

## COMISIÓN REVISORA

### SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

#### ACTA No. 19

#### SESIÓN ORDINARIA - VIRTUAL

21 Y 22 DE JULIO DE 2016

#### ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR  
No aplica
3. TEMAS A TRATAR
  - 3.6. REVISIONES DE OFICIO
  - 3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES
  - 3.7. RESPUESTAS A REVISIÓN DE OFICIO
  - 3.13. INSERTOS
  - 3.14. INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

#### DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

##### 1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 7:30 horas se da inicio a la sesión ordinaria - virtual de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, en la sala de Juntas del INVIMA, previa verificación del quórum:

Dr. Jorge Olarte Caro  
Dr. Jesualdo Fuentes González  
Dr. Manuel José Martínez Orozco  
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón  
Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez

Dra. Lucía del Rosario Arteaga de García

Secretaria Ejecutiva de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos  
Mayra Alejandra Gómez Leal

## 1. TEMAS A TRATAR

### 3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES

#### A) PRODUCTOS BIOLÓGICOS / BIOTECNOLÓGICOS

##### 3.4.1 INTRON A® MULTIDOSE PEN 18 MUI/DISPENSADOR INTRON A® MULTIDOSE PEN 30 MUI/DISPENSADOR INTRON A® MULTIDOSE PEN 60 MUI/DISPENSADOR INTRON A® SOLUCIÓN INYECTABLE (H.S.A. FREE) 10 MUI

Expediente : 19906721 / 19906722 / 19906720 / 19901708  
Radicado : 2016056840 / 2016056843 / 2016056844 / 2016056847  
Fecha : 29/04/2016  
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:

Cada Pen de 1.2mL contiene 18 Millones de IU de Interferon Alfa- 2B  
Cada Pen de 1.2mL contiene 30 Millones de IU de Interferon Alfa- 2B  
Cada Pen de 1.2mL contiene 60 Millones de IU de Interferon Alfa- 2B  
Cada vial de 1 mL contiene 10 Millones de IU de Interferon Alfa- 2B

Forma farmacéutica: Solución Inyectable.

Indicaciones: Hepatitis B crónica, hepatitis C crónica, hepatitis delta crónica, papilomatosis laríngea, reticuloendoteliosis leucémica, leucemia mieloide crónica, trombocitosis asociada con LMC, mieloma múltiple, linfoma no hodkiniano, sarcoma de kaposi relacionado con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), carcinoma de células renales, tumor carcinoide metastásico, melanoma maligno.

Contraindicaciones: Historia de hipersensibilidad al producto o a cualquier otro de los componentes. Hepatitis autoinmune. Enfermedad hepática descompensada. Cuando es utilizado en combinación con Ribavirina en pacientes con una depuración de creatinina <50 ml/min. Mujeres en embarazo.

- Modificación de precauciones y advertencias.
- Información para prescribir versión 08-2014.

Hepatotoxicidad incluyendo fatalidad ha sido observada en pacientes tratados con interferón alfa, incluyendo los tratados con Intron A<sup>®</sup>. Intron A<sup>®</sup> aumenta el riesgo de descompensación hepática y muerte en pacientes con cirrosis.

Los pacientes con hepatitis B crónica y evidencia de disminución de la función sintética hepática, pueden presentar un riesgo mayor de descompensación clínica, si ocurriese un aumento de aminotransferasas durante el tratamiento con Intron A<sup>®</sup>.

Monitorear la función hepática con bilirrubina sérica, ALT (alanina transaminasa), AST (aspartato aminotransferasa), fosfatasa alcalina y LDH (lactato deshidrogenasa) a las 2, 8, y 12 semanas tras el inicio del tratamiento con Intron A<sup>®</sup>, luego cada 6 meses mientras esté recibiendo Intron A<sup>®</sup>. Descontinuar permanentemente Intron A<sup>®</sup> si hay evidencia de daño hepático severo (Grado 3) o descompensación hepática (Child-Pugh grado >6 [clase B y C]).

#### Trastornos metabólicos:

Se ha observado la presencia de hipertrigliceridemia o empeoramiento de la misma algunas veces severa, por tanto se recomienda el monitoreo de los niveles de lípidos.

#### Neuropsiquiátricos:

Se han observado efectos graves sobre el SNC, en particular depresión, ideación suicida e intento de suicidio en algunos pacientes durante el tratamiento con Intron A e incluso después de la interrupción del tratamiento, sobre todo durante el periodo de seguimiento de 6 meses. Al igual que en los pacientes adultos, los niños y adolescentes experimentaron otros acontecimientos adversos psiquiátricos (por ejemplo, depresión, labilidad emocional y somnolencia). Otros efectos sobre el SNC tales como comportamiento agresivo (a veces dirigido hacia otras personas en forma de ideación homicida), trastornos bipolares, manía, confusión y alteraciones del estado mental han sido observados con los interferones alfa.

El tratamiento con interferón puede estar asociado con la exacerbación de los síntomas de desórdenes psiquiátricos en pacientes infectados con el virus de la hepatitis C con desórdenes psiquiátricos y el uso de drogas. Si se considera necesario el tratamiento con interferones en pacientes con pre-existencia o antecedentes de condiciones psiquiátricas o uso de drogas, con el objetivo de alcanzar una exitosa adherencia al tratamiento con interferones, debe iniciarse luego de haber asegurado un diagnóstico, terapia y seguimiento adecuado e individualizado para el trastorno. Se recomienda una intervención temprana para emergencias o desarrollo de síntomas neuropsiquiátricos y uso de drogas.

