en los que se prevé una alta respuesta anamnésica a la administración de factor VIII o factor IX. En pacientes con hemofilia adquirida. En pacientes con deficiencia congénita en factor VII. En pacientes con trombostenia de Glanzmann con anticuerpos y refractarios anterior o actualmente a las transfusiones de plaquetas. Profilaxis en pacientes con hemofilia con inhibidores.

3.3.16. NULOJIX®

Expediente : 20035386
Radicado : 11094880
Fecha : 2011/09/30
Interesado : Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición: Cada vial contiene belatacept 250 mg.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución inyectable intravenosa.

Indicaciones: Nulojix® (belatacept) está indicado para la profilaxis del rechazo de los órganos y la conservación de un injerto funcional en pacientes adultos receptores de un trasplante renal. Nulojix® se ha utilizado en combinación con un antagonista del receptor de interleucina-2 (IL-2), un ácido micofenólico (MPA) y corticosteroides.

Contraindicaciones: Nulojix® está contraindicado en receptores de trasplantes que sean seronegativos para el virus de Epstein-Barr o cuya serología se desconozca. Nulojix® no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad demostrada a Nulojix® o a alguno de sus componentes.

Precauciones y advertencias: Los pacientes tratados con Nulojix® corren mayor riesgo de desarrollar un trastorno linfoproliferativo post-trasplante, específicamente los que afectan al sistema nervioso central. La inmunosupresión puede causar una mayor susceptibilidad a las infecciones y el desarrollo de neoplasias malignas.

Sólo deben recetar Nulojix®, médicos con experiencia en el tratamiento inmunosupresivo y en el manejo de pacientes con trasplante renal. Los pacientes que reciben el fármaco deben recibir atención en instalaciones equipadas y con el personal necesario, y con los recursos de laboratorio y el respaldo médico adecuados. El médico responsable por el tratamiento de mantenimiento debe contar con toda la información necesaria acerca del paciente para el examen de control.

Dosificación y grupo etario:

Para adultos receptores de trasplante renal, Nulojix debe prepararse en función del peso corporal real y administrarse por medio de una infusión intravenosa de 30 minutos, de acuerdo con las recomendaciones de dosis de la Tabla 1.

No se deben administrar dosis de Nulojix más altas que las recomendadas.

No se recomienda modificación de la dosis de Nulojix para un cambio en el peso corporal menor al 10%.

Tabla 1: Dosis* de NULOJIX para Receptores de Trasplante Renal

| Dosis para la fase inicial | Dosis |
|---|----------|
| Día del trasplante, antes de la implantación (Día 1) | 10 mg/kg |
| Día 5, Día 14 y Día 28 (1 mes después del trasplante) | 10 mg/kg |
| Fin de los Meses 2 y 3 después del trasplante | 10 mg/kg |
| Dosis para la fase de mantenimiento | Dosis |
| Mensualmente, empezando al fin del Mes 4 después del trasplante | 5 mg/kg |

* El régimen posológico recomendado es el menos intensivo. [Ver *Estudios Clínicos (14.1)*.]

Los pacientes no requieren medicación previa a la administración de Nulojix.

No se requiere el monitoreo terapéutico del fármaco con Nulojix.

Grupo etario: Adultos.

El interesado solicita la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos:

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de dosificación.
- Inserto versión de septiembre de 2011 - XSP (AR/CO) SEPT.2, 2011.
- Información para prescribir versión de septiembre de 2011 - XSP (AR/CO) SEPT.2, 2011.

Nuevas Indicaciones:

Nulojix® (belatacept) está indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes adultos receptores de un trasplante renal. Nulojix® debe utilizarse en combinación con inducción con basiliximab, micofenolato mofetilo y corticosteroides. Nulojix® sólo debe usarse en pacientes que son EBV seropositivos.

Nueva Dosificación y grupo etario:

La dosis de la infusión total de Nulojix se debe basar en el peso corporal real del paciente en el momento del trasplante, y no se debe modificar durante el transcurso de la terapia, a menos que se produzca un cambio del peso corporal superior al 10%. Las instrucciones posológicas se proporcionan en la Tabla 1. No se recomienda la administración de dosis más altas de las recomendadas ni una posología más frecuente de Nulojix.

Tabla 1: Dosis*† de NULOJIX para receptores de trasplante renal

| Dosis para la fase inicial | Dosis |
|--|----------|
| Día 1 (día del trasplante, antes de la implantación) y Día 5 (aproximadamente 96 horas después de la dosis del Día 1) | 10 mg/kg |
| Final de la Semana 2 y la Semana 4 después del trasplante | 10 mg/kg |
| Final de la Semana 8 y la Semana 12 después del trasplante | 10 mg/kg |
| Dosis para la fase de mantenimiento | Dosis |
| Final de la Semana 16 después del trasplante y cada 4 semanas (más o menos 3 días) de allí en adelante. | 5 mg/kg |

* [Véase Estudios Clínicos (14.1).]

† La dosis recetada para el paciente debe ser divisible uniformemente por 12,5 mg (véase las instrucciones anteriores; por ejemplo, los incrementos divisibles uniformemente son 0; 12,5; 25; 37,5; 50; 62,5; 75; 87,5; y 100).

Nulojix es para usar únicamente como infusión intravenosa. Los pacientes no requieren medicación previa antes de la administración de Nulojix.

Grupo etario: Adultos

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar, para el producto de la referencia:

- **Modificación de indicaciones.**
- **Modificación de dosificación.**
- **Inserto versión de septiembre de 2011 - XSP (AR/CO) SEPT.2, 2011.**
- **Información para prescribir versión de septiembre de 2011 - XSP (AR/CO) SEPT.2, 2011.**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Página 81 de 139



Indicaciones:

Nulojix® (belatacept) está indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes adultos receptores de un trasplante renal. Nulojix® debe utilizarse en combinación con inducción con basiliximab, micofenolato mofetilo y corticosteroides. Nulojix® sólo debe usarse en pacientes que son EBV seropositivos.

Nueva Dosificación y grupo etario:

La dosis de la infusión total de Nulojix se debe basar en el peso corporal real del paciente en el momento del trasplante, y no se debe modificar durante el transcurso de la terapia, a menos que se produzca un cambio del peso corporal superior al 10%. Las instrucciones posológicas se proporcionan en la Tabla 1.

No se recomienda la administración de dosis más altas de las recomendadas ni una posología más frecuente de Nulojix.

Tabla 1: Dosis*† de NULOJIX para receptores de trasplante renal

| Dosis para la fase inicial | Dosis |
|--|----------|
| Día 1 (día del trasplante, antes de la implantación) y Día 5 (aproximadamente 96 horas después de la dosis del Día 1) | 10 mg/kg |
| Final de la Semana 2 y la Semana 4 después del trasplante | 10 mg/kg |
| Final de la Semana 8 y la Semana 12 después del trasplante | 10 mg/kg |
| Dosis para la fase de mantenimiento | Dosis |
| Final de la Semana 16 después del trasplante y cada 4 semanas (más o menos 3 días) de allí en adelante. | 5 mg/kg |

* [Véase *Estudios Clínicos (14.1)*.]

† La dosis recetada para el paciente debe ser divisible uniformemente por 12,5 mg (véase las instrucciones anteriores; por ejemplo, los incrementos divisibles uniformemente son 0; 12,5; 25; 37,5; 50; 62,5; 75; 87,5; y 100).

Nulojix es para usar únicamente como infusión intravenosa. Los pacientes no requieren medicación previa antes de la administración de Nulojix.

Grupo etario: Adultos

**3.3.17. MABTHERA 100 mg / 10 mL
MABTHERA 500 mg / 50 mL**

Expediente : 226777/ 20010363

Radicado : 11069282

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





Fecha : 2011/07/22
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición: Cada mL de solución contiene 10 mg de Rituximab

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con LNH de células B indoloro, en recaída o resistencia a la quimioterapia. Mabthera en combinación con CHOP para tratamiento de pacientes con linfomas con células B grandes. Tratamiento de primera línea en pacientes con linfoma no Hodgkin indolente de células B, en combinación con quimioterapia a base de CVP. Mabthera en asociación con MTX (metotrexate) en el tratamiento de la artritis reumatoidea activa. Terapia de mantenimiento con LNH folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción. Tratamiento en primera línea de la leucemia linfocítica crónica (LLC) en asociación con quimioterapia. Mabthera® rituximab en asociación con quimioterapia para tratamiento de leucemia linfocítica crónica (llc) recidivante o refractaria.

Contraindicaciones: Pacientes con antecedentes de alergia a cualquier componente del producto o a las proteínas murinas.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia.

- Modificación de indicaciones.
- Inserto versión de octubre de 2010 cuyos textos son iguales para la información para prescribir.
- Información para prescribir versión de octubre de 2010 cuyos textos son iguales para el inserto.

Nuevas Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con LNH de células B indoloro, en recaída o resistencia a la quimioterapia. Mabthera en combinación con CHOP para tratamiento de pacientes con linfomas con células B grandes. Tratamiento de primera línea en pacientes con linfoma No Hodgkin indolente de Células B, en combinación con quimioterapia a base de CVP. Mabthera en asociación con MTX (metotrexate) en el Tratamiento de la artritis reumatoidea activa. Terapia de Mantenimiento con LNH folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción. Tratamiento en primera línea de la Leucemia linfocítica crónica (LLC) en asociación con Quimioterapia.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



Mabthera en combinación con glucocorticoides como tratamiento de la vasculitis activa grave asociada a ANCA (anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, teniendo en cuenta que la información presentada no demuestra que el producto de la referencia sea superior al tratamiento convencional para la indicación propuesta, y su perfil de efectos adversos es más serio, no recomienda aprobar la ampliación de indicaciones para el producto de la referencia.

3.3.18. LAMICTAL TABLETAS DISPERSABLE 5 mg.

Expediente : 215612
Radicado : 11088083
Fecha : 2011/09/13
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada tableta dispersable contiene lamotrigina 5 mg.

Forma farmacéutica: Tableta dispersable.

Indicaciones: Antiepiléptico indicado en niños mayores de 2 años y adultos con dificultades para tragar , útil en epilepsia parcial con o sin convulsiones tónico-clónicas generalizadas secundarias y en convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias. Trastorno bipolar, como alternativo cuando hay predominio de componentes depresivos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquier componente del producto, daño hepático, embarazo, lactancia. La suspensión repentina del producto puede provocar convulsiones de rebote, este riesgo puede evitarse con la reducción paulatina de la dosificación a lo largo de un periodo de dos semanas.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de Indicaciones.
- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias.
- Información para prescribir versión GDS36/IP15 (31-may-2011).

Nuevas Indicaciones:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Epilepsia

- Adultos (mayores de 12 años de edad): Lamictal está indicada para el uso como terapia adjunta o monoterapia en el tratamiento de la epilepsia, para crisis parciales y generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas y crisis asociadas con el Síndrome Lennox-Gastaut.
- Niños (2 a 12 años de edad): Lamictal está indicada como terapia adjunta en el tratamiento de la epilepsia, para crisis parciales y generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas y crisis asociadas con el Síndrome Lennox-Gastaut.

Una vez logrado el control epiléptico durante la terapia adjunta, es posible retirar los fármacos antiepilépticos (FAE) concomitantes y que los pacientes prosigan con la monoterapia con Lamictal.

Lamictal está indicado como monoterapia en el tratamiento de crisis típicas de ausencia.

Trastorno Bipolar:

- Adultos (18 años de edad y mayores): Lamictal está indicado para la prevención de los episodios del estado de ánimo en pacientes con trastorno bipolar, predominantemente al prevenir los episodios depresivos.

Nuevas Contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones: Lamictal en tabletas y tabletas dispersables/masticables está contraindicado en individuos con hipersensibilidad conocida a la lamotrigina o a cualquier otro ingrediente de la preparación.

Precauciones y advertencias:

- Exantema:

Se han recibido informes de reacciones cutáneas adversas, que generalmente han ocurrido en el lapso de las primeras ocho semanas después de iniciar el tratamiento con Lamictal. La mayoría son exantemas leves y autolimitados, sin embargo, también se ha informado de exantemas serios que requirieron hospitalización y discontinuación de Lamictal. Estos han incluido exantemas potencialmente fatales como el síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET)

En adultos reclutados en estudios que utilizaron las actuales recomendaciones posológicas de Lamictal la incidencia de exantemas serios es aproximadamente 1 de 500 en pacientes epilépticos. Aproximadamente la mitad de estos casos fue notificada como SSJ (1 en 1000).

Durante pruebas clínicas en pacientes con trastorno bipolar, la incidencia de exantema serio es aproximadamente 1 en 1000.

El riesgo de exantema serio es mayor en niños que en adultos. Los datos disponibles de un número de estudios sugieren que la incidencia de exantemas asociados con la hospitalización de niños epilépticos es de 1 en 300 a 1 en 100.

En los niños, la presentación inicial de un exantema se puede confundir con una infección, los médicos deben tomar en cuenta la posibilidad de una reacción farmacológica en los niños que desarrollen síntomas de exantema y fiebre durante las primeras ocho semanas de terapia.

Adicionalmente el riesgo global de exantema parece estar estrechamente asociado con:

- Altas dosis iniciales de Lamictal y exceder el escalamiento de dosis recomendado de la terapia con Lamictal
- Uso concomitante de valproato.

Se debe tener precaución al tratar pacientes con antecedentes de exantemas o alergias a otros fármacos antiepilépticos, ya que la frecuencia de exantemas no graves, después de administrar un tratamiento con Lamictal, fue aproximadamente tres veces mayor en estos pacientes que en aquellos sin dichos antecedentes.

Todos los pacientes (adultos y niños) que desarrollen exantema deben ser evaluados rápidamente y retirar el Lamictal de inmediato a menos que claramente el exantema no esté relacionado con el fármaco. Se recomienda que no se vuelva a iniciar el Lamictal en pacientes que lo discontinuaron por causa de exantema asociado con el tratamiento previo con Lamictal a menos que el beneficio potencial claramente supere el riesgo.

También se ha informado de exantema como parte de un síndrome de hipersensibilidad asociado con un patrón variable de síntomas sistémicos incluyendo fiebre, linfadenopatía, edema facial y anormalidades sanguíneas y del hígado y meningitis aséptica. El síndrome muestra un amplio espectro en cuanto a la severidad clínica, y puede, en raras ocasiones, conducir a

coagulación intravascular diseminada (CID) y fallo de múltiples órganos. Es importante notar que las manifestaciones precoces de hipersensibilidad (p.ej. fiebre, linfadenopatía) pueden estar presentes aunque el exantema no sea evidente. De estar presentes estos signos y síntomas, se debe evaluar al paciente de inmediato y discontinuar Lamictal de no poder establecerse una etiología alternativa.