La ideación suicida o intento de suicidio fueron más frecuentemente observados en pacientes pediátricos, principalmente adolescentes comparados con los pacientes adultos (2,4% vs 1%) durante el tratamiento y seguimiento después de la terapia.

Utilice el medicamento con precaución en pacientes con historia de desórdenes psiquiátricos preexistentes. Si los pacientes desarrollan problemas psiquiátricos incluyendo depresión clínica, se recomienda que el paciente sea monitoreado cuidadosamente por el médico prescriptor durante el tratamiento y el período de seguimiento de 6 meses. Aunque estos efectos usualmente son reversibles, en algunos pacientes la resolución completa tardó hasta tres semanas con algunos episodios severos. Si los síntomas persisten o empeoran, o si se identifica ideación suicida u homicida o conducta agresiva hacia otros, se recomienda suspender la terapia con Intron A®, y seguir al paciente con la intervención psiquiátrica adecuada.

Estupor significativo, coma y convulsiones, incluyendo casos de encefalopatía, se han observado en algunos pacientes, usualmente ancianos, tratados con dosis más altas. La interrupción de la terapia debe ser considerada si la intervención médica y/o la reducción de dosis no es exitosa en el control de los síntomas del SNC.

#### Cambios oculares:

Eventos adversos oculares incluyendo una disminución o pérdida de la visión; hemorragias en retina, exudados algodonosos y obstrucción de la arteria o vena retinal, retinopatía incluyendo edema macular; neuritis óptica, papiledema y desprendimiento de retina seroso, pueden ser inducidos o agravados después del uso de interferón alfa-2b u otros alfa interferones. Estos eventos han sido reportados después de tratamientos de varios meses, pero también se han reportado después de períodos cortos de tratamiento. Todos los pacientes deben tener un examen oftalmológico de base. Cualquier paciente que refiera cambios de agudeza visual o los campos visuales o que refiera otros síntomas oftálmicos durante el tratamiento con Intron A® debe ser sometido a un examen oftalmológico completo y oportuno. Debido a que estos cambios también se presentan en asociación con otros estados mórbidos como la retinopatía diabética o hipertensiva, un examen oftalmológico periódico se debe realizar en todos los pacientes con diabetes mellitus o hipertensión. Se debe considerar la suspensión del tratamiento con Intron A® en todos los pacientes que desarrollen problemas oftalmológicos nuevos, o empeoramiento de problemas oftalmológicos previos.

#### Función pulmonar:

Infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía incluyendo muerte han sido observados raramente en pacientes tratados con interferón alfa, incluyendo los tratados con Intron A®. La terapia debe ser descontinuada si es lo apropiado.

#### Función de la tiroides:

Pacientes con anomalías tiroideas preexistentes en los que la función tiroidea no pueda ser mantenida en el rango normal con medicación no deben ser tratados con Intron A®. La terapia debe descontinuada para pacientes que desarrollen anomalías



tiroideas durante el tratamiento si la función tiroidea no puede ser normalizada con medicación.

#### Rechazo a trasplante:

Los datos preliminares indican que el tratamiento con interferón alfa se puede asociar a una tasa mayor de rechazo de injertos en el trasplante renal. También se ha reportado rechazo de injertos (trasplantes) hepáticos, pero una asociación causal no se ha establecido con la terapia con interferón alfa.

#### Niños y adolescentes: Crecimiento y desarrollo (hepatitis C crónica)

Durante el curso con interferón (estándar y pegilado) y ribavirina con una duración de hasta 48 semanas en pacientes con edades comprendidas entre 3 y 17 años, fue frecuente la pérdida de peso y la inhibición del crecimiento. Los datos a largo plazo disponibles en niños tratados con el tratamiento de combinación con interferón estándar y ribavirina también indican un retraso sustancial en el crecimiento (disminución > 15 en el percentil de altura comparado con el percentil basal) en el 21 % de los niños (n=20) aunque hubiesen estado sin recibir tratamiento durante más de 5 años. Se obtuvo la altura final en la edad adulta de 14 de estos niños y demostró que 12 seguían presentando déficits de altura con percentiles >15, entre 10 a 12 años después de la finalización del tratamiento.

#### Evaluación del beneficio/riesgo caso a caso en niños

Se debe valorar cuidadosamente el beneficio esperado del tratamiento frente a los resultados de seguridad observados en niños y adolescentes en los ensayos clínicos.

- Es importante considerar que el tratamiento de combinación indujo inhibición del crecimiento, que conllevó una reducción de la altura final adulta en algunos pacientes.
- Este riesgo se debe valorar frente a las características de la enfermedad del niño, tales como aparición de progresión de la enfermedad (principalmente fibrosis), comorbilidades que pueden influir negativamente sobre la progresión de la enfermedad (tales como coinfección por VIH), así como factores pronósticos de respuesta (genotipo del VHC y carga viral).

Siempre que sea posible debe tratarse al niño después del crecimiento puberal, para reducir el riesgo de inhibición del crecimiento. Se carece de datos sobre los efectos a largo plazo en la maduración sexual.

#### Desórdenes Dentales y Periodontales:

Se han reportado desórdenes dentales y periodontales en pacientes que están recibiendo una terapia combinada de ribavirina e interferón. Adicionalmente, la boca seca podría ocasionar daño en la dentadura y las membranas mucosas durante el tratamiento a largo plazo con la combinación de Rebetol e Interferón alfa 2-b. Los pacientes deben cepillar sus dientes dos veces al día y tener controles odontológicos

periódicos. Además algunos pacientes pueden experimentar vómito. Si esta reacción ocurre, se debe aconsejar sobre la limpieza adecuada de la cavidad bucal posterior al evento.

Pruebas de laboratorio:

Pruebas estándares hematológicas, química sanguínea y una prueba de la función tiroidea son recomendadas en todos los pacientes que reciben Intron A® vía intramuscular, subcutánea, intravenosa previa y periódicamente durante el tratamiento. En pacientes tratados para melanoma maligno la función hepática y el recuento de glóbulos blancos y su diferencial deben ser monitoreados semanalmente durante la fase de inducción de la terapia y mensualmente durante la fase de mantenimiento de la terapia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere ser estudiado con los alcances radicados bajo números 2016060148, 2016060142, 2016060144.

## B) PRODUCTOS DE SINTESIS

### 3.4.2 SOLU-MEDROL DE 40 mg SOLUCION SOLU MEDROL ® 500 mg

Expediente : 53896 / 29822  
Radicado : 2016057371 / 2016057373  
Fecha : 29/04/2016  
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada vial contiene Succinato sódico de metilprednisolona equivalente a metilprednisolona 40mg

Cada vial contiene Metilprednisolona succinato sódico equivalente a Metilprednisolona 500mg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Terapia corticoide.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a la metilprednisolona o a cualquier componente de la formulación. Úlcera péptica, infecciones fungosas sistémicas, osteoporosis graves, psicosis o antecedentes de las mismas. Administración intratecal.

La administración de vacunas de virus vivos o atenuados está contraindicada en pacientes recibiendo dosis inmunosupresoras de corticosteroides.

Precauciones y advertencias:

Administrar con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva severa, diabetes mellitus, hipertensión arterial o tuberculosis activa.

Dado los efectos adversos de los glucocorticoides en relación con la dosis y duración del tratamiento, se deben administrar en la menor dosis terapéutica posible. Apenas sea factible se debe reducir gradualmente la dosis.

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 contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Información para prescribir basada en CDS versión 14.0 de Marzo 17 de 2016

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a metilprednisolona o cualquier componente de la formulación. Pacientes con hipersensibilidad conocida a la leche de vaca o de sus componentes u otros productos lácteos. Infecciones fúngicas sistémicas. Administración de vacunas de virus vivos o atenuados en pacientes con dosis inmunosupresoras de corticosteroides. Administración intratecal y epidural.

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Información para prescribir basada en CDS versión 14.0 de Marzo 17 de 2016

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a metilprednisolona o cualquier componente de la formulación. Pacientes con hipersensibilidad conocida a la leche de vaca o de sus componentes u otros productos lácteos. Infecciones fúngicas sistémicas. Administración de vacunas de virus vivos o atenuados en pacientes con dosis inmunosupresoras de corticosteroides. Administración intratecal y epidural.



### 3.4.3 ARTREN® CAPSULAS

Expediente : 38893  
Radicado : 2016065055  
Fecha : 14/05/2016  
Interesado : Merck S.A.

Composición: Cada capsula contiene 100mg de Diclofenaco Sódico

Forma farmacéutica: Cápsulas

Indicaciones: Analgésico, antiinflamatorio no esteroide.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. Advertencias: tercer trimestre de embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave. (Depuración de creatinina <30 ml/min). Insuficiencia hepática moderada. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. En el caso del ácido acetil salicílico (ASA) debe evitarse su uso en niños con enfermedades virales agudas. Adminístrese con precaución a pacientes con asma, desordenes de la coagulación, enfermedad cardiovascular

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 contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Información para prescribir

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

#### Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Hemorragia, perforación o úlcera gástrica o intestinal activa.
- Antecedentes de hemorragia o perforación gastrointestinal relacionada con tratamiento de AINE anterior. Hemorragia/úlcera péptica recurrente o activa o antecedentes de ésta (dos o más episodios diferentes de ulceración o sangrado comprobado).
- Último trimestre de embarazo

- Insuficiencia hepática
- Enfermedad renal crónica grado 5 (TFG < 15)
- Insuficiencia cardíaca congestiva establecida (NYHA II-IV), enfermedad cardíaca isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular.
- Al igual que otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), diclofenaco también está contraindicado en pacientes en los que los ataques de asma, urticaria o rinitis aguda son precipitados por el ácido acetilsalicílico u otros AINE.

## Advertencias y precauciones especiales sobre su empleo

Las reacciones adversas pueden minimizarse mediante el empleo de la dosis mínima efectiva durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas.

Debe evitarse el uso concomitante de diclofenaco con AINE sistémicos, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2, debido a la ausencia de evidencias que demuestren los beneficios sinérgicos y el potencial de efectos aditivos no deseables.

Se recomienda precaución en los ancianos, por razones médicas básicas. En particular, se recomienda emplear la dosis efectiva más baja en pacientes frágiles de edad avanzada o pacientes con bajo peso corporal.

Al igual que otros AINE, diclofenaco puede enmascarar los signos y síntomas de infección debido a sus propiedades farmacodinámicas.

El empleo de diclofenaco de sodio puede afectar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que deseen quedar embarazadas. En las mujeres que tienen dificultades para concebir o que están en tratamiento de infertilidad, debe considerarse la retirada de diclofenaco de sodio.