En la mayoría de los casos, la meningitis aséptica fue reversible al retirar el fármaco, pero se presentó una recurrencia en ciertos casos al volver a exponer a los pacientes a lamotrigina. La nueva exposición ocasionó un rápido retorno de los síntomas, los cuales con frecuencia fueron más severos. No se debe reiniciar la administración de lamotrigina en pacientes que hayan suspendido su administración debido al desarrollo de meningitis aséptica asociada con un tratamiento previo con lamotrigina.

- Riesgo de suicidio:

Es posible que se presenten síntomas de depresión y/o trastorno bipolar en pacientes con epilepsia, además existen indicios de que los pacientes con epilepsia y trastorno bipolar están en alto riesgo de desarrollar suicidalidad.

De 25 a 50% de los pacientes con trastorno bipolar intentan suicidarse cuando menos una vez, además podrían experimentar un agravamiento de sus síntomas depresivos y/o el surgimiento de ideación y comportamientos suicidas (suicidalidad), independientemente si están o no tomando medicamentos para el trastorno bipolar, incluyendo Lamictal.

Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicidas en pacientes tratados con AEDs en diversas indicaciones, incluyendo epilepsia y trastorno bipolar. Además, un meta-análisis de estudios aleatorizados y controlados con placebo de AEDs (incluyendo lamotrigina) ha demostrado un pequeño incremento en el riesgo de ideación y comportamiento suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo, pero los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento en el riesgo para la lamotrigina.

Por lo tanto, los pacientes deben ser vigilados para descartar cualquier signo de ideación y comportamientos suicidas. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que busquen orientación médica si surgen signos de ideación o comportamiento suicidas.

- Agravamiento en el trastorno bipolar:

Los pacientes recibiendo Lamictal para el tratamiento de trastorno bipolar deben ser monitoreados estrechamente para detectar cualquier síntoma de

agravamiento clínico (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y riesgo suicida, especialmente al inicio del tratamiento, o en los cambios de dosificación. Algunos pacientes, como son aquellos con historia de pensamiento o comportamiento suicidas, los adultos jóvenes, y aquellos que hayan presentado ideación suicida significativa antes de iniciar el tratamiento, pueden presentar un mayor riesgo de pensamientos o intentos suicidas, y deben estar bajo monitoreo cuidadoso durante el tratamiento.

Los pacientes (y quienes estén al cuidado de los pacientes) deben ser alertados acerca de la necesidad de vigilar cualquier agravamiento en su condición (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y/o la presentación de ideas/comportamiento o pensamientos de daño autoinfligido y de que deben buscar consejo médico inmediatamente se presenten dichos síntomas.

Se debe tomar en cuenta la posibilidad de cambiar el régimen terapéutico, incluyendo la posibilidad de discontinuar la medicación, en aquellos pacientes que experimenten agravamiento clínico (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y/o la presentación de ideas/comportamiento suicida, particularmente si esos síntomas son graves, son de presentación abrupta, o no son parte de la sintomatología previa del paciente.

- Anticonceptivos hormonales:

Efectos de los anticonceptivos hormonales sobre la eficacia de Lamictal:

Se ha demostrado que una combinación de etinilestradiol/levonorgestrel (30 microgramos/150 mg) aumenta la eliminación de lamotrigina aproximadamente al doble produciendo una disminución de los niveles de lamotrigina. Luego del ajuste, en la mayoría de los casos serán necesarias dosis mas altas de mantenimiento de lamotrigina (hasta dos veces) para lograr una respuesta terapéutica máxima. En mujeres que aún no toman un inductor de la glucuronidación de lamotrigina y que toman un anticonceptivo hormonal que incluyen una semana de medicamento inactivo (p.ej. "semana libre de la píldora"), ocurrirán aumentos transitorios graduales en los niveles de lamotrigina durante la semana de medicamento inactivo. Estos aumentos serán mayores cuando se hacen aumentos en la dosis de lamotrigina en los días antes o durante la semana de medicamento inactivo.

Los médicos deben hacer un manejo clínico apropiado de las mujeres que inician o interrumpen los anticonceptivos hormonales durante la terapia con Lamictal y en la mayoría de los casos serán necesarios los ajustes a la dosis de lamotrigina.

No se han estudiado otros anticonceptivos orales y tratamientos de terapia de remplazo hormonal (TRH), aunque pueden afectar de manera similar los parámetros farmacocinéticos de la lamotrigina.

Efectos de Lamictal sobre la eficacia de los anticonceptivos hormonales:

Un estudio de interacción en 16 voluntarios sanos ha demostrado que cuando se administra lamotrigina y un anticonceptivo hormonal (combinación etinilestradiol/levonorgestrel) en combinación, ocurre un aumento modesto en la eliminación de levonorgestrel y cambios en FSH y LH séricos. Se desconoce el impacto de estos cambios en la actividad ovulatoria de los ovarios. Sin embargo, no se puede excluir la posibilidad que estos cambios produzcan una disminución en la eficacia anticonceptiva en algunas pacientes que toman formulaciones hormonales junto con Lamictal. Por tanto se debe instruir a las pacientes para que notifiquen oportunamente cualquier cambio en su patrón menstrual, p.ej. sangrado adelantado.

- Efecto de la lamotrigina sobre los sustratos del transportador catiónico orgánico (OCT 2):

La lamotrigina es un inhibidor de la secreción tubular renal mediante las proteínas del OCT 2. Esto puede ocasionar una elevación en los niveles plasmáticos de ciertos fármacos que se excretan principalmente a través de esta vía. No se recomienda la co-administración de Lamictal con sustratos del OCT 2 con un índice terapéutico estrecho, p. ej. No se recomienda dofetilida.

- Dihidrofolato reductasa:

La lamotrigina es un inhibidor débil de la dihidrofolato reductasa, por ende existe una posibilidad de interferencia con el metabolismo del folato durante la terapia a largo plazo. Sin embargo, durante la dosificación prolongada en humanos, Lamictal no indujo cambios significativos en la concentración de hemoglobina, volumen corpuscular medio, o concentraciones de folato sérico o en glóbulos rojos hasta por 1 año o concentraciones de folato en glóbulos rojos hasta por 5 años.

- Falla renal:

En estudios con dosis sencillas en sujetos con falla renal en etapa terminal, no se alteraron significativamente las concentraciones plasmáticas de lamotrigina. Sin embargo, es de esperar la acumulación del metabolito glucurónico, por tanto se debe tener precaución al tratar pacientes con fallo renal.

- Pacientes que toman otras formulaciones que contienen lamotrigina:

Lamictal en tabletas y tabletas dispersables/masticables no se debe administrar a pacientes actualmente tratados con cualquier otra preparación que contenga lamotrigina sin consultar al médico.

- Epilepsia:

Al igual que con otros FAEs, el retiro abrupto de Lamictal puede provocar crisis de rebote. A menos que por problemas de seguridad (por ejemplo exantema) se requiera un retiro abrupto, la dosis de Lamictal se debe disminuir gradualmente durante un periodo de dos semanas.

En la literatura se ha informado que las crisis severas incluyendo status epilepticus pueden conducir a rhabdomiolisis, disfunción de múltiples órganos y coagulación intravascular diseminada, algunas veces con resultados fatales. Han ocurrido casos similares asociados con el uso de Lamictal.

- Trastorno Bipolar:

Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad): El tratamiento con agentes antidepresivos se asocia con un aumento en el riesgo de pensamiento y conducta suicida en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos.

- Embarazo y Lactancia:

Fertilidad:

La administración de lamotrigina no dañó la fertilidad en estudios sobre reproducción en animales.

No hay experiencia con el efecto de Lamictal sobre la fertilidad en humanos.

Embarazo:

Los datos posteriores a la comercialización de varios registros prospectivos del embarazo han documentado los resultados en más de 2000 mujeres expuestas a la monoterapia con Lamictal durante el primer trimestre de embarazo. En general, estos datos no sugieren indicio alguno de aumentos sustanciales en el riesgo de malformaciones congénitas mayores aunque los datos obtenidos de un número limitado de registros han reportado un aumento en el riesgo de hendiduras bucales en casos aislados. En un estudio de casos-control no se demostró incremento alguno en el riesgo de desarrollar hendiduras de paladar, en comparación con otros defectos observados después de la exposición a la lamotrigina.

Los datos sobre el uso de Lamictal en combinaciones de politerapia son insuficientes para evaluar si el riesgo de malformación asociado con otros agentes se ve afectado por el uso concomitante de Lamictal.

Al igual que con otros medicamentos, Lamictal sólo deberá usarse durante el embarazo si los beneficios esperados superan a los riesgos potenciales.

Los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar los niveles de lamotrigina y/o su efecto terapéutico. Se ha informado de disminuciones en los niveles de lamotrigina durante el embarazo. Se debe garantizar el manejo clínico adecuado de las mujeres embarazadas durante la terapia con Lamictal.

Lactancia:

Se ha notificado que la lamotrigina se filtra en la leche materna a concentraciones altamente variables, dando como resultado concentraciones totales de lamotrigina en lactantes de hasta aproximadamente 50% de las observadas en las madres. Por lo tanto, en algunos lactantes amamantados, las concentraciones séricas de lamotrigina podrían alcanzar niveles a los que se produzcan efectos farmacológicos.

Los beneficios potenciales de la lactancia se deben sopesar contra el riesgo potencial de efectos adversos que pueden ocurrir en los infantes.

- Efectos sobre la habilidad para conducir y usar maquinaria:

Dos estudios con voluntarios han demostrado que el efecto de Lamictal sobre la coordinación visual motora fina, movimientos oculares, balanceo corporal y efectos sedantes subjetivos no difieren del placebo. En las pruebas clínicas con Lamictal se han notificado eventos adversos de carácter neurológico como mareos y diplopía. Por tanto, los pacientes deben observar cómo les afecta la terapia con Lamictal antes de conducir u operar maquinaria.

Epilepsia:

Dado que existen variaciones individuales en la respuesta a todas las terapias farmacológicas antiepilépticas, los pacientes deben consultar con sus médicos sobre problemas específicos del conducir y la epilepsia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustar las nuevas indicaciones así:

Lamictal está indicado como monoterapia alternativo a etosuccimida ó ácido valproico en el tratamiento de crisis típicas de ausencia.

Trastorno Bipolar:

- **Adultos (18 años de edad y mayores):** Lamictal está indicado para la prevención de los episodios del estado de ánimo en pacientes con trastorno bipolar, predominantemente al prevenir los episodios depresivos.

El interesado debe justificar la exclusión de daño hepático de las contraindicaciones y reenviar la Información para prescribir versión GDS36/IP115 (31-may-2011) ajustada para su evaluación.

3.3.19. LAMICTAL TABLETAS DISPERSABLE 100 mg

Expediente : 215608
Radicado : 11088062
Fecha : 2011/09/13
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada tableta dispersable contiene lamotrigina 100 mg.

Forma farmacéutica: Tableta dispersable.

Indicaciones: Antiepiléptico indicado en niños mayores de 2 años y adultos, con dificultades para tragar. Útil en epilepsia parcial con o sin convulsiones tónico clónicas generalizadas secundarias y en convulsiones tónico clónicas generalizadas primarias, trastorno bipolar, como alternativo cuando hay predominio de componentes depresivos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquier componente del producto, daño hepático, embarazo y lactancia. La suspensión repentina del producto puede provocar convulsiones de rebote. Este riesgo puede evitarse con la reducción paulatina de la dosificación a lo largo de un periodo de dos semanas.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de Indicaciones.
- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y advertencias.
- Información Para Prescribir Versión GDS36/IP115 (31-May-2011).

Nuevas Indicaciones:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Epilepsia

- Adultos (mayores de 12 años de edad): Lamictal está indicada para el uso como terapia adjunta o monoterapia en el tratamiento de la epilepsia, para crisis parciales y generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas y crisis asociadas con el Síndrome Lennox-Gastaut.
- Niños (2 a 12 años de edad): Lamictal está indicada como terapia adjunta en el tratamiento de la epilepsia, para crisis parciales y generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas y crisis asociadas con el Síndrome Lennox-Gastaut.

Una vez logrado el control epiléptico durante la terapia adjunta, es posible retirar los fármacos antiepilépticos (FAE) concomitantes y que los pacientes prosigan con la monoterapia con Lamictal.

Lamictal está indicado como monoterapia en el tratamiento de crisis típicas de ausencia.

Trastorno Bipolar:

- Adultos (18 años de edad y mayores): Lamictal está indicado para la prevención de los episodios del estado de ánimo en pacientes con trastorno bipolar, predominantemente al prevenir los episodios depresivos.

Nuevas Contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones: Lamictal en tabletas y tabletas dispersables/masticables está contraindicado en individuos con hipersensibilidad conocida a la lamotrigina o a cualquier otro ingrediente de la preparación.

Precauciones y advertencias:

- Exantema:

Se han recibido informes de reacciones cutáneas adversas, que generalmente han ocurrido en el lapso de las primeras ocho semanas después de iniciar el tratamiento con Lamictal. La mayoría son exantemas leves y autolimitados, sin embargo, también se ha informado de exantemas serios que requirieron hospitalización y discontinuación de Lamictal. Estos han incluido exantemas potencialmente fatales como el síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET).

En adultos reclutados en estudios que utilizaron las actuales recomendaciones posológicas de Lamictal la incidencia de exantemas serios es aproximadamente 1 de 500 en pacientes epilépticos. Aproximadamente la mitad de estos casos fue notificada como SSJ (1 en 1000).

Durante pruebas clínicas en pacientes con trastorno bipolar, la incidencia de exantema serio es aproximadamente 1 en 1000.

El riesgo de exantema serio es mayor en niños que en adultos. Los datos disponibles de un número de estudios sugieren que la incidencia de exantemas asociados con la hospitalización de niños epilépticos es de 1 en 300 a 1 en 100.

En los niños, la presentación inicial de un exantema se puede confundir con una infección, los médicos deben tomar en cuenta la posibilidad de una reacción farmacológica en los niños que desarrollen síntomas de exantema y fiebre durante las primeras ocho semanas de terapia.

Adicionalmente el riesgo global de exantema parece estar estrechamente asociado con:

- Altas dosis iniciales de Lamictal y exceder el escalamiento de dosis recomendado de la terapia con Lamictal.
- Uso concomitante de valproato.

Se debe tener precaución al tratar pacientes con antecedentes de exantemas o alergias a otros fármacos antiepilépticos, ya que la frecuencia de exantemas no graves, después de administrar un tratamiento con Lamictal, fue aproximadamente tres veces mayor en estos pacientes que en aquellos sin dichos antecedentes.