## Efectos gastrointestinales

Se ha reportado ulceración, sangrado o perforación gastrointestinal, que puede ser mortal con todos los AINE, incluido diclofenaco, y puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento con o sin síntomas de advertencia o antecedentes de eventos gastrointestinales graves. En general, tienen consecuencias más graves en las personas mayores. Si el sangrado o la ulceración gastrointestinal se produce en pacientes que recibieron diclofenaco, deberá retirarse el fármaco.

Al igual que con todos los AINE, incluido diclofenaco, es imprescindible la vigilancia médica y se debe tener precaución especial cuando se prescribe diclofenaco a pacientes con síntomas indicativos de trastornos gastrointestinales (GI) o con antecedentes sugestivos de úlcera, hemorragia o perforación gástrica o intestinal. El riesgo de ulceración, hemorragia o perforación GI es mayor con dosis crecientes de AINE, en pacientes con antecedentes de úlcera, sobre todo si se complica con hemorragia o perforación. Las personas de edad avanzada tienen una mayor frecuencia

de reacciones adversas a los AINE especialmente el sangrado y perforación gastrointestinal que puede ser mortal.

Para reducir el riesgo de toxicidad GI en pacientes con antecedentes de úlcera, sobre todo si se complica con hemorragia o perforación, y en personas mayores el tratamiento debe iniciarse y mantenerse a la dosis efectiva más baja.

Debe considerarse el tratamiento combinado con agentes protectores (por ejemplo, inhibidores de la bomba de protones o misoprostol) para estos pacientes, y también para los pacientes que requieren el uso concomitante de medicamentos que contienen bajas dosis de ácido acetilsalicílico (AAS)/aspirina u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal.

Los pacientes con antecedentes de toxicidad GI, especialmente las personas mayores, deben informar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente hemorragia GI), en concreto en las etapas iniciales del tratamiento. Se recomienda precaución en pacientes que reciben medicamentos concomitantes que pueden incrementar el riesgo de ulceración o sangrado, como los corticosteroides orales, los anticoagulantes como la warfarina, los agentes antiplaquetarios como la aspirina o los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

También debe ejercerse estrecha vigilancia médica y precaución en pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn dado que su condición puede exacerbarse.

## Efectos hepáticos

Se requiere estrecha vigilancia médica cuando se prescribe diclofenaco a pacientes con deterioro de la función hepática, ya que su condición puede exacerbarse.

Al igual que con otros AINE, incluido diclofenaco, pueden aumentar los valores de una o más enzimas hepáticas. Durante el tratamiento prolongado con diclofenaco, el seguimiento regular de la función hepática está indicado como medida de precaución. Si las pruebas de función hepática anormal persisten o empeoran, si se desarrollan signos o síntomas clínicos compatibles con enfermedad hepática o si aparecen otras manifestaciones (por ejemplo, eosinofilia, erupción cutánea), se debe interrumpir la administración de diclofenaco. Puede presentarse hepatitis con el uso de diclofenaco sin síntomas prodrómicos.

Se debe tener precaución cuando se utiliza diclofenaco en pacientes con porfiria hepática, ya que puede desencadenar un ataque.

## Efectos renales

Dado que se ha reportado la retención de líquidos y/o edema en asociación con el tratamiento con AINE, incluido diclofenaco, se requiere particular precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca o renal, antecedentes de hipertensión, personas

mayores, pacientes que reciben tratamiento concomitante con diuréticos o medicamentos que puede afectar significativamente la función renal y en aquellos pacientes con agotamiento sustancial del volumen extracelular por cualquier causa, por ejemplo, antes o después de una cirugía mayor. Se recomienda el seguimiento de la función renal como medida de precaución cuando se emplea diclofenaco en tales casos. La suspensión del tratamiento es generalmente seguida por la recuperación al estado antes del tratamiento.

## Efectos cutáneos

Muy raramente se han reportado reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, incluida dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, en asociación con el uso de AINE, incluido diclofenaco. Parece que los pacientes con mayor riesgo de estas reacciones al principio del curso del tratamiento, el inicio de la reacción se produce en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Deberá suspenderse la administración de Diclofenaco con la primera aparición de una erupción cutánea, lesiones de las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad. Al igual que con otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, también se pueden presentar reacciones alérgicas, incluidas reacciones anafilácticas/anafilactoides, en casos raros con diclofenaco sin exposición previa al fármaco.

## Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares

Se requiere seguimiento y asesoramiento adecuados para los pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA-1) dado que se ha reportado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINE.

Ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de diclofenaco, especialmente a dosis altas (150 mg diarios) y en tratamientos a largo plazo puede estar asociado con un pequeño aumento del riesgo de eventos arteriotrombóticos (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular).

Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA-1) y los pacientes con factores de riesgo significativos de eventos cardiovasculares (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo) deben tratarse con diclofenaco solamente después de una cuidadosa consideración. Dado que el riesgo cardiovascular de diclofenaco puede aumentar con la dosis y la duración de la exposición, se debe utilizar la duración más corta posible y la dosis diaria efectiva más baja. Se debe reevaluar la necesidad del paciente de alivio sintomático y la respuesta al tratamiento de manera periódica.

Los pacientes deben permanecer alerta a los signos y síntomas de eventos arteriotrombóticos graves (por ejemplo, dolor de pecho, dificultad para respirar,





CO-SC-7341-1



**Adicionalmente la Sala considera que el interesado debe incluir en contraindicaciones cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).**

**3.4.4 JANUMET® 50 mg/500 mg TABLETAS RECUBIERTAS  
JANUMET® 50 mg/850 mg TABLETAS RECUBIERTAS  
JANUMET® 50 mg/1000 mg TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 19980567 / 19992192 / 19980565  
Radicado : 2016066149 / 2016066150 / 2016066151  
Fecha : 18/05/2016  
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

**Composición:**

Cada tablea recubierta contiene 50mg de Sitagliptina + 500mg de Clorhidrato de Metformina

Cada tablea recubierta contiene 50mg de Sitagliptina + 850mg de Clorhidrato de Metformina

Cada tablea recubierta contiene 50mg de Sitagliptina + 1000g de Clorhidrato de Metformina

**Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas**

**Indicaciones:**

- Complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, que no están controlados adecuadamente y siguen en tratamiento con metformina o sitagliptina sola, o en pacientes que ya están siendo tratados con una combinación de sitagliptina y metformina.

- Janumet® está indicado como parte de una terapia de triple combinación con una sulfonilurea (ej. Terapia de triple combinación) como un complemento de la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con cualquiera de las dos o de los tres agentes siguientes: metformina, sitagliptina o una sulfonilurea.

- Janumet® está indicado como parte de una terapia de triple combinación con agonistas PPARY (p.ej. Tiazolidiendionas) como complemento a la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con dos de los tres agentes: metformina, sitagliptina o un agonista PPARY.

- Janumet® está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en combinación con insulina.

Contraindicaciones: (Del registro)

Janumet® (fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina) está contraindicado en pacientes con:

1. Diabetes tipo 1.
2. Enfermedad renal o disfunción renal, por ejemplo, según sugieren los niveles de creatinina sérica =1.5 mg/dl [hombres], =1.4 mg/dl [mujeres], o depuración de creatinina anormal, que también pueden originarse como consecuencia de condiciones tales como colapso (shock) cardiovascular, infarto de miocardio agudo y septicemia.
3. Hipersensibilidad conocida al fosfato de sitagliptina, clorhidrato de metformina o a cualquier otro componente de janumet®.
4. Acidosis metabólica aguda o crónica, incluso la cetoacidosis diabética, con coma o sin éste.
5. Insuficiencia cardíaca congestiva que requiere un agente farmacológico.

Janumet® debe discontinuarse temporalmente en pacientes que están siendo sometidos a estudios radiológicos que implican la administración intravascular de materiales de contraste iodados, puesto que el uso de dichos productos puede ocasionar una alteración aguda de la función renal.

### Precauciones y advertencias:

Pancreatitis: en experiencia posmercadeo ha habido reportes de pancreatitis aguda en pacientes tomando sitagliptina, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal hemorrágica o necrotizante. Debido a que esas reacciones son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño desconocido, generalmente no es posible estimar con precisión su frecuencia o establecer una relación causal de exposición al medicamento.

Al empezar el tratamiento con este medicamento, se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal severo y persistente. Luego de la discontinuación del tratamiento con sitagliptina se observó que la pancreatitis se resolvió. Si se sospecha pancreatitis, janumet® y otros medicamentos potencialmente sospechosos deben ser discontinuados.

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 contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto versión 03-2016

- Información para prescribir versión 03-2016

Nuevas contraindicaciones:

Janumet® (fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina) está contraindicado en pacientes con:

1. Diabetes tipo 1.
2. Enfermedad renal o disfunción renal, por ejemplo, según sugieren los niveles de creatinina sérica  $\geq 1.5$  mg/dL [hombres],  $\geq 1.4$  mg/dL [mujeres], o depuración de creatinina anormal, que también pueden originarse como consecuencia de condiciones tales como colapso (shock) cardiovascular, infarto de miocardio agudo y septicemia.
3. Hipersensibilidad conocida al fosfato de sitagliptina, clorhidrato de metformina o a cualquier otro componente de Janumet®.
4. Acidosis metabólica aguda o crónica, incluso la cetoacidosis diabética, con coma o sin éste.
5. Insuficiencia cardíaca congestiva que requiere un agente farmacológico.

Janumet® debe discontinuarse temporalmente en pacientes que están siendo sometidos a estudios radiológicos que implican la administración intravascular de materiales de contraste iodados, puesto que el uso de dichos productos puede ocasionar una alteración aguda de la función renal

### Advertencias y Precauciones:

Janumet® no debe administrarse en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

**Pancreatitis:** Ha habido reportes de pancreatitis aguda en pacientes tomando sitagliptina, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal hemorrágica o necrotizante. Al empezar el tratamiento con este medicamento, se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal severo y persistente. Luego de la discontinuación del tratamiento con Sitagliptina se observó que la pancreatitis se resolvió. Si se sospecha Pancreatitis, Janumet® y otros medicamentos potencialmente sospechosos deben ser discontinuados.

Monitoreo de la función renal: Se sabe que la metformina y la sitagliptina se excretan sustancialmente por el riñón. El riesgo de acumulación de metformina y acidosis láctica aumenta con el grado de la insuficiencia renal. Por lo tanto, los pacientes con niveles de creatinina sérica por encima del límite superior normal para su edad no deben recibir Janumet®. En pacientes de edad avanzada, la dosis de Janumet® debe ajustarse cuidadosamente para establecer la dosis mínima para el efecto glucémico deseado, ya

que el envejecimiento puede estar asociado con la disminución de la función renal. En los pacientes de edad avanzada, particularmente en aquellos  $\geq 80$  años, la función renal debe monitorearse de manera regular.