Todos los pacientes (adultos y niños) que desarrollen exantema deben ser evaluados rápidamente y retirar el Lamictal de inmediato a menos que claramente el exantema no esté relacionado con el fármaco. Se recomienda que no se vuelva a iniciar el Lamictal en pacientes que lo discontinuaron por causa de exantema asociado con el tratamiento previo con Lamictal a menos que el beneficio potencial claramente supere el riesgo.

También se ha informado de exantema como parte de un síndrome de hipersensibilidad asociado con un patrón variable de síntomas sistémicos incluyendo fiebre, linfadenopatía, edema facial y anormalidades sanguíneas y del hígado y meningitis aséptica. El síndrome muestra un amplio espectro en cuanto a la severidad clínica, y puede, en raras ocasiones, conducir a

coagulación intravascular diseminada (CID) y fallo de múltiples órganos. Es importante notar que las manifestaciones precoces de hipersensibilidad (p.ej. fiebre, linfadenopatía) pueden estar presentes aunque el exantema no sea evidente. De estar presentes estos signos y síntomas, se debe evaluar al paciente de inmediato y discontinuar Lamictal de no poder establecerse una etiología alternativa.

En la mayoría de los casos, la meningitis aséptica fue reversible al retirar el fármaco, pero se presentó una recurrencia en ciertos casos al volver a exponer a los pacientes a lamotrigina. La nueva exposición ocasionó un rápido retorno de los síntomas, los cuales con frecuencia fueron más severos. No se debe reiniciar la administración de lamotrigina en pacientes que hayan suspendido su administración debido al desarrollo de meningitis aséptica asociada con un tratamiento previo con lamotrigina.

- Riesgo de suicidio:

Es posible que se presenten síntomas de depresión y/o trastorno bipolar en pacientes con epilepsia, además existen indicios de que los pacientes con epilepsia y trastorno bipolar están en alto riesgo de desarrollar suicidalidad.

De 25 a 50% de los pacientes con trastorno bipolar intentan suicidarse cuando menos una vez, además podrían experimentar un agravamiento de sus síntomas depresivos y/o el surgimiento de ideación y comportamientos suicidas (suicidalidad), independientemente si están o no tomando medicamentos para el trastorno bipolar, incluyendo Lamictal.

Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicidas en pacientes tratados con AEDs en diversas indicaciones, incluyendo epilepsia y trastorno bipolar. Además, un meta-análisis de estudios aleatorizados y controlados con placebo de AEDs (incluyendo lamotrigina) ha demostrado un pequeño incremento en el riesgo de ideación y comportamiento suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo, pero los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento en el riesgo para la lamotrigina.

Por lo tanto, los pacientes deben ser vigilados para descartar cualquier signo de ideación y comportamientos suicidas. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que busquen orientación médica si surgen signos de ideación o comportamiento suicidas.

- Agravamiento en el trastorno bipolar:

Los pacientes recibiendo Lamictal para el tratamiento de trastorno bipolar deben ser monitoreados estrechamente para detectar cualquier síntoma de

agravamiento clínico (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y riesgo suicida, especialmente al inicio del tratamiento, o en los cambios de dosificación. Algunos pacientes, como son aquellos con historia de pensamiento o comportamiento suicidas, los adultos jóvenes, y aquellos que hayan presentado ideación suicida significativa antes de iniciar el tratamiento, pueden presentar un mayor riesgo de pensamientos o intentos suicidas, y deben estar bajo monitoreo cuidadoso durante el tratamiento.

Los pacientes (y quienes estén al cuidado de los pacientes) deben ser alertados acerca de la necesidad de vigilar cualquier agravamiento en su condición (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y/o la presentación de ideas/comportamiento o pensamientos de daño autoinfligido y de que deben buscar consejo médico inmediatamente se presenten dichos síntomas.

Se debe tomar en cuenta la posibilidad de cambiar el régimen terapéutico, incluyendo la posibilidad de discontinuar la medicación, en aquellos pacientes que experimenten agravamiento clínico (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y/o la presentación de ideas/comportamiento suicida, particularmente si esos síntomas son graves, son de presentación abrupta, o no son parte de la sintomatología previa del paciente.

- Anticonceptivos hormonales:

Efectos de los anticonceptivos hormonales sobre la eficacia de Lamictal:

Se ha demostrado que una combinación de etinilestradiol/levonorgestrel (30 microgramos/150 mg) aumenta la eliminación de lamotrigina aproximadamente al doble produciendo una disminución de los niveles de lamotrigina. Luego del ajuste, en la mayoría de los casos serán necesarias dosis mas altas de mantenimiento de lamotrigina (hasta dos veces) para lograr una respuesta terapéutica máxima. En mujeres que aún no toman un inductor de la glucuronidación de lamotrigina y que toman un anticonceptivo hormonal que incluyen una semana de medicamento inactivo (p.ej. "semana libre de la píldora"), ocurrirán aumentos transitorios graduales en los niveles de lamotrigina durante la semana de medicamento inactivo. Estos aumentos serán mayores cuando se hacen aumentos en la dosis de lamotrigina en los días antes o durante la semana de medicamento inactivo.

Los médicos deben hacer un manejo clínico apropiado de las mujeres que inician o interrumpen los anticonceptivos hormonales durante la terapia con Lamictal y en la mayoría de los casos serán necesarios los ajustes a la dosis de lamotrigina.

No se han estudiado otros anticonceptivos orales y tratamientos de terapia de remplazo hormonal (TRH), aunque pueden afectar de manera similar los parámetros farmacocinéticos de la lamotrigina.

Efectos de Lamictal sobre la eficacia de los anticonceptivos hormonales:

Un estudio de interacción en 16 voluntarios sanos ha demostrado que cuando se administra lamotrigina y un anticonceptivo hormonal (combinación etinilestradiol/levonorgestrel) en combinación, ocurre un aumento modesto en la eliminación de levonorgestrel y cambios en FSH y LH séricos. Se desconoce el impacto de estos cambios en la actividad ovulatoria de los ovarios. Sin embargo, no se puede excluir la posibilidad que estos cambios produzcan una disminución en la eficacia anticonceptiva en algunas pacientes que toman formulaciones hormonales junto con Lamictal. Por tanto se debe instruir a las pacientes para que notifiquen oportunamente cualquier cambio en su patrón menstrual, p.ej. sangrado adelantado.

- Efecto de la lamotrigina sobre los sustratos del transportador catiónico orgánico (OCT 2):

La lamotrigina es un inhibidor de la secreción tubular renal mediante las proteínas del OCT 2. Esto puede ocasionar una elevación en los niveles plasmáticos de ciertos fármacos que se excretan principalmente a través de esta vía. No se recomienda la co-administración de Lamictal con sustratos del OCT 2 con un índice terapéutico estrecho, p. ej. No se recomienda dofetilida.

- Dihidrofolato reductasa:

La lamotrigina es un inhibidor débil de la dihidrofolato reductasa, por ende existe una posibilidad de interferencia con el metabolismo del folato durante la terapia a largo plazo. Sin embargo, durante la dosificación prolongada en humanos, Lamictal no indujo cambios significativos en la concentración de hemoglobina, volumen corpuscular medio, o concentraciones de folato sérico o en glóbulos rojos hasta por 1 año o concentraciones de folato en glóbulos rojos hasta por 5 años.

- Falla renal:

En estudios con dosis sencillas en sujetos con falla renal en etapa terminal, no se alteraron significativamente las concentraciones plasmáticas de lamotrigina. Sin embargo, es de esperar la acumulación del metabolito glucurónico, por tanto se debe tener precaución al tratar pacientes con fallo renal.

- Pacientes que toman otras formulaciones que contienen lamotrigina:

Lamictal en tabletas y tabletas dispersables/masticables no se debe administrar a pacientes actualmente tratados con cualquier otra preparación que contenga lamotrigina sin consultar al médico.

- Epilepsia:

Al igual que con otros FAEs, el retiro abrupto de Lamictal puede provocar crisis de rebote. A menos que por problemas de seguridad (por ejemplo exantema) se requiera un retiro abrupto, la dosis de Lamictal se debe disminuir gradualmente durante un periodo de dos semanas.

En la literatura se ha informado que las crisis severas incluyendo status epilepticus pueden conducir a rabdomiólisis, disfunción de múltiples órganos y coagulación intravascular diseminada, algunas veces con resultados fatales. Han ocurrido casos similares asociados con el uso de Lamictal.

- Trastorno Bipolar:

Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad): El tratamiento con agentes antidepresivos se asocia con un aumento en el riesgo de pensamiento y conducta suicida en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos.

- Embarazo y Lactancia:

Fertilidad:

La administración de lamotrigina no dañó la fertilidad en estudios sobre reproducción en animales.

No hay experiencia con el efecto de Lamictal sobre la fertilidad en humanos.

Embarazo:

Los datos posteriores a la comercialización de varios registros prospectivos del embarazo han documentado los resultados en más de 2000 mujeres expuestas a la monoterapia con Lamictal durante el primer trimestre de embarazo. En general, estos datos no sugieren indicio alguno de aumentos sustanciales en el riesgo de malformaciones congénitas mayores aunque los datos obtenidos de un número limitado de registros han reportado un aumento en el riesgo de hendiduras bucales en casos aislados. En un estudio de casos-control no se demostró incremento alguno en el riesgo de desarrollar hendiduras de paladar, en comparación con otros defectos observados después de la exposición a la lamotrigina.

Los datos sobre el uso de Lamictal en combinaciones de politerapia son insuficientes para evaluar si el riesgo de malformación asociado con otros agentes se ve afectado por el uso concomitante de Lamictal.

Al igual que con otros medicamentos, Lamictal sólo deberá usarse durante el embarazo si los beneficios esperados superan a los riesgos potenciales.

Los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar los niveles de lamotrigina y/o su efecto terapéutico. Se ha informado de disminuciones en los niveles de lamotrigina durante el embarazo. Se debe garantizar el manejo clínico adecuado de las mujeres embarazadas durante la terapia con Lamictal.

Lactancia:

Se ha notificado que la lamotrigina se filtra en la leche materna a concentraciones altamente variables, dando como resultado concentraciones totales de lamotrigina en lactantes de hasta aproximadamente 50% de las observadas en las madres. Por lo tanto, en algunos lactantes amamantados, las concentraciones séricas de lamotrigina podrían alcanzar niveles a los que se produzcan efectos farmacológicos.

Los beneficios potenciales de la lactancia se deben sopesar contra el riesgo potencial de efectos adversos que pueden ocurrir en los infantes.

- Efectos sobre la habilidad para conducir y usar maquinaria:

Dos estudios con voluntarios han demostrado que el efecto de Lamictal sobre la coordinación visual motora fina, movimientos oculares, balanceo corporal y efectos sedantes subjetivos no difieren del placebo. En las pruebas clínicas con Lamictal se han notificado eventos adversos de carácter neurológico como mareos y diplopía. Por tanto, los pacientes deben observar cómo les afecta la terapia con Lamictal antes de conducir u operar maquinaria.

Epilepsia:

Dado que existen variaciones individuales en la respuesta a todas las terapias farmacológicas antiepilépticas, los pacientes deben consultar con sus médicos sobre problemas específicos del conducir y la epilepsia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustar las nuevas indicaciones así:

Lamictal está indicado como monoterapia alternativo a etosuccimida ó ácido valproico en el tratamiento de crisis típicas de ausencia.

Trastorno Bipolar:

- **Adultos (18 años de edad y mayores):** Lamictal está indicado para la prevención de los episodios del estado de ánimo en pacientes con trastorno bipolar, predominantemente al prevenir los episodios depresivos.

Adicionalmente, el interesado debe justificar la exclusión de daño hepático de las contraindicaciones y reenviar la Información para prescribir versión GDS36/IP115 (31-may-2011) ajustada para su evaluación.

3.3.20. LAMICTAL TABLETAS DISPERSABLES 200 mg

Expediente : 230133
Radicado : 11088066
Fecha : 2011/09/13
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada tableta dispersable contiene lamotrigina 200 mg.

Forma farmacéutica: Tableta dispersable.

Indicaciones: Adultos tratamiento de la epilepsia, tanto en terapia combinada como monoterapia, para crisis parciales y crisis generalizada, incluyendo convulsiones tónico clónicas y convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox Gaustaut.

Niños: Indicada como terapia combinada en el tratamiento de la epilepsia, tanto en crisis parciales, crisis generalizadas, incluyendo convulsiones tónico-clónicas y aquellas asociadas con el síndrome de Lennox Gaustaut. "trastorno bipolar, como alternativo cuando hay predominio de componentes depresivos".

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquier componente del producto.

Embarazo y lactancia: La suspensión repentina del producto puede provocar convulsiones de rebote. Este riesgo puede evitarse con la reducción paulatina de la dosificación, a lo largo de un periodo de dos semanas. Adminístrese con precaución a pacientes con falla renal y daño hepático.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de Indicaciones.
- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias.
- Información para prescribir versión GDS36/IP15 (31-may-2011).

Nuevas Indicaciones:

Epilepsia

- Adultos (mayores de 12 años de edad): Lamictal está indicada para el uso como terapia adjunta o monoterapia en el tratamiento de la epilepsia, para crisis parciales y generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas y crisis asociadas con el Síndrome Lennox-Gastaut.
- Niños (2 a 12 años de edad): Lamictal está indicada como terapia adjunta en el tratamiento de la epilepsia, para crisis parciales y generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas y crisis asociadas con el Síndrome Lennox-Gastaut.

Una vez logrado el control epiléptico durante la terapia adjunta, es posible retirar los fármacos antiepilépticos (FAE) concomitantes y que los pacientes prosigan con la monoterapia con Lamictal.

Lamictal está indicado como monoterapia en el tratamiento de crisis típicas de ausencia.

Trastorno Bipolar:

- Adultos (18 años de edad y mayores): Lamictal está indicado para la prevención de los episodios del estado de ánimo en pacientes con trastorno bipolar, predominantemente al prevenir los episodios depresivos.

Nuevas Contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones: Lamictal en tabletas y tabletas dispersables/masticables está contraindicado en individuos con hipersensibilidad conocida a la lamotrigina o a cualquier otro ingrediente de la preparación.

Precauciones y advertencias:

- Exantema:

Se han recibido informes de reacciones cutáneas adversas, que generalmente han ocurrido en el lapso de las primeras ocho semanas después de iniciar el

tratamiento con Lamictal. La mayoría son exantemas leves y autolimitados, sin embargo, también se ha informado de exantemas serios que requirieron hospitalización y discontinuación de Lamictal. Estos han incluido exantemas potencialmente fatales como el síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET).

En adultos reclutados en estudios que utilizaron las actuales recomendaciones posológicas de Lamictal la incidencia de exantemas serios es aproximadamente 1 de 500 en pacientes epilépticos. Aproximadamente la mitad de estos casos fue notificada como SSJ (1 en 1000).