Antes del inicio de la terapia con Janumet® y en adelante al menos cada año, se debe evaluar la función renal y verificar que sea normal. En pacientes en los que se anticipa el desarrollo de disfunción renal se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, y se debe discontinuar la administración de Janumet® si hay evidencia de insuficiencia renal.

Hipoglucemia en combinación con Sulfonilúrea o con Insulina: Como típicamente ocurre con otros agentes antihiper glucemiantes, se ha observado hipoglucemia cuando la sitagliptina y metformina son utilizadas en combinación con insulina o una sulfonilúrea. Sin embargo, para reducir el riesgo de hipoglucemia inducido por la sulfonilúrea o insulina, una dosis más baja de sulfonilúrea o insulina puede ser considerada.

#### *Fosfato de sitagliptina:*

Hipoglucemia en combinación con una sulfonilúrea o con Insulina: En ensayos clínicos de sitagliptina como monoterapia y sitagliptina como parte de la terapia combinada con agentes no conocidos que causen hipoglucemia (p. ej. metformina o un agonista PPAR $\gamma$  (tiazolidinediona), las tasas de hipoglucemia reportadas con sitagliptina fueron similares a las tasas en pacientes que estaban tomando placebo. Como típicamente ocurre con otros agentes antihiper glucemiantes, se ha observado hipoglucemia cuando la sitagliptina fue utilizada en combinación con insulina o una sulfonilúrea. Sin embargo, para reducir el riesgo de hipoglucemia inducida por la sulfonilúrea o insulina, una dosis más baja de sulfonilúrea o insulina puede ser considerada.

Reacciones de Hipersensibilidad: Existen reportes post mercadeo de reacciones de hipersensibilidad serias en pacientes tratados con sitagliptina, uno de los componentes de Janumet®. Estas reacciones incluyen anafilaxis, angioedema y condiciones de piel exfoliativas incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson. Debido a que las reacciones son reportadas voluntariamente en una población de un tamaño incierto, es generalmente imposible estimar certeramente su frecuencia o establecer una relación de causalidad con la exposición al medicamento. El inicio de estas reacciones ocurrieron dentro de los 3 primeros meses después del inicio del tratamiento con sitagliptina, y algunos reportes ocurrieron después de la primera dosis. Si una reacción de hipersensibilidad es sospechosa, discontinúe Janumet®, evalúe otras causas potenciales para el evento, y establezca un tratamiento alternativo para la diabetes.

#### *Clorhidrato de Metformina:*



**Acidosis láctica:** La acidosis láctica es una complicación metabólica rara pero seria, la cual puede ocurrir debido a la acumulación de metformina durante el tratamiento con Janumet® (*fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina*); cuando ocurre, es fatal en aproximadamente el 50% de los casos. La acidosis láctica también puede ocurrir en asociación con varias condiciones fisiopatológicas, tales como diabetes mellitus, y siempre que haya hipoperfusión e hipoxemia tisulares significativas. La acidosis láctica se caracteriza por niveles elevados de lactato en sangre ( $>5$  mmol/L), disminución del pH sanguíneo, trastornos electrolíticos con un aumento del intervalo aniónico, y un aumento de la proporción de lactato/piruvato. Cuando la metformina está involucrada como causa de la acidosis láctica, se encuentran generalmente niveles de metformina en plasma  $>5$  µg/mL.

La incidencia reportada de acidosis láctica en pacientes que reciben clorhidrato de metformina es muy baja (aproximadamente 0.03 casos/1000 pacientes-año, con aproximadamente 0.015 casos fatales/1000 pacientes-año). En la exposición a metformina de más de 20,000 paciente-año en ensayos clínicos, no hubo reportes de acidosis láctica. Los casos que se han reportado han ocurrido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa, que incluyó nefropatía intrínseca e hipoperfusión renal, a menudo en un contexto de múltiples problemas medico/quirúrgicos concomitantes y múltiples medicamentos concomitantes. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que requieren tratamiento farmacológico, en particular aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva inestable o aguda que se encuentran en riesgo de hipoperfusión e hipoxemia, presentan un 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 puede disminuir de manera significativa mediante el monitoreo regular de la función renal en pacientes que están tomando metformina y por medio del uso de una dosis efectiva mínima de metformina. En particular, el tratamiento de los adultos mayores debe estar acompañado de un atento monitoreo de la función renal. El tratamiento con metformina no se debe iniciar en pacientes  $\geq 80$  años, a menos que la medición de la depuración de creatinina demuestre que la función renal no está reducida, puesto que estos pacientes son más susceptibles a desarrollar acidosis láctica. Además, debe suspenderse la administración de metformina de inmediato en presencia de cualquier condición asociada con hipoxemia, deshidratación, o sepsis. Debido a que la disfunción hepática puede limitar de modo significativo la capacidad de depuración del lactato, la metformina debe evitarse generalmente en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de hepatopatía. Se debe advertir a los pacientes sobre la ingesta excesiva de alcohol, ya sea aguda o crónica, mientras se toma metformina, puesto que el alcohol potencia los efectos del clorhidrato de metformina en el metabolismo del lactato. Además, debe discontinuarse la metformina de manera temporal antes de cualquier estudio de radio contraste intravascular y para cualquier procedimiento quirúrgico.



El inicio de la acidosis láctica a menudo es sutil, y está acompañado por síntomas no específicos, tales como malestar general, mialgias, dificultad respiratoria, somnolencia creciente y malestar abdominal no específico. Puede haber hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes asociadas con acidosis más marcada. El paciente y su médico deben estar conscientes de la posible importancia de dichos síntomas, y el paciente debe recibir instrucciones de notificar al médico de inmediato si éstos ocurren.

Se debe retirar la metformina hasta que la situación se esclarezca. Los niveles de electrolitos séricos, cetonas, glucosa en la sangre, y si se indicara, pH de la sangre, lactato, e incluso los niveles de metformina en la sangre pueden ser útiles. Una vez que un paciente es estabilizado a cualquier nivel de dosis de metformina, es poco probable que los síntomas gastrointestinales, que son comunes durante el inicio de la terapia, estén relacionados con el fármaco. La ocurrencia posterior de síntomas gastrointestinales podría deberse a acidosis láctica o a otra enfermedad seria. Los niveles de lactato en el plasma venoso en ayunas mayores del límite superior normal pero menores de 5 mmol/L en pacientes que están tomando metformina no indican necesariamente acidosis láctica inminente, y se puede explicar por otros mecanismos, tales como diabetes mal controlada u obesidad, actividad física vigorosa, o problemas técnicos en el manejo de las muestras.

Se debe sospechar acidosis láctica en cualquier paciente diabético con acidosis metabólica que no presenta evidencia de cetoacidosis (cetonuria y cetonemia).

La acidosis láctica es una emergencia médica que se debe tratar en un entorno hospitalario. En un paciente con acidosis láctica que está tomando metformina debe discontinuarse el fármaco de inmediato, y se debe tomar inmediatamente medidas generales de apoyo. Debido a que el clorhidrato de metformina es dializable (con una depuración de hasta 170 mL/min en buenas condiciones hemodinámicas), se recomienda la hemodiálisis inmediata para corregir la acidosis y retirar la metformina acumulada. Dicho manejo a menudo produce la rápida reversión de los síntomas y la recuperación.

**Hipoglucemia:** La hipoglucemia no ocurre en pacientes que reciben metformina sola bajo circunstancias usuales de uso, pero podría ocurrir cuando la ingesta calórica es deficiente, cuando el ejercicio extenuante no es compensado por un suplemento calórico, o durante el uso concomitante con otros agentes reductores de la glucosa (tales como sulfonilureas e insulina) o etanol. Los pacientes de edad avanzada, debilitados o desnutridos y aquellos con insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o con intoxicación alcohólica son particularmente susceptibles a los efectos hipoglucémicos.

La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los pacientes de edad avanzada, y en las personas que están tomando fármacos bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos.

Uso de medicamentos concomitantes que pueden afectar la función renal o la disposición de la metformina: El (los) medicamento(s) concomitante(s) que puede(n) afectar la función renal, provocar un cambio hemodinámico significativo o interferir con la disposición de la metformina, tales como los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal deben ser utilizados con precaución.

Estudios radiológicos que involucran el uso de materiales de contraste yodados intravasculares (por ejemplo, urografa intravenosa, colangiografía intravenosa, angiografía y tomografía computarizada con materiales de contraste intravascular): Los estudios de contraste intravascular con materiales yodados pueden generar la alteración aguda de la función renal, y han estado asociados con acidosis láctica en pacientes que han estado recibiendo metformina. Por lo tanto, en pacientes en los que se planifica dicho estudio, debe discontinuarse temporalmente la administración de Janumet® en el momento del procedimiento o antes de éste, y suspenderla durante las 48 horas posteriores al procedimiento y reiniciarse sólo después de haber evaluado nuevamente la función renal y haber encontrado que ésta es normal.

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones Adversas:

En ensayos clínicos controlados con placebo, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 la combinación de sitagliptina y metformina fue generalmente bien tolerada. La incidencia general de los efectos colaterales informados en pacientes que estaban recibiendo la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la informada con pacientes que estaban recibiendo la combinación de placebo y metformina.

Terapia combinada con Sitagliptina y Metformina:

Terapia Inicial:

En un estudio factorial de 24 semanas controlado con placebo de una terapia inicial con sitagliptina 50mg dos veces al día en combinación con metformina 500 o 1000 mg dos veces al día, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en  $\geq 1\%$  de pacientes recibiendo terapia combinada (y mayor en pacientes recibiendo placebo) son mostradas en la Tabla1.

| <b>Tabla 1</b><br><b>Terapia inicial con combinación de Sitagliptina y Metformina</b><br><b>Reacciones adversas relacionadas al medicamento reportadas en <math>\geq 1\%</math> de pacientes recibiendo terapia combinada (y mayor en pacientes recibiendo placebo)<sup>†</sup></b> |                         |                          |                                               |                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Número de pacientes (%) |                          |                                               |                                                                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Placebo                 | Sitagliptina 100 mg q.d. | Metformina 500 o 1000 mg b.i.d. <sup>††</sup> | Sitagliptina 50 mg b.i.d. <sup>*</sup> Metformina 500 o 1000 mg b.i.d. <sup>††</sup> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                     | N = 176                 | N = 179                  | N = 364                                       | N = 372                                                                              |
| Diarrea                                                                                                                                                                                                                                                                             | 2 (1.1)                 | 0 (0.0)                  | 12 (3.3)                                      | 13 (3.5)                                                                             |
| Nausea                                                                                                                                                                                                                                                                              | 1 (0.6)                 | 0 (0.0)                  | 9 (2.5)                                       | 6 (1.6)                                                                              |
| Dispepsia                                                                                                                                                                                                                                                                           | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                  | 4 (1.1)                                       | 5 (1.3)                                                                              |
| Flatulencia                                                                                                                                                                                                                                                                         | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                  | 2 (0.5)                                       | 5 (1.3)                                                                              |
| Vómito                                                                                                                                                                                                                                                                              | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                  | 1 (0.3)                                       | 4 (1.1)                                                                              |
| Cefalea                                                                                                                                                                                                                                                                             | 0 (0.0)                 | 1 (0.6)                  | 4 (1.1)                                       | 5 (1.3)                                                                              |
| Hipoglicemia                                                                                                                                                                                                                                                                        | 0 (0.0)                 | 1 (0.6)                  | 2 (0.5)                                       | 4 (1.1)                                                                              |

<sup>\*</sup> población en intención de tratar

<sup>††</sup> Datos reunidos para pacientes dando la dosis más baja y más alta de metformina.