Durante pruebas clínicas en pacientes con trastorno bipolar, la incidencia de exantema serio es aproximadamente 1 en 1000.

El riesgo de exantema serio es mayor en niños que en adultos.

Los datos disponibles de un número de estudios sugieren que la incidencia de exantemas asociados con la hospitalización de niños epilépticos es de 1 en 300 a 1 en 100.

En los niños, la presentación inicial de un exantema se puede confundir con una infección, los médicos deben tomar en cuenta la posibilidad de una reacción farmacológica en los niños que desarrollen síntomas de exantema y fiebre durante las primeras ocho semanas de terapia.

Adicionalmente el riesgo global de exantema parece estar estrechamente asociado con:

- Altas dosis iniciales de Lamictal y exceder el escalamiento de dosis recomendado de la terapia con Lamictal.
- Uso concomitante de valproato.

Se debe tener precaución al tratar pacientes con antecedentes de exantemas o alergias a otros fármacos antiepilépticos, ya que la frecuencia de exantemas no graves, después de administrar un tratamiento con Lamictal, fue aproximadamente tres veces mayor en estos pacientes que en aquellos sin dichos antecedentes.

Todos los pacientes (adultos y niños) que desarrollen exantema deben ser evaluados rápidamente y retirar el Lamictal de inmediato a menos que claramente el exantema no esté relacionado con el fármaco. Se recomienda que no se vuelva a iniciar el Lamictal en pacientes que lo discontinuaron por

causa de exantema asociado con el tratamiento previo con Lamictal a menos que el beneficio potencial claramente supere el riesgo.

También se ha informado de exantema como parte de un síndrome de hipersensibilidad asociado con un patrón variable de síntomas sistémicos incluyendo fiebre, linfadenopatía, edema facial y anormalidades sanguíneas y del hígado y meningitis aséptica. El síndrome muestra un amplio espectro en cuanto a la severidad clínica, y puede, en raras ocasiones, conducir a coagulación intravascular diseminada (CID) y fallo de múltiples órganos. Es importante notar que las manifestaciones precoces de hipersensibilidad (p.ej. fiebre, linfadenopatía) pueden estar presentes aunque el exantema no sea evidente. De estar presentes estos signos y síntomas, se debe evaluar al paciente de inmediato y discontinuar Lamictal de no poder establecerse una etiología alternativa.

En la mayoría de los casos, la meningitis aséptica fue reversible al retirar el fármaco, pero se presentó una recurrencia en ciertos casos al volver a exponer a los pacientes a lamotrigina. La nueva exposición ocasionó un rápido retorno de los síntomas, los cuales con frecuencia fueron más severos. No se debe reiniciar la administración de lamotrigina en pacientes que hayan suspendido su administración debido al desarrollo de meningitis aséptica asociada con un tratamiento previo con lamotrigina.

- Riesgo de suicidio:

Es posible que se presenten síntomas de depresión y/o trastorno bipolar en pacientes con epilepsia, además existen indicios de que los pacientes con epilepsia y trastorno bipolar están en alto riesgo de desarrollar suicidalidad.

De 25 a 50% de los pacientes con trastorno bipolar intentan suicidarse cuando menos una vez, además podrían experimentar un agravamiento de sus síntomas depresivos y/o el surgimiento de ideación y comportamientos suicidas (suicidalidad), independientemente si están o no tomando medicamentos para el trastorno bipolar, incluyendo Lamictal.

Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicidas en pacientes tratados con AEDs en diversas indicaciones, incluyendo epilepsia y trastorno bipolar. Además, un meta-análisis de estudios aleatorizados y controlados con placebo de AEDs (incluyendo lamotrigina) ha demostrado un pequeño incremento en el riesgo de ideación y comportamiento suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo, pero los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento en el riesgo para la lamotrigina.

Por lo tanto, los pacientes deben ser vigilados para descartar cualquier signo de ideación y comportamientos suicidas. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que busquen orientación médica si surgen signos de ideación o comportamiento suicidas.

- Agravamiento en el trastorno bipolar:

Los pacientes recibiendo Lamictal para el tratamiento de trastorno bipolar deben ser monitoreados estrechamente para detectar cualquier síntoma de agravamiento clínico (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y riesgo suicida, especialmente al inicio del tratamiento, o en los cambios de dosificación. Algunos pacientes, como son aquellos con historia de pensamiento o comportamiento suicidas, los adultos jóvenes, y aquellos que hayan presentado ideación suicida significativa antes de iniciar el tratamiento, pueden presentar un mayor riesgo de pensamientos o intentos suicidas, y deben estar bajo monitoreo cuidadoso durante el tratamiento.

Los pacientes (y quienes estén al cuidado de los pacientes) deben ser alertados acerca de la necesidad de vigilar cualquier agravamiento en su condición (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y/o la presentación de ideas/comportamiento o pensamientos de daño autoinfligido y de que deben buscar consejo médico inmediatamente se presenten dichos síntomas.

Se debe tomar en cuenta la posibilidad de cambiar el régimen terapéutico, incluyendo la posibilidad de discontinuar la medicación, en aquellos pacientes que experimenten agravamiento clínico (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y/o la presentación de ideas/comportamiento suicida, particularmente si esos síntomas son graves, son de presentación abrupta, o no son parte de la sintomatología previa del paciente.

- Anticonceptivos hormonales:

Efectos de los anticonceptivos hormonales sobre la eficacia de Lamictal:

Se ha demostrado que una combinación de etinilestradiol/levonorgestrel (30 microgramos/150 mg) aumenta la eliminación de lamotrigina aproximadamente al doble produciendo una disminución de los niveles de lamotrigina. Luego del ajuste, en la mayoría de los casos serán necesarias dosis mas altas de mantenimiento de lamotrigina (hasta dos veces) para lograr una respuesta terapéutica máxima. En mujeres que aún no toman un inductor de la glucuronidación de lamotrigina y que toman un anticonceptivo hormonal que incluyen una semana de medicamento inactivo (p.ej. "semana libre de la píldora"), ocurrirán aumentos transitorios graduales en los niveles de lamotrigina durante la semana de medicamento inactivo. Estos aumentos serán

mayores cuando se hacen aumentos en la dosis de lamotrigina en los días antes o durante la semana de medicamento inactivo.

Los médicos deben hacer un manejo clínico apropiado de las mujeres que inician o interrumpen los anticonceptivos hormonales durante la terapia con Lamictal y en la mayoría de los casos serán necesarios los ajustes a la dosis de lamotrigina.

No se han estudiado otros anticonceptivos orales y tratamientos de terapia de remplazo hormonal (TRH), aunque pueden afectar de manera similar los parámetros farmacocinéticos de la lamotrigina.

Efectos de Lamictal sobre la eficacia de los anticonceptivos hormonales:

Un estudio de interacción en 16 voluntarios sanos ha demostrado que cuando se administra lamotrigina y un anticonceptivo hormonal (combinación etinilestradiol/levonorgestrel) en combinación, ocurre un aumento modesto en la eliminación de levonorgestrel y cambios en FSH y LH séricos. Se desconoce el impacto de estos cambios en la actividad ovulatoria de los ovarios. Sin embargo, no se puede excluir la posibilidad que estos cambios produzcan una disminución en la eficacia anticonceptiva en algunas pacientes que toman formulaciones hormonales junto con Lamictal. Por tanto se debe instruir a las pacientes para que notifiquen oportunamente cualquier cambio en su patrón menstrual, p.ej. sangrado adelantado.

- Efecto de la lamotrigina sobre los sustratos del transportador catiónico orgánico (OCT 2):

La lamotrigina es un inhibidor de la secreción tubular renal mediante las proteínas del OCT 2. Esto puede ocasionar una elevación en los niveles plasmáticos de ciertos fármacos que se excretan principalmente a través de esta vía. No se recomienda la co-administración de Lamictal con sustratos del OCT 2 con un índice terapéutico estrecho, p. ej. no se recomienda dofetilida.

- Dihidrofolato reductasa:

La lamotrigina es un inhibidor débil de la dihidrofolato reductasa, por ende existe una posibilidad de interferencia con el metabolismo del folato durante la terapia a largo plazo. Sin embargo, durante la dosificación prolongada en humanos, Lamictal no indujo cambios significativos en la concentración de hemoglobina, volumen corpuscular medio, o concentraciones de folato sérico o en glóbulos rojos hasta por 1 año o concentraciones de folato en glóbulos rojos hasta por 5 años.

- Falla renal:

En estudios con dosis sencillas en sujetos con falla renal en etapa terminal, no se alteraron significativamente las concentraciones plasmáticas de lamotrigina. Sin embargo, es de esperar la acumulación del metabolito glucurónico, por tanto se debe tener precaución al tratar pacientes con fallo renal.

- Pacientes que toman otras formulaciones que contienen lamotrigina:

Lamictal en tabletas y tabletas dispersables/masticables no se debe administrar a pacientes actualmente tratados con cualquier otra preparación que contenga lamotrigina sin consultar al médico.

- Epilepsia:

Al igual que con otros FAEs, el retiro abrupto de Lamictal puede provocar crisis de rebote. A menos que por problemas de seguridad (por ejemplo exantema) se requiera un retiro abrupto, la dosis de Lamictal se debe disminuir gradualmente durante un periodo de dos semanas.

En la literatura se ha informado que las crisis severas incluyendo status epilepticus pueden conducir a rhabdomiolisis, disfunción de múltiples órganos y coagulación intravascular diseminada, algunas veces con resultados fatales. Han ocurrido casos similares asociados con el uso de Lamictal.

- Trastorno Bipolar:

Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad): El tratamiento con agentes antidepresivos se asocia con un aumento en el riesgo de pensamiento y conducta suicida en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos.

- Embarazo y Lactancia:

Fertilidad:

La administración de lamotrigina no dañó la fertilidad en estudios sobre reproducción en animales.

No hay experiencia con el efecto de Lamictal sobre la fertilidad en humanos.

Embarazo:

Los datos posteriores a la comercialización de varios registros prospectivos del embarazo han documentado los resultados en más de 2000 mujeres expuestas a la monoterapia con Lamictal durante el primer trimestre de embarazo. En

general, estos datos no sugieren indicio alguno de aumentos sustanciales en el riesgo de malformaciones congénitas mayores aunque los datos obtenidos de un número limitado de registros han reportado un aumento en el riesgo de hendiduras bucales en casos aislados. En un estudio de casos-control no se demostró incremento alguno en el riesgo de desarrollar hendiduras de paladar, en comparación con otros defectos observados después de la exposición a la lamotrigina.

Los datos sobre el uso de Lamictal en combinaciones de politerapia son insuficientes para evaluar si el riesgo de malformación asociado con otros agentes se ve afectado por el uso concomitante de Lamictal.

Al igual que con otros medicamentos, Lamictal sólo deberá usarse durante el embarazo si los beneficios esperados superan a los riesgos potenciales.

Los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar los niveles de lamotrigina y/o su efecto terapéutico. Se ha informado de disminuciones en los niveles de lamotrigina durante el embarazo. Se debe garantizar el manejo clínico adecuado de las mujeres embarazadas durante la terapia con Lamictal.

Lactancia:

Se ha notificado que la lamotrigina se filtra en la leche materna a concentraciones altamente variables, dando como resultado concentraciones totales de lamotrigina en lactantes de hasta aproximadamente 50% de las observadas en las madres. Por lo tanto, en algunos lactantes amamantados, las concentraciones séricas de lamotrigina podrían alcanzar niveles a los que se produzcan efectos farmacológicos.

Los beneficios potenciales de la lactancia se deben sopesar contra el riesgo potencial de efectos adversos que pueden ocurrir en los infantes.

- Efectos sobre la habilidad para conducir y usar maquinaria:

Dos estudios con voluntarios han demostrado que el efecto de Lamictal sobre la coordinación visual motora fina, movimientos oculares, balanceo corporal y efectos sedantes subjetivos no difieren del placebo. En las pruebas clínicas con Lamictal se han notificado eventos adversos de carácter neurológico como mareos y diplopía. Por tanto, los pacientes deben observar cómo les afecta la terapia con Lamictal antes de conducir u operar maquinaria.

Epilepsia:

Dado que existen variaciones individuales en la respuesta a todas las terapias farmacológicas antiepilépticas, los pacientes deben consultar con sus médicos sobre problemas específicos del conducir y la epilepsia.



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustar las nuevas indicaciones así:

Lamictal está indicado como monoterapia alternativo a etosuccimida ó ácido valproico en el tratamiento de crisis típicas de ausencia.

Trastorno Bipolar:

- **Adultos (18 años de edad y mayores):** Lamictal está indicado para la prevención de los episodios del estado de ánimo en pacientes con trastorno bipolar, predominantemente al prevenir los episodios depresivos.

Adicionalmente, el interesado debe justificar la exclusión de daño hepático de las contraindicaciones y reenviar la Información para prescribir versión GDS36/IP115 (31-may-2011) ajustada para su evaluación.

3.3.21. LAMICTAL 50 mg TABLETAS DISPERSABLES

Expediente : 19935908
Radicado : 11088071
Fecha : 2011/09/13
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada tableta dispersable contiene lamotrigina 50 mg.

Forma farmacéutica: Tableta dispersable.

Indicaciones: Antiepiléptico indicado en niños mayores de dos años y adultos, útil en epilepsia parcial con o sin convulsiones tónico-clónicas generalizadas secundarias y en convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias trastorno bipolar, como alternativo cuando hay predominio de componentes depresivos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquier componente del producto, embarazo y lactancia, daño hepático. La suspensión repentina de Lamictal puede provocar convulsión de rebote, este riesgo puede evitarse con la reducción paulatina de la dosificación a lo largo de un periodo de dos semanas. Adminístrese con precaución en pacientes con falla renal. Puede causar problemas severos de piel.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Información para prescribir versión GDS36/IP115 (31-may-2011).

Nuevas Indicaciones:

Epilepsia

- Adultos (mayores de 12 años de edad): Lamictal está indicada para el uso como terapia adjunta o monoterapia en el tratamiento de la epilepsia, para crisis parciales y generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas y crisis asociadas con el Síndrome Lennox-Gastaut.
- Niños (2 a 12 años de edad): Lamictal está indicada como terapia adjunta en el tratamiento de la epilepsia, para crisis parciales y generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas y crisis asociadas con el Síndrome Lennox-Gastaut.

Una vez logrado el control epiléptico durante la terapia adjunta, es posible retirar los fármacos antiepilépticos (FAE) concomitantes y que los pacientes prosigan con la monoterapia con Lamictal.

Lamictal está indicado como monoterapia en el tratamiento de crisis típicas de ausencia.

Trastorno Bipolar:

- Adultos (18 años de edad y mayores): Lamictal está indicado para la prevención de los episodios del estado de ánimo en pacientes con trastorno bipolar, predominantemente al prevenir los episodios depresivos.

Nuevas Contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones: Lamictal en tabletas y tabletas dispersables/masticables está contraindicado en individuos con hipersensibilidad conocida a la lamotrigina o a cualquier otro ingrediente de la preparación.

Precauciones y advertencias:

- Exantema:

Se han recibido informes de reacciones cutáneas adversas, que generalmente han ocurrido en el lapso de las primeras ocho semanas después de iniciar el tratamiento con Lamictal. La mayoría son exantemas leves y autolimitados, sin embargo, también se ha informado de exantemas serios que requirieron hospitalización y discontinuación de Lamictal. Estos han incluido exantemas potencialmente fatales como el síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET).

En adultos reclutados en estudios que utilizaron las actuales recomendaciones posológicas de Lamictal la incidencia de exantemas serios es aproximadamente 1 de 500 en pacientes epilépticos. Aproximadamente la mitad de estos casos fue notificada como SSJ (1 en 1000).

Durante pruebas clínicas en pacientes con trastorno bipolar, la incidencia de exantema serio es aproximadamente 1 en 1000.

El riesgo de exantema serio es mayor en niños que en adultos.

Los datos disponibles de un número de estudios sugieren que la incidencia de exantemas asociados con la hospitalización de niños epilépticos es de 1 en 300 a 1 en 100.

En los niños, la presentación inicial de un exantema se puede confundir con una infección, los médicos deben tomar en cuenta la posibilidad de una reacción farmacológica en los niños que desarrollen síntomas de exantema y fiebre durante las primeras ocho semanas de terapia.

Adicionalmente el riesgo global de exantema parece estar estrechamente asociado con:

- Altas dosis iniciales de Lamictal y exceder el escalamiento de dosis recomendado de la terapia con Lamictal.
- Uso concomitante de valproato.

Se debe tener precaución al tratar pacientes con antecedentes de exantemas o alergias a otros fármacos antiepilépticos, ya que la frecuencia de exantemas no graves, después de administrar un tratamiento con Lamictal, fue aproximadamente tres veces mayor en estos pacientes que en aquellos sin dichos antecedentes.

Todos los pacientes (adultos y niños) que desarrollen exantema deben ser evaluados rápidamente y retirar el Lamictal de inmediato a menos que claramente el exantema no esté relacionado con el fármaco. Se recomienda que no se vuelva a iniciar el Lamictal en pacientes que lo discontinuaron por causa de exantema asociado con el tratamiento previo con Lamictal a menos que el beneficio potencial claramente supere el riesgo.

También se ha informado de exantema como parte de un síndrome de hipersensibilidad asociado con un patrón variable de síntomas sistémicos incluyendo fiebre, linfadenopatía, edema facial y anormalidades sanguíneas y del hígado y meningitis aséptica. El síndrome muestra un amplio espectro en cuanto a la severidad clínica, y puede, en raras ocasiones, conducir a coagulación intravascular diseminada (CID) y fallo de múltiples órganos. Es importante notar que las manifestaciones precoces de hipersensibilidad (p.ej. fiebre, linfadenopatía) pueden estar presentes aunque el exantema no sea evidente. De estar presentes estos signos y síntomas, se debe evaluar al paciente de inmediato y discontinuar Lamictal de no poder establecerse una etiología alternativa.

En la mayoría de los casos, la meningitis aséptica fue reversible al retirar el fármaco, pero se presentó una recurrencia en ciertos casos al volver a exponer a los pacientes a lamotrigina. La nueva exposición ocasionó un rápido retorno de los síntomas, los cuales con frecuencia fueron más severos. No se debe reiniciar la administración de lamotrigina en pacientes que hayan suspendido su administración debido al desarrollo de meningitis aséptica asociada con un tratamiento previo con lamotrigina.

- Riesgo de suicidio:

Es posible que se presenten síntomas de depresión y/o trastorno bipolar en pacientes con epilepsia, además existen indicios de que los pacientes con epilepsia y trastorno bipolar están en alto riesgo de desarrollar suicidalidad.

De 25 a 50% de los pacientes con trastorno bipolar intentan suicidarse cuando menos una vez, además podrían experimentar un agravamiento de sus síntomas depresivos y/o el surgimiento de ideación y comportamientos suicidas (suicidalidad), independientemente si están o no tomando medicamentos para el trastorno bipolar, incluyendo Lamictal.

Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicidas en pacientes tratados con AEDs en diversas indicaciones, incluyendo epilepsia y trastorno bipolar. Además, un meta-análisis de estudios aleatorizados y controlados con placebo de AEDs (incluyendo lamotrigina) ha demostrado un pequeño incremento en el riesgo de ideación y comportamiento suicidas. Se desconoce

el mecanismo de este riesgo, pero los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento en el riesgo para la lamotrigina.

Por lo tanto, los pacientes deben ser vigilados para descartar cualquier signo de ideación y comportamientos suicidas. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que busquen orientación médica si surgen signos de ideación o comportamiento suicidas.

- Agravamiento en el trastorno bipolar:

Los pacientes recibiendo Lamictal para el tratamiento de trastorno bipolar deben ser monitoreados estrechamente para detectar cualquier síntoma de agravamiento clínico (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y riesgo suicida, especialmente al inicio del tratamiento, o en los cambios de dosificación. Algunos pacientes, como son aquellos con historia de pensamiento o comportamiento suicidas, los adultos jóvenes, y aquellos que hayan presentado ideación suicida significativa antes de iniciar el tratamiento, pueden presentar un mayor riesgo de pensamientos o intentos suicidas, y deben estar bajo monitoreo cuidadoso durante el tratamiento.

Los pacientes (y quienes estén al cuidado de los pacientes) deben ser alertados acerca de la necesidad de vigilar cualquier agravamiento en su condición (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y/o la presentación de ideas/comportamiento o pensamientos de daño autoinfligido y de que deben buscar consejo médico inmediatamente se presenten dichos síntomas.

Se debe tomar en cuenta la posibilidad de cambiar el régimen terapéutico, incluyendo la posibilidad de discontinuar la medicación, en aquellos pacientes que experimenten agravamiento clínico (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y/o la presentación de ideas/comportamiento suicida, particularmente si esos síntomas son graves, son de presentación abrupta, o no son parte de la sintomatología previa del paciente.

- Anticonceptivos hormonales:

Efectos de los anticonceptivos hormonales sobre la eficacia de Lamictal:

Se ha demostrado que una combinación de etinilestradiol/levonorgestrel (30 microgramos/150 mg) aumenta la eliminación de lamotrigina aproximadamente al doble produciendo una disminución de los niveles de lamotrigina. Luego del ajuste, en la mayoría de los casos serán necesarias dosis mas altas de mantenimiento de lamotrigina (hasta dos veces) para lograr una respuesta terapéutica máxima. En mujeres que aún no toman un inductor de la glucuronidación de lamotrigina y que toman un anticonceptivo hormonal que

incluyen una semana de medicamento inactivo (p.ej. "semana libre de la píldora"), ocurrirán aumentos transitorios graduales en los niveles de lamotrigina durante la semana de medicamento inactivo. Estos aumentos serán mayores cuando se hacen aumentos en la dosis de lamotrigina en los días antes o durante la semana de medicamento inactivo.

Los médicos deben hacer un manejo clínico apropiado de las mujeres que inician o interrumpen los anticonceptivos hormonales durante la terapia con Lamictal y en la mayoría de los casos serán necesarios los ajustes a la dosis de lamotrigina.

No se han estudiado otros anticonceptivos orales y tratamientos de terapia de remplazo hormonal (TRH), aunque pueden afectar de manera similar los parámetros farmacocinéticos de la lamotrigina.

Efectos de Lamictal sobre la eficacia de los anticonceptivos hormonales:

Un estudio de interacción en 16 voluntarios sanos ha demostrado que cuando se administra lamotrigina y un anticonceptivo hormonal (combinación etinilestradiol/levonorgestrel) en combinación, ocurre un aumento modesto en la eliminación de levonorgestrel y cambios en FSH y LH séricos. Se desconoce el impacto de estos cambios en la actividad ovulatoria de los ovarios. Sin embargo, no se puede excluir la posibilidad que estos cambios produzcan una disminución en la eficacia anticonceptiva en algunas pacientes que toman formulaciones hormonales junto con Lamictal. Por tanto se debe instruir a las pacientes para que notifiquen oportunamente cualquier cambio en su patrón menstrual, p.ej. sangrado adelantado.

- Efecto de la lamotrigina sobre los sustratos del transportador catiónico orgánico (OCT 2):

La lamotrigina es un inhibidor de la secreción tubular renal mediante las proteínas del OCT 2. Esto puede ocasionar una elevación en los niveles plasmáticos de ciertos fármacos que se excretan principalmente a través de esta vía. No se recomienda la co-administración de Lamictal con sustratos del OCT 2 con un índice terapéutico estrecho, p. ej. No se recomienda dofetilida.

- Dihidrofolato reductasa:

La lamotrigina es un inhibidor débil de la dihidrofolato reductasa, por ende existe una posibilidad de interferencia con el metabolismo del folato durante la terapia a largo plazo. Sin embargo, durante la dosificación prolongada en humanos, Lamictal no indujo cambios significativos en la concentración de hemoglobina, volumen corpuscular medio, o concentraciones de folato sérico o

en glóbulos rojos hasta por 1 año o concentraciones de folato en glóbulos rojos hasta por 5 años.

- Falla renal:

En estudios con dosis sencillas en sujetos con falla renal en etapa terminal, no se alteraron significativamente las concentraciones plasmáticas de lamotrigina. Sin embargo, es de esperar la acumulación del metabolito glucurónico, por tanto se debe tener precaución al tratar pacientes con fallo renal.

- Pacientes que toman otras formulaciones que contienen lamotrigina:

Lamictal en tabletas y tabletas dispersables/masticables no se debe administrar a pacientes actualmente tratados con cualquier otra preparación que contenga lamotrigina sin consultar al médico.

- Epilepsia:

Al igual que con otros FAEs, el retiro abrupto de Lamictal puede provocar crisis de rebote. A menos que por problemas de seguridad (por ejemplo exantema) se requiera un retiro abrupto, la dosis de Lamictal se debe disminuir gradualmente durante un periodo de dos semanas.

En la literatura se ha informado que las crisis severas incluyendo status epilepticus pueden conducir a rabdomiólisis, disfunción de múltiples órganos y coagulación intravascular diseminada, algunas veces con resultados fatales. Han ocurrido casos similares asociados con el uso de Lamictal.

- Trastorno Bipolar:

Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad): El tratamiento con agentes antidepresivos se asocia con un aumento en el riesgo de pensamiento y conducta suicida en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos.

- Embarazo y Lactancia:

Fertilidad:

La administración de lamotrigina no dañó la fertilidad en estudios sobre reproducción en animales.

No hay experiencia con el efecto de Lamictal sobre la fertilidad en humanos.

Embarazo:

Los datos posteriores a la comercialización de varios registros prospectivos del embarazo han documentado los resultados en más de 2000 mujeres expuestas a la monoterapia con Lamictal durante el primer trimestre de embarazo. En general, estos datos no sugieren indicio alguno de aumentos sustanciales en el riesgo de malformaciones congénitas mayores aunque los datos obtenidos de un número limitado de registros han reportado un aumento en el riesgo de hendiduras bucales en casos aislados. En un estudio de casos-control no se demostró incremento alguno en el riesgo de desarrollar hendiduras de paladar, en comparación con otros defectos observados después de la exposición a la lamotrigina.

Los datos sobre el uso de Lamictal en combinaciones de politerapia son insuficientes para evaluar si el riesgo de malformación asociado con otros agentes se ve afectado por el uso concomitante de Lamictal.

Al igual que con otros medicamentos, Lamictal sólo deberá usarse durante el embarazo si los beneficios esperados superan a los riesgos potenciales.

Los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar los niveles de lamotrigina y/o su efecto terapéutico. Se ha informado de disminuciones en los niveles de lamotrigina durante el embarazo. Se debe garantizar el manejo clínico adecuado de las mujeres embarazadas durante la terapia con Lamictal.

Lactancia:

Se ha notificado que la lamotrigina se filtra en la leche materna a concentraciones altamente variables, dando como resultado concentraciones totales de lamotrigina en lactantes de hasta aproximadamente 50% de las observadas en las madres. Por lo tanto, en algunos lactantes amamantados, las concentraciones séricas de lamotrigina podrían alcanzar niveles a los que se produzcan efectos farmacológicos.

Los beneficios potenciales de la lactancia se deben sopesar contra el riesgo potencial de efectos adversos que pueden ocurrir en los infantes.

- Efectos sobre la habilidad para conducir y usar maquinaria:

Dos estudios con voluntarios han demostrado que el efecto de Lamictal sobre la coordinación visual motora fina, movimientos oculares, balanceo corporal y efectos sedantes subjetivos no difieren del placebo. En las pruebas clínicas con Lamictal se han notificado eventos adversos de carácter neurológico como mareos y diplopía. Por tanto, los pacientes deben observar cómo les afecta la terapia con Lamictal antes de conducir u operar maquinaria.

Epilepsia:

Dado que existen variaciones individuales en la respuesta a todas las terapias farmacológicas antiepilépticas, los pacientes deben consultar con sus médicos sobre problemas específicos del conducir y la epilepsia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustar las nuevas indicaciones así:

Lamictal está indicado como monoterapia alternativo a etosuccimida ó ácido valproico en el tratamiento de crisis típicas de ausencia.

Trastorno Bipolar:

- **Adultos (18 años de edad y mayores):** Lamictal está indicado para la prevención de los episodios del estado de ánimo en pacientes con trastorno bipolar, predominantemente al prevenir los episodios depresivos.

Adicionalmente, el interesado debe justificar la exclusión de daño hepático de las contraindicaciones y reenviar la Información para prescribir versión GDS36/IP115 (31-may-2011) ajustada para su evaluación.

3.3.22. LAMICTAL® TABLETAS DISPERSABLES 25 mg

Expediente : 215610
Radicado : 11088076
Fecha : 2011/09/13
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada tableta dispersable contiene lamotrigina 25 mg.

Forma farmacéutica: Tableta dispersable.

Indicaciones: Antiepiléptico indicado en niños mayores de dos (2) años y adultos, con dificultades para tragar, útil en epilepsia parcial con o sin convulsiones tónico clónicas generalizada secundarias y en convulsiones tónico - clónicas generalizadas primarias, trastorno bipolar, como alternativo cuando hay predominio de componentes depresivos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquier componente del producto, daño hepático, embarazo y lactancia. La suspensión repentina del producto puede provocar convulsiones de rebote. Este riesgo puede evitarse con la

reducción paulatina de la dosificación a lo largo de un período de dos (2) semanas.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de Indicaciones.
- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias.
- Información para prescribir versión GDS36/IP15 (31-May-2011).

Nuevas Indicaciones:

Epilepsia

- Adultos (mayores de 12 años de edad): Lamictal está indicada para el uso como terapia adjunta o monoterapia en el tratamiento de la epilepsia, para crisis parciales y generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas y crisis asociadas con el Síndrome Lennox-Gastaut.
- Niños (2 a 12 años de edad): Lamictal está indicada como terapia adjunta en el tratamiento de la epilepsia, para crisis parciales y generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas y crisis asociadas con el Síndrome Lennox-Gastaut.

Una vez logrado el control epiléptico durante la terapia adjunta, es posible retirar los fármacos antiepilépticos (FAE) concomitantes y que los pacientes prosigan con la monoterapia con Lamictal.

Lamictal está indicado como monoterapia en el tratamiento de crisis típicas de ausencia.

Trastorno Bipolar:

- Adultos (18 años de edad y mayores): Lamictal está indicado para la prevención de los episodios del estado de ánimo en pacientes con trastorno bipolar, predominantemente al prevenir los episodios depresivos.

Nuevas Contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones: Lamictal en tabletas y tabletas dispersables/masticables está contraindicado en individuos con hipersensibilidad conocida a la lamotrigina o a cualquier otro ingrediente de la preparación.

Precauciones y advertencias:

- Exantema:

Se han recibido informes de reacciones cutáneas adversas, que generalmente han ocurrido en el lapso de las primeras ocho semanas después de iniciar el tratamiento con Lamictal. La mayoría son exantemas leves y autolimitados, sin embargo, también se ha informado de exantemas serios que requirieron hospitalización y discontinuación de Lamictal. Estos han incluido exantemas potencialmente fatales como el síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET).

En adultos reclutados en estudios que utilizaron las actuales recomendaciones posológicas de Lamictal la incidencia de exantemas serios es aproximadamente 1 de 500 en pacientes epilépticos. Aproximadamente la mitad de estos casos fue notificada como SSJ (1 en 1000).

Durante pruebas clínicas en pacientes con trastorno bipolar, la incidencia de exantema serio es aproximadamente 1 en 1000.

El riesgo de exantema serio es mayor en niños que en adultos.

Los datos disponibles de un número de estudios sugieren que la incidencia de exantemas asociados con la hospitalización de niños epilépticos es de 1 en 300 a 1 en 100.

En los niños, la presentación inicial de un exantema se puede confundir con una infección, los médicos deben tomar en cuenta la posibilidad de una reacción farmacológica en los niños que desarrollen síntomas de exantema y fiebre durante las primeras ocho semanas de terapia.

Adicionalmente el riesgo global de exantema parece estar estrechamente asociado con:

- Altas dosis iniciales de Lamictal y exceder el escalamiento de dosis recomendado de la terapia con Lamictal.
- Uso concomitante de valproato.

Se debe tener precaución al tratar pacientes con antecedentes de exantemas o alergias a otros fármacos antiepilépticos, ya que la frecuencia de exantemas no graves, después de administrar un tratamiento con Lamictal, fue aproximadamente tres veces mayor en estos pacientes que en aquellos sin dichos antecedentes.

Todos los pacientes (adultos y niños) que desarrollen exantema deben ser evaluados rápidamente y retirar el Lamictal de inmediato a menos que claramente el exantema no esté relacionado con el fármaco. Se recomienda que no se vuelva a iniciar el Lamictal en pacientes que lo discontinuaron por causa de exantema asociado con el tratamiento previo con Lamictal a menos que el beneficio potencial claramente supere el riesgo.

También se ha informado de exantema como parte de un síndrome de hipersensibilidad asociado con un patrón variable de síntomas sistémicos incluyendo fiebre, linfadenopatía, edema facial y anormalidades sanguíneas y del hígado y meningitis aséptica. El síndrome muestra un amplio espectro en cuanto a la severidad clínica, y puede, en raras ocasiones, conducir a coagulación intravascular diseminada (CID) y fallo de múltiples órganos. Es importante notar que las manifestaciones precoces de hipersensibilidad (p.ej. fiebre, linfadenopatía) pueden estar presentes aunque el exantema no sea evidente. De estar presentes estos signos y síntomas, se debe evaluar al paciente de inmediato y discontinuar Lamictal de no poder establecerse una etiología alternativa.

En la mayoría de los casos, la meningitis aséptica fue reversible al retirar el fármaco, pero se presentó una recurrencia en ciertos casos al volver a exponer a los pacientes a lamotrigina. La nueva exposición ocasionó un rápido retorno de los síntomas, los cuales con frecuencia fueron más severos. No se debe reiniciar la administración de lamotrigina en pacientes que hayan suspendido su administración debido al desarrollo de meningitis aséptica asociada con un tratamiento previo con lamotrigina.

- Riesgo de suicidio:

Es posible que se presenten síntomas de depresión y/o trastorno bipolar en pacientes con epilepsia, además existen indicios de que los pacientes con epilepsia y trastorno bipolar están en alto riesgo de desarrollar suicidalidad.

De 25 a 50% de los pacientes con trastorno bipolar intentan suicidarse cuando menos una vez, además podrían experimentar un agravamiento de sus síntomas depresivos y/o el surgimiento de ideación y comportamientos suicidas (suicidalidad), independientemente si están o no tomando medicamentos para el trastorno bipolar, incluyendo Lamictal.

Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicidas en pacientes tratados con AEDs en diversas indicaciones, incluyendo epilepsia y trastorno bipolar. Además, un meta-análisis de estudios aleatorizados y controlados con placebo de AEDs (incluyendo lamotrigina) ha demostrado un pequeño

incremento en el riesgo de ideación y comportamiento suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo, pero los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento en el riesgo para la lamotrigina.

Por lo tanto, los pacientes deben ser vigilados para descartar cualquier signo de ideación y comportamientos suicidas. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que busquen orientación médica si surgen signos de ideación o comportamiento suicidas.

- Agravamiento en el trastorno bipolar:

Los pacientes recibiendo Lamictal para el tratamiento de trastorno bipolar deben ser monitoreados estrechamente para detectar cualquier síntoma de agravamiento clínico (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y riesgo suicida, especialmente al inicio del tratamiento, o en los cambios de dosificación. Algunos pacientes, como son aquellos con historia de pensamiento o comportamiento suicidas, los adultos jóvenes, y aquellos que hayan presentado ideación suicida significativa antes de iniciar el tratamiento, pueden presentar un mayor riesgo de pensamientos o intentos suicidas, y deben estar bajo monitoreo cuidadoso durante el tratamiento.

Los pacientes (y quienes estén al cuidado de los pacientes) deben ser alertados acerca de la necesidad de vigilar cualquier agravamiento en su condición (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y/o la presentación de ideas/comportamiento o pensamientos de daño autoinfligido y de que deben buscar consejo médico inmediatamente se presenten dichos síntomas.

Se debe tomar en cuenta la posibilidad de cambiar el régimen terapéutico, incluyendo la posibilidad de discontinuar la medicación, en aquellos pacientes que experimenten agravamiento clínico (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y/o la presentación de ideas/comportamiento suicida, particularmente si esos síntomas son graves, son de presentación abrupta, o no son parte de la sintomatología previa del paciente.

- Anticonceptivos hormonales:

Efectos de los anticonceptivos hormonales sobre la eficacia de Lamictal:

Se ha demostrado que una combinación de etinilestradiol/levonorgestrel (30 microgramos/150 mg) aumenta la eliminación de lamotrigina aproximadamente al doble produciendo una disminución de los niveles de lamotrigina. Luego del ajuste, en la mayoría de los casos serán necesarias dosis mas altas de mantenimiento de lamotrigina (hasta dos veces) para lograr una respuesta terapéutica máxima. En mujeres que aún no toman un inductor de la

glucuronidación de lamotrigina y que toman un anticonceptivo hormonal que incluyen una semana de medicamento inactivo (p.ej. "semana libre de la píldora"), ocurrirán aumentos transitorios graduales en los niveles de lamotrigina durante la semana de medicamento inactivo. Estos aumentos serán mayores cuando se hacen aumentos en la dosis de lamotrigina en los días antes o durante la semana de medicamento inactivo.

Los médicos deben hacer un manejo clínico apropiado de las mujeres que inician o interrumpen los anticonceptivos hormonales durante la terapia con Lamictal y en la mayoría de los casos serán necesarios los ajustes a la dosis de lamotrigina.

No se han estudiado otros anticonceptivos orales y tratamientos de terapia de remplazo hormonal (TRH), aunque pueden afectar de manera similar los parámetros farmacocinéticos de la lamotrigina.

Efectos de Lamictal sobre la eficacia de los anticonceptivos hormonales:

Un estudio de interacción en 16 voluntarios sanos ha demostrado que cuando se administra lamotrigina y un anticonceptivo hormonal (combinación etinilestradiol/levonorgestrel) en combinación, ocurre un aumento modesto en la eliminación de levonorgestrel y cambios en FSH y LH séricos. Se desconoce el impacto de estos cambios en la actividad ovulatoria de los ovarios. Sin embargo, no se puede excluir la posibilidad que estos cambios produzcan una disminución en la eficacia anticonceptiva en algunas pacientes que toman formulaciones hormonales junto con Lamictal. Por tanto se debe instruir a las pacientes para que notifiquen oportunamente cualquier cambio en su patrón menstrual, p.ej. sangrado adelantado.

- Efecto de la lamotrigina sobre los sustratos del transportador catiónico orgánico (OCT 2):

La lamotrigina es un inhibidor de la secreción tubular renal mediante las proteínas del OCT 2. Esto puede ocasionar una elevación en los niveles plasmáticos de ciertos fármacos que se excretan principalmente a través de esta vía. No se recomienda la co-administración de Lamictal con sustratos del OCT 2 con un índice terapéutico estrecho, p. ej. no se recomienda dofetilida.

- Dihidrofolato reductasa:

La lamotrigina es un inhibidor débil de la dihidrofolato reductasa, por ende existe una posibilidad de interferencia con el metabolismo del folato durante la terapia a largo plazo. Sin embargo, durante la dosificación prolongada en humanos, Lamictal no indujo cambios significativos en la concentración de

hemoglobina, volumen corpuscular medio, o concentraciones de folato sérico o en glóbulos rojos hasta por 1 año o concentraciones de folato en glóbulos rojos hasta por 5 años.

- Falla renal:

En estudios con dosis sencillas en sujetos con falla renal en etapa terminal, no se alteraron significativamente las concentraciones plasmáticas de lamotrigina. Sin embargo, es de esperar la acumulación del metabolito glucurónico, por tanto se debe tener precaución al tratar pacientes con fallo renal.

- Pacientes que toman otras formulaciones que contienen lamotrigina:

Lamictal en tabletas y tabletas dispersables/masticables no se debe administrar a pacientes actualmente tratados con cualquier otra preparación que contenga lamotrigina sin consultar al médico.

- Epilepsia:

Al igual que con otros FAEs, el retiro abrupto de Lamictal puede provocar crisis de rebote. A menos que por problemas de seguridad (por ejemplo exantema) se requiera un retiro abrupto, la dosis de Lamictal se debe disminuir gradualmente durante un periodo de dos semanas.

En la literatura se ha informado que las crisis severas incluyendo status epilepticus pueden conducir a rabdomiólisis, disfunción de múltiples órganos y coagulación intravascular diseminada, algunas veces con resultados fatales. Han ocurrido casos similares asociados con el uso de Lamictal.

- Trastorno Bipolar:

Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad): El tratamiento con agentes antidepresivos se asocia con un aumento en el riesgo de pensamiento y conducta suicida en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos.

- Embarazo y Lactancia:

Fertilidad:

La administración de lamotrigina no dañó la fertilidad en estudios sobre reproducción en animales.

No hay experiencia con el efecto de Lamictal sobre la fertilidad en humanos.

Embarazo:

Los datos posteriores a la comercialización de varios registros prospectivos del embarazo han documentado los resultados en más de 2000 mujeres expuestas a la monoterapia con Lamictal durante el primer trimestre de embarazo. En general, estos datos no sugieren indicio alguno de aumentos sustanciales en el riesgo de malformaciones congénitas mayores aunque los datos obtenidos de un número limitado de registros han reportado un aumento en el riesgo de hendiduras bucales en casos aislados. En un estudio de casos-control no se demostró incremento alguno en el riesgo de desarrollar hendiduras de paladar, en comparación con otros defectos observados después de la exposición a la lamotrigina.

Los datos sobre el uso de Lamictal en combinaciones de politerapia son insuficientes para evaluar si el riesgo de malformación asociado con otros agentes se ve afectado por el uso concomitante de Lamictal.

Al igual que con otros medicamentos, Lamictal sólo deberá usarse durante el embarazo si los beneficios esperados superan a los riesgos potenciales.

Los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar los niveles de lamotrigina y/o su efecto terapéutico. Se ha informado de disminuciones en los niveles de lamotrigina durante el embarazo. Se debe garantizar el manejo clínico adecuado de las mujeres embarazadas durante la terapia con Lamictal.

Lactancia:

Se ha notificado que la lamotrigina se filtra en la leche materna a concentraciones altamente variables, dando como resultado concentraciones totales de lamotrigina en lactantes de hasta aproximadamente 50% de las observadas en las madres. Por lo tanto, en algunos lactantes amamantados, las concentraciones séricas de lamotrigina podrían alcanzar niveles a los que se produzcan efectos farmacológicos.

Los beneficios potenciales de la lactancia se deben sopesar contra el riesgo potencial de efectos adversos que pueden ocurrir en los infantes.

- Efectos sobre la habilidad para conducir y usar maquinaria:

Dos estudios con voluntarios han demostrado que el efecto de Lamictal sobre la coordinación visual motora fina, movimientos oculares, balanceo corporal y efectos sedantes subjetivos no difieren del placebo. En las pruebas clínicas con Lamictal se han notificado eventos adversos de carácter neurológico como mareos y diplopía. Por tanto, los pacientes deben observar cómo les afecta la terapia con Lamictal antes de conducir u operar maquinaria.



Epilepsia:

Dado que existen variaciones individuales en la respuesta a todas las terapias farmacológicas antiepilépticas, los pacientes deben consultar con sus médicos sobre problemas específicos del conducir y la epilepsia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustar las nuevas indicaciones así:

Lamictal está indicado como monoterapia alternativo a etosuccimida ó ácido valproico en el tratamiento de crisis típicas de ausencia.

Trastorno Bipolar:

- **Adultos (18 años de edad y mayores):** Lamictal está indicado para la prevención de los episodios del estado de ánimo en pacientes con trastorno bipolar, predominantemente al prevenir los episodios depresivos.

Adicionalmente, el interesado debe justificar la exclusión de daño hepático de las contraindicaciones y reenviar la Información para prescribir versión GDS36/IP15 (31-may-2011) ajustada para su evaluación.

3.3.23. VOLIBRIS 5 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20001583
Radicado : 11087327
Fecha : 2011/09/12
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 5 mg de ambrisentan.

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película.

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión pulmonar (HTP) clasificada por la Organización Mundial de la Salud como clase II y III para mejorar la capacidad del ejercicio, disminuir los síntomas HTTP y retrasar el empeoramiento clínico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de sus componentes. No administrar a mujeres embarazadas porque puede causar daño fetal. Se ha observado disminución de hemoglobina en las primeras semanas. Se debe determinar valores de hemoglobina al inicio, al mes y

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



después periódicamente. Se debe evaluar la función hepática antes de la iniciación de ambrisentan. Se recomienda monitoreo mensual de las aminotransferasas. Moderado edema periférico. Menores de 18 años, lactancia y disfunción hepática.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Información para prescribir versión CCDS 6.1 (12-Jun-2011)

Nuevas Indicaciones: Ambrisentan está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HTP), para mejorar la capacidad del ejercicio, disminuir los síntomas de la HTP, y retrasar el empeoramiento clínico.

Nuevas Contraindicaciones: Ambrisentan está contraindicado en mujeres embarazadas.

Hipersensibilidad al medicamento o cualquiera de sus componentes.

Nuevas precauciones y advertencias:

- Deterioro Hepático:

Se han observado elevaciones de las enzimas hepáticas con ERA. Por lo tanto, la función hepática deberá ser evaluada antes del inicio de ambrisentan. Si las aminotransferasas (alanina aminotransferasa, ALT o aspartato aminotransferasa, AST) son mayores a 3 veces el límite superior del nivel normal, no se recomienda el inicio de ambrisentan.

Además, se recomienda un monitoreo mensual de aminotransferasas. Si el paciente desarrolla elevaciones de aminotransferasa clínicamente significativas o si las elevaciones de éstas están acompañadas por signos o síntomas de lesión hepática (por ejemplo, ictericia), la terapia con ambrisentan deberá ser discontinuada.

En pacientes sin síntomas clínicos de lesión hepática o de ictericia debe ser considerado el reinicio de ambrisentan después de la resolución de las anomalías de enzimas hepáticas.

Se sabe que ocurren daño hepático y hepatitis auto-inmune en pacientes con HTP, y que se encuentran frecuentemente auto-anticuerpos en IHTP. Se han

reportado casos consistentes con hepatitis auto-inmune, incluyendo posible exacerbación de hepatitis auto-inmune subyacente y daño hepático, en terapia con ambrisentan, aunque no es clara la contribución de ambrisentan para esos eventos.

Por lo tanto, debe monitorearse a los pacientes buscando signos de daño hepático, y debe tenerse precaución cuando se use ambrisentan solo o concomitantemente con otros productos medicinales conocidos por estar asociados a daño hepático, ya que se desconocen los efectos aditivos de ambrisentan con esos agentes. Debe optimizarse el manejo de la hepatitis auto-inmune en pacientes con HTP antes del inicio y durante el tratamiento con ambrisentan. Se debe descontinuar ambrisentan si los pacientes desarrollan signos o síntomas de hepatitis, o sufren exacerbación de hepatitis auto-inmune pre-existente.

- Cambios Hematológicos:

Se han observado reducciones en concentraciones de hemoglobina y hematocritos con ERA incluyendo ambrisentan, y ha habido casos en donde esto ha resultado en anemia, requiriendo transfusión algunas veces. Se observaron disminuciones de hemoglobina y hematocrito en los estudios clínicos dentro de las primeras semanas de terapia y generalmente se estabilizaron posteriormente. La disminución promedio en hemoglobina desde la línea basal hasta el final del tratamiento fue de 0.8 g/dL para pacientes que recibieron ambrisentan en los estudios controlados con placebo de 12 semanas. Las disminuciones promedio a partir de la basal (variando desde 0.9 a 1.2 g/dL) en las concentraciones de hemoglobina persistieron durante los 4 años de tratamiento con ambrisentan en la extensión a largo plazo de los estudios clínicos piloto Fase 3.

Se recomienda que se mida la hemoglobina antes del inicio de ambrisentan, de nuevo al mes y posteriormente de forma periódica. El inicio de la terapia con ambrisentan no se recomienda en pacientes con anemia clínicamente significativa. En caso de que se observe una disminución clínicamente significativa en hemoglobina durante la terapia y se hayan excluido otras causas, deberá considerarse la descontinuación de ambrisentan.

- Retención de líquidos:

Se ha observado edema periférico con ERA, incluyendo ambrisentan. El edema periférico puede ser también una consecuencia clínica de HTP. La mayoría de los casos de edema periférico en estudios clínicos con ambrisentan fueron de leves a moderados en severidad, aunque éste ocurrió con mayor frecuencia y severidad en pacientes ancianos.

Se han recibido reportes post-comercialización de retención de líquidos ocurridos dentro de unas semanas después de comenzar ambrisentan, y en algunos casos, han requerido la intervención de un diurético o de hospitalización por manejo de fluidos o insuficiencia cardíaca descompensada. Si los pacientes tienen sobrecarga de líquidos pre-existente, esto deberá ser manejado de manera clínicamente apropiada antes de comenzar con ambrisentan.

Si durante la terapia con ambrisentan se desarrolla retención de líquidos clínicamente significativa, con o sin aumento de peso asociado, deberán tomarse nuevas evaluaciones para determinar la causa, tales como insuficiencia cardíaca subyacente o ambrisentan, y la posible necesidad para tratamiento específico o discontinuación de terapia con ambrisentan.

- Enfermedad pulmonar venooclusiva:

Si los pacientes desarrollan edema pulmonar agudo durante el inicio de la terapia con agentes vasodilatadores, como algún antagonista de los receptores endoteliales, se deberá contemplar la posibilidad de que desarrollen enfermedad pulmonar venooclusiva.

- Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Ambrisentan está contraindicado en el embarazo.

Estudios animales en ratas y conejos han demostrado que ambrisentan es teratogénico. La teratogenicidad es un efecto de clase de los ERA.

Las mujeres con potencial reproductivo deberán ser advertidas del riesgo de daño fetal si se toma ambrisentan durante el embarazo. Debe de excluirse el embarazo antes del inicio del tratamiento con ambrisentan y prevenirse posteriormente con anticonceptivos fiables. Se recomienda como clínicamente indicado la prueba de embarazo durante el tratamiento con ambrisentan. En caso de embarazo o sospecha del mismo, las mujeres con potencial reproductivo deben ser aconsejadas para que contacten inmediatamente a su médico.

Lactancia: No se sabe si ambrisentan se excreta en la leche humana. Ambrisentan no se recomienda para uso por las madres lactantes.

Fertilidad: El desarrollo de atrofia tubular testicular en animales macho ha sido vinculado a la administración crónica de ERA, incluyendo ambrisentan. El efecto sobre la fertilidad humana masculina no se conoce.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos en pacientes con hipertensión pulmonar clase IV de la clasificación de la OMS que permitan evaluar eficacia y seguridad en este grupo de pacientes; por lo tanto no recomienda aprobar la modificación de indicaciones

Esta Sala recomienda aprobar la modificación de contraindicaciones, como lo propone el interesado, para el producto de la referencia

Contraindicaciones: Ambrisentan está contraindicado en mujeres embarazadas.

Hipersensibilidad al medicamento o cualquiera de sus componentes.

Nuevas precauciones y advertencias:

- **Deterioro Hepático:**

Se han observado elevaciones de las enzimas hepáticas con ERA. Por lo tanto, la función hepática deberá ser evaluada antes del inicio de ambrisentan. Si las aminotransferasas (alanina aminotransferasa, ALT o aspartato aminotransferasa, AST) son mayores a 3 veces el límite superior del nivel normal, no se recomienda el inicio de ambrisentan.

Además, se recomienda un monitoreo mensual de aminotransferasas. Si el paciente desarrolla elevaciones de aminotransferasa clínicamente significativas o si las elevaciones de éstas están acompañadas por signos o síntomas de lesión hepática (por ejemplo, ictericia), la terapia con ambrisentan deberá ser descontinuada.

En pacientes sin síntomas clínicos de lesión hepática o de ictericia debe ser considerado el reinicio de ambrisentan después de la resolución de las anomalías de enzimas hepáticas.

Se sabe que ocurren daño hepático y hepatitis auto-inmune en pacientes con HTP, y que se encuentran frecuentemente auto-anticuerpos en IHTP. Se han reportado casos consistentes con hepatitis auto-inmune, incluyendo posible exacerbación de hepatitis auto-inmune subyacente y daño hepático, en terapia con ambrisentan, aunque no es clara la contribución de ambrisentan para esos eventos.

Por lo tanto, debe monitorearse a los pacientes buscando signos de daño hepático, y debe tenerse precaución cuando se use ambrisentan solo o concomitantemente con otros productos medicinales conocidos por estar asociados a daño hepático, ya que se desconocen los efectos aditivos de ambrisentan con esos agentes. Debe optimizarse el manejo de la hepatitis auto-inmune en pacientes con HTP antes del inicio y durante el tratamiento con ambrisentan. Se debe discontinuar ambrisentan si los pacientes desarrollan signos o síntomas de hepatitis, o sufren exacerbación de hepatitis auto-inmune pre-existente.

- **Cambios Hematológicos:**

Se han observado reducciones en concentraciones de hemoglobina y hematocritos con ERA incluyendo ambrisentan, y ha habido casos en donde esto ha resultado en anemia, requiriendo transfusión algunas veces. Se observaron disminuciones de hemoglobina y hematocrito en los estudios clínicos dentro de las primeras semanas de terapia y generalmente se estabilizaron posteriormente. La disminución promedio en hemoglobina desde la línea basal hasta el final del tratamiento fue de 0.8 g/dL para pacientes que recibieron ambrisentan en los estudios controlados con placebo de 12 semanas. Las disminuciones promedio a partir de la basal (variando desde 0.9 a 1.2 g/dL) en las concentraciones de hemoglobina persistieron durante los 4 años de tratamiento con ambrisentan en la extensión a largo plazo de los estudios clínicos piloto Fase 3.

Se recomienda que se mida la hemoglobina antes del inicio de ambrisentan, de nuevo al mes y posteriormente de forma periódica. El inicio de la terapia con ambrisentan no se recomienda en pacientes con anemia clínicamente significativa. En caso de que se observe una disminución clínicamente significativa en hemoglobina durante la terapia y se hayan excluido otras causas, deberá considerarse la discontinuación de ambrisentan.

- **Retención de líquidos:**

Se ha observado edema periférico con ERA, incluyendo ambrisentan. El edema periférico puede ser también una consecuencia clínica de HTP. La mayoría de los casos de edema periférico en estudios clínicos con ambrisentan fueron de leves a moderados en severidad, aunque éste ocurrió con mayor frecuencia y severidad en pacientes ancianos.

Se han recibido reportes post-comercialización de retención de líquidos ocurridos dentro de unas semanas después de comenzar ambrisentan, y

en algunos casos, han requerido la intervención de un diurético o de hospitalización por manejo de fluidos o insuficiencia cardíaca descompensada. Si los pacientes tienen sobrecarga de líquidos pre-existente, esto deberá ser manejado de manera clínicamente apropiada antes de comenzar con ambrisentan.

Si durante la terapia con ambrisentan se desarrolla retención de líquidos clínicamente significativa, con o sin aumento de peso asociado, deberán tomarse nuevas evaluaciones para determinar la causa, tales como insuficiencia cardíaca subyacente o ambrisentan, y la posible necesidad para tratamiento específico o discontinuación de terapia con ambrisentan.

- Enfermedad pulmonar venooclusiva:

Si los pacientes desarrollan edema pulmonar agudo durante el inicio de la terapia con agentes vasodilatadores, como algún antagonista de los receptores endoteliales, se deberá contemplar la posibilidad de que desarrollen enfermedad pulmonar venooclusiva.

- Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Ambrisentan está contraindicado en el embarazo.

Estudios animales en ratas y conejos han demostrado que ambrisentan es teratogénico. La teratogenicidad es un efecto de clase de los ERA.

Las mujeres con potencial reproductivo deberán ser advertidas del riesgo de daño fetal si se toma ambrisentan durante el embarazo. Debe de excluirse el embarazo antes del inicio del tratamiento con ambrisentan y prevenirse posteriormente con anticonceptivos fiables. Se recomienda como clínicamente indicado la prueba de embarazo durante el tratamiento con ambrisentan. En caso de embarazo o sospecha del mismo, las mujeres con potencial reproductivo deben ser aconsejadas para que contacten inmediatamente a su médico.

Lactancia: No se sabe si ambrisentan se excreta en la leche humana. Ambrisentan no se recomienda para uso por las madres lactantes.

Fertilidad: El desarrollo de atrofia tubular testicular en animales macho ha sido vinculado a la administración crónica de ERA, incluyendo ambrisentan. El efecto sobre la fertilidad humana masculina no se conoce.



Adicionalmente la Sala considera que el interesado debe ajustar la Información para prescribir versión CCDS 6.1 (12-Jun-2011) y reenviarla para su evaluación

3.3.24. VOLIBRIS® 10 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20001582
Radicado : 11087325
Fecha : 2011/09/12
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada tableta recubierta de 10 mg contiene ambrisentan 10 mg.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión pulmonar (HTP) clasificada por la Organización Mundial de la Salud como clase II y III para mejorar la capacidad del ejercicio, disminuir los síntomas HTP y retrasar el empeoramiento clínico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de sus componentes. No administrar a mujeres embarazadas porque puede causar daño fetal. Se ha observado disminución de hemoglobina en las primeras semanas. Se debe determinar valores de hemoglobina al inicio, al mes y después periódicamente. Se debe evaluar la función hepática antes de la iniciación de ambrisentan. Se recomienda monitoreo mensual de las aminotransferasas. Moderado edema periférico. Menores de 18 años, lactancia y disfunción hepática.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones.
- Precauciones y Advertencias.
- Información para prescribir versión CCDS 6.1 (12-Jun-2011)

Nuevas Indicaciones: Ambrisentan está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HTP), para mejorar la capacidad del ejercicio, disminuir los síntomas de la HTP, y retrasar el empeoramiento clínico.

Nuevas Contraindicaciones:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





Ambrisentan está contraindicado en mujeres embarazadas.

Hipersensibilidad al medicamento o cualquiera de sus componentes.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Deterioro Hepático: Se han observado elevaciones de las enzimas hepáticas con ERA. Por lo tanto, la función hepática deberá ser evaluada antes del inicio de ambrisentan. Si las aminotransferasas (alanina aminotransferasa, ALT o aspartato aminotransferasa, AST) son mayores a 3 veces el límite superior del nivel normal, no se recomienda el inicio de ambrisentan.

Además, se recomienda un monitoreo mensual de aminotransferasas. Si el paciente desarrolla elevaciones de aminotransferasa clínicamente significativas o si las elevaciones de éstas están acompañadas por signos o síntomas de lesión hepática (por ejemplo, ictericia), la terapia con ambrisentan deberá ser discontinuada.

En pacientes sin síntomas clínicos de lesión hepática o de ictericia debe ser considerado el reinicio de ambrisentan después de la resolución de las anomalías de enzimas hepáticas.

Se sabe que ocurren daño hepático y hepatitis auto-inmune en pacientes con HTP, y que se encuentran frecuentemente auto-anticuerpos en IHTP. Se han reportado casos consistentes con hepatitis auto-inmune, incluyendo posible exacerbación de hepatitis auto-inmune subyacente y daño hepático, en terapia con ambrisentan, aunque no es clara la contribución de ambrisentan para esos eventos.

Por lo tanto, debe monitorearse a los pacientes buscando signos de daño hepático, y debe tenerse precaución cuando se use ambrisentan solo o concomitantemente con otros productos medicinales conocidos por estar asociados a daño hepático, ya que se desconocen los efectos aditivos de ambrisentan con esos agentes. Debe optimizarse el manejo de la hepatitis auto-inmune en pacientes con HTP antes del inicio y durante el tratamiento con ambrisentan. Se debe discontinuar ambrisentan si los pacientes desarrollan signos o síntomas de hepatitis, o sufren exacerbación de hepatitis auto-inmune pre-existente.

Cambios Hematológicos: Se han observado reducciones en concentraciones de hemoglobina y hematocritos con ERA incluyendo ambrisentan, y ha habido casos en donde esto ha resultado en anemia, requiriendo transfusión algunas veces. Se observaron disminuciones de hemoglobina y hematocrito en los estudios clínicos dentro de las primeras semanas de terapia y generalmente se

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



estabilizaron posteriormente. La disminución promedio en hemoglobina desde la línea basal hasta el final del tratamiento fue de 0.8 g/dl para pacientes que están recibieron ambrisentan en los estudios controlados con placebo de 12 semanas. Las disminuciones promedio a partir de la basal (variando desde 0.9 a 1.2 g/dL) en las concentraciones de hemoglobina persistieron durante los 4 años de tratamiento con ambrisentan en la extensión a largo plazo de los estudios clínicos piloto Fase 3.

Se recomienda que se mida la hemoglobina antes del inicio de ambrisentan, de nuevo al mes y posteriormente de forma periódica. El inicio de la terapia con ambrisentan no se recomienda en pacientes con anemia clínicamente significativa. En caso de que se observe una disminución clínicamente significativa en hemoglobina durante la terapia y se hayan excluido otras causas, deberá considerarse la discontinuación de ambrisentan.

Retención de Líquidos: Se ha observado edema periférico con ERA, incluyendo ambrisentan. El edema periférico puede ser también una consecuencia clínica de HTP. La mayoría de los casos de edema periférico en estudios clínicos con ambrisentan fueron de leves a moderados en severidad, aunque éste ocurrió con mayor frecuencia y severidad en pacientes ancianos.

Se han recibido reportes post-comercialización de retención de líquidos ocurridos dentro de unas semanas después de comenzar ambrisentan, y en algunos casos, han requerido la intervención de un diurético o de hospitalización por manejo de fluidos o insuficiencia cardíaca descompensada. Si los pacientes tienen sobrecarga de líquidos pre-existente, esto deberá ser manejado de manera clínicamente apropiada antes de comenzar con ambrisentan.

Si durante la terapia con ambrisentan se desarrolla retención de líquidos clínicamente significativa, con o sin aumento de peso asociado, deberán tomarse nuevas evaluaciones para determinar la causa, tales como insuficiencia cardíaca subyacente o ambrisentan, y la posible necesidad para tratamiento específico o discontinuación de terapia con ambrisentan.

Enfermedad Pulmonar Venooclusiva: Si los pacientes desarrollan edema pulmonar agudo durante el inicio de la terapia con agentes vasodilatadores, como algún antagonista de los receptores endoteliales, se deberá contemplar la posibilidad de que desarrollen enfermedad pulmonar venooclusiva.

Embarazo y Lactancia

Embarazo: Ambrisentan está contraindicado en el embarazo.

Estudios animales en ratas y conejos han demostrado que ambrisentan es teratogénico. La teratogenicidad es un efecto de clase de los ERA.

Las mujeres con potencial reproductivo deberán ser advertidas del riesgo de daño fetal si se toma ambrisentan durante el embarazo. Debe de excluirse el embarazo antes del inicio del tratamiento con ambrisentan y prevenirse posteriormente con anticonceptivos fiables. Se recomienda como clínicamente indicado la prueba de embarazo durante el tratamiento con ambrisentan. En caso de embarazo o sospecha del mismo, las mujeres con potencial reproductivo deben ser aconsejadas para que contacten inmediatamente a su médico.

Lactancia: No se sabe si ambrisentan se excreta en la leche humana. Ambrisentan no se recomienda para uso por las madres lactantes.

Fertilidad: El desarrollo de atrofia tubular testicular en animales macho ha sido vinculado a la administración crónica de ERA, incluyendo ambrisentan. El efecto sobre la fertilidad humana masculina no se conoce.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos en pacientes con hipertensión pulmonar clase IV de la clasificación de la OMS que permitan evaluar eficacia y seguridad en este grupo de pacientes; por lo tanto no recomienda aprobar la modificación de indicaciones

Esta Sala recomienda aprobar la modificación de contraindicaciones, como lo propone el interesado, para el producto de la referencia

Contraindicaciones:

Ambrisentan está contraindicado en mujeres embarazadas.

Hipersensibilidad al medicamento o cualquiera de sus componentes.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Deterioro Hepático: Se han observado elevaciones de las enzimas hepáticas con ERA. Por lo tanto, la función hepática deberá ser evaluada antes del inicio de ambrisentan. Si las aminotransferasas (alanina aminotransferasa, ALT o aspartato aminotransferasa, AST) son mayores a 3 veces el límite superior del nivel normal, no se recomienda el inicio de ambrisentan.

Además, se recomienda un monitoreo mensual de aminotransferasas. Si el paciente desarrolla elevaciones de aminotransferasa clínicamente significativas o si las elevaciones de éstas están acompañadas por signos o síntomas de lesión hepática (por ejemplo, ictericia), la terapia con ambrisentan deberá ser descontinuada.

En pacientes sin síntomas clínicos de lesión hepática o de ictericia debe ser considerado el reinicio de ambrisentan después de la resolución de las anomalías de enzimas hepáticas.

Se sabe que ocurren daño hepático y hepatitis auto-inmune en pacientes con HTP, y que se encuentran frecuentemente auto-anticuerpos en IHTP. Se han reportado casos consistentes con hepatitis auto-inmune, incluyendo posible exacerbación de hepatitis auto-inmune subyacente y daño hepático, en terapia con ambrisentan, aunque no es clara la contribución de ambrisentan para esos eventos.

Por lo tanto, debe monitorearse a los pacientes buscando signos de daño hepático, y debe tenerse precaución cuando se use ambrisentan solo o concomitantemente con otros productos medicinales conocidos por estar asociados a daño hepático, ya que se desconocen los efectos aditivos de ambrisentan con esos agentes. Debe optimizarse el manejo de la hepatitis auto-inmune en pacientes con HTP antes del inicio y durante el tratamiento con ambrisentan. Se debe descontinuar ambrisentan si los pacientes desarrollan signos o síntomas de hepatitis, o sufren exacerbación de hepatitis auto-inmune pre-existente.

Cambios Hematológicos: Se han observado reducciones en concentraciones de hemoglobina y hematocritos con ERA incluyendo ambrisentan, y ha habido casos en donde esto ha resultado en anemia, requiriendo transfusión algunas veces. Se observaron disminuciones de hemoglobina y hematocrito en los estudios clínicos dentro de las primeras semanas de terapia y generalmente se estabilizaron posteriormente. La disminución promedio en hemoglobina desde la línea basal hasta el final del tratamiento fue de 0.8 g/dl para pacientes que están recibieron ambrisentan en los estudios controlados con placebo de 12 semanas. Las disminuciones promedio a partir de la basal (variando desde 0.9 a 1.2 g/dL) en las concentraciones de hemoglobina persistieron durante los 4 años de tratamiento con ambrisentan en la extensión a largo plazo de los estudios clínicos piloto Fase 3.

Se recomienda que se mida la hemoglobina antes del inicio de ambrisentan, de nuevo al mes y posteriormente de forma periódica. El inicio de la terapia con ambrisentan no se recomienda en pacientes con

anemia clínicamente significativa. En caso de que se observe una disminución clínicamente significativa en hemoglobina durante la terapia y se hayan excluido otras causas, deberá considerarse la discontinuación de ambrisentan.

Retención de Líquidos: Se ha observado edema periférico con ERA, incluyendo ambrisentan. El edema periférico puede ser también una consecuencia clínica de HTP. La mayoría de los casos de edema periférico en estudios clínicos con ambrisentan fueron de leves a moderados en severidad, aunque éste ocurrió con mayor frecuencia y severidad en pacientes ancianos.

Se han recibido reportes post-comercialización de retención de líquidos ocurridos dentro de unas semanas después de comenzar ambrisentan, y en algunos casos, han requerido la intervención de un diurético o de hospitalización por manejo de fluidos o insuficiencia cardíaca descompensada. Si los pacientes tienen sobrecarga de líquidos pre-existente, esto deberá ser manejado de manera clínicamente apropiada antes de comenzar con ambrisentan.

Si durante la terapia con ambrisentan se desarrolla retención de líquidos clínicamente significativa, con o sin aumento de peso asociado, deberán tomarse nuevas evaluaciones para determinar la causa, tales como insuficiencia cardíaca subyacente o ambrisentan, y la posible necesidad para tratamiento específico o discontinuación de terapia con ambrisentan.

Enfermedad Pulmonar Venoclusiva: Si los pacientes desarrollan edema pulmonar agudo durante el inicio de la terapia con agentes vasodilatadores, como algún antagonista de los receptores endoteliales, se deberá contemplar la posibilidad de que desarrollen enfermedad pulmonar venoclusiva.

Embarazo y Lactancia

Embarazo: Ambrisentan está contraindicado en el embarazo.

Estudios animales en ratas y conejos han demostrado que ambrisentan es teratogénico. La teratogenicidad es un efecto de clase de los ERA.

Las mujeres con potencial reproductivo deberán ser advertidas del riesgo de daño fetal si se toma ambrisentan durante el embarazo. Debe de excluirse el embarazo antes del inicio del tratamiento con ambrisentan y prevenirse posteriormente con anticonceptivos fiables. Se recomienda



como clínicamente indicado la prueba de embarazo durante el tratamiento con ambrisentan. En caso de embarazo o sospecha del mismo, las mujeres con potencial reproductivo deben ser aconsejadas para que contacten inmediatamente a su médico.

Lactancia: No se sabe si ambrisentan se excreta en la leche humana. Ambrisentan no se recomienda para uso por las madres lactantes.

Fertilidad: El desarrollo de atrofia tubular testicular en animales macho ha sido vinculado a la administración crónica de ERA, incluyendo ambrisentan. El efecto sobre la fertilidad humana masculina no se conoce.

Adicionalmente la Sala considera que el interesado debe ajustar la Información para prescribir versión CCDS 6.1 (12-Jun-2011) y reenviarla para su evaluación

3.3.25. CERVARIX VACUNA.

Expediente : 19981555n
Radicado : 2011014625 / 2011082428
Fecha : 2011/02/15
Fecha recibido C.R.: 2011/11/16
Interesado : GlaxoSmithKline Biologicals S.A.

Composición: L1 del virus del papiloma humano tipo 16 - L1 del virus del papiloma humano tipo 18.

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Mujeres a partir de los 10 años de edad, para la prevención del cáncer cervicouterino, mediante la protección contra infecciones incidentes y persistentes; las anomalías citológicas, como células escamosas atípicas de significancia indeterminada (ASC-US); la neoplasia intraepitelial cervical (NIC), y las lesiones precancerosas (NIC2+) causadas por el virus del papiloma humano (VPH) oncogénico serotipos 16 y 18

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes. Hipersensibilidad después de la administración anterior de vacunas contra el virus del papiloma humano.

El grupo técnico de medicamentos de la Subdirección de Registros Sanitarios solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



Comisión Revisora conceptuar sobre la modificación de indicaciones, solicitado por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia.

Indicaciones Solicitadas: Cervarix es una vacuna indicada en mujeres de 10 a 45 años de edad para la prevención de infecciones persistentes, lesiones cervicales premalignas y cáncer de cervix causado por el virus del papiloma (VPH) tipos 16 y 18. Adicionalmente Cervarix ha demostrado eficacia contra infecciones persistentes y lesiones precancerosas causadas por VPH oncogénicos diferentes del VPH 16 y 18.

Igualmente se solicita se conceptúe acerca de la información para prescribir versión GDS15/IPI09. Todo esto teniendo en cuenta la respuesta de Auto radicada por el interesado mediante escrito No. 2011082428 del 22/07/2011 y que se adjunta para su respectivo estudio.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar la definición del grupo etario, para mujeres de 10 a 45 años, para la prevención de infecciones persistentes, lesiones cervicales premalignas y cáncer de cervix causado por el virus de papiloma humano (VPH) tipos 16 Y 18

Con respecto a la nueva indicación solicitada esta Sala considera que el interesado debe presentar información adicional sobre niveles de anticuerpos, y especificidad que demuestre que la vacuna protege contra virus oncogénicos diferentes a los tipos 16 y 18, por cuanto la información allegada no es concluyente

Siendo las 17:00 horas del 14 de diciembre de 2011, se dio por terminada la sesión ordinaria presencial y se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

OLGA CLEMENCIA BURITICÁ A.
Miembro SEMPB Comisión Revisora



JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

OLGA LUCÍA MELO TRUJILLO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MARIO FRANCISCO GUERRERO PABÓN
Miembro SEMPB Comisión Revisora

NELLY HERRERA PARRA
Secretaria Ejecutiva
SEMPB Comisión Revisora

Revisó: **FRANCISCO GONZÁLEZ BAENA**
Subdirector de Medicamentos y Productos Biológicos
Secretario Técnico de la Sala Especializada de Medicamentos
y Productos Biológicos de la Comisión Revisora

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 62 de 2011
F07-PM05-ECT V4 04/10/2011

Página 139 de 139

Página 139 de 139