#### Adición de la terapia combinada a la Metformina:

En un estudio controlado con placebo de 24 semanas, 464 pacientes que recibían metformina fueron tratados con 100 mg de sitagliptina al día, y 237 pacientes recibieron placebo con metformina. El único evento adverso relacionado con el fármaco que se informó que había ocurrido con una incidencia de  $\geq 1\%$  y mayor que placebo en pacientes que recibían sitagliptina y metformina fue náusea (100 mg de sitagliptina y metformina, 1.1%; placebo y metformina, 0.4%)

#### Hipoglicemia y Experiencias adversas gastrointestinales:

En estudios controlados con placebo en terapia combinada con sitagliptina y metformina, la incidencia de la hipoglicemia (sin tener en cuenta la evaluación de causalidad realizada por el investigador) reportada en pacientes tratados con la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la reportada por pacientes tratados con metformina y placebo. Las incidencias de eventos adversos gastrointestinales pre-especificados en pacientes tratados con la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a aquellas reportadas para pacientes tratados con metformina sola.

| Tabla 2<br>Hipoglicemia y Experiencias adversas gastrointestinales pre-especificadas (Sin tener en cuenta la evaluación del investigador de la causalidad) en pacientes que reciben terapia combinada <sup>†</sup> |                                                           |                          |                                               |                                                                            |                                                                  |                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                    | Número of Pacientes (%)                                   |                          |                                               |                                                                            |                                                                  |                                                       |
|                                                                                                                                                                                                                    | Estudio de Sitagliptina y Metformina como terapia inicial |                          |                                               |                                                                            | Estudio de Sitagliptina como adición a la terapia con Metformina |                                                       |
|                                                                                                                                                                                                                    | Placebo                                                   | Sitagliptina 100 mg q.d. | Metformina 500 o 1000 mg b.i.d. <sup>††</sup> | Sitagliptina 50 mg b.i.d. + Metformina 500 or 1000 mg b.i.d. <sup>††</sup> | Placebo y Metformina ≥1500 mg diario                             | Sitagliptina 100 mg q.d. y Metformina ≥1500 mg diario |
|                                                                                                                                                                                                                    | N = 176                                                   | N = 179                  | N = 364                                       | N = 372                                                                    | N= 237                                                           | N= 464                                                |
| Hipoglicemia                                                                                                                                                                                                       | 1 (0.6)                                                   | 1 (0.6)                  | 3 (0.8)                                       | 6 (1.6)                                                                    | 5 (2.1)                                                          | 6 (1.3)                                               |
| Diarrea                                                                                                                                                                                                            | 7 (4.0)                                                   | 5 (2.8)                  | 28 (7.7)                                      | 28 (7.5)                                                                   | 6 (2.5)                                                          | 11 (2.4)                                              |
| Náusea                                                                                                                                                                                                             | 2 (1.1)                                                   | 2 (1.1)                  | 20 (5.5)                                      | 18 (4.8)                                                                   | 2 (0.8)                                                          | 6 (1.3)                                               |
| Vómito                                                                                                                                                                                                             | 1 (0.6)                                                   | 0 (0.0)                  | 2 (0.5)                                       | 8 (2.1)                                                                    | 2 (0.8)                                                          | 5 (1.1)                                               |
| Dolor abdominal <sup>†</sup>                                                                                                                                                                                       | 4 (2.3)                                                   | 6 (3.4)                  | 14 (3.8)                                      | 11 (3.0)                                                                   | 9 (3.8)                                                          | 10 (2.2)                                              |

<sup>†</sup>En el estudio de terapia inicial, el malestar abdominal fue incluido como dolor abdominal

<sup>††</sup>Datos colectados para pacientes a quienes se les administraron las dosis inferiores y superiores de metformina

En todos los estudios, las experiencias adversas de hipoglicemia fueron basadas en todos los reportes de hipoglicemia sintomática; una medida concurrente de glucosa no fue requerida.

**Sitagliptina en combinación con Metformina y una Sulfonilúrea:**

En un estudio controlado con placebo por 24 semanas de sitagliptina 100mg una vez al día adicionada a un tratamiento en curso de glimepirida ≥4mg diariamente y metformina ≥ 1500mg diarios, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en ≥1% de pacientes tratados con sitagliptina (N=116) y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo (N=113) fueron hipoglicemia (sitagliptina, 13.8%; placebo, 0.9%) y constipación (1.7%, 0.0%)

**Sitagliptina en combinación con Metformina y un agonista PPAR $\gamma$ :**

En un estudio controlado con placebo de sitagliptina 100mg diarios adicionado a un tratamiento de combinación que está puesto en marcha con metformina y rosiglitazona, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas a través del primer intervalo en la semana 18 en ≥ 1% de los pacientes tratados con sitagliptina (N=170) y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo (N=92) fueron: dolor de cabeza (sitagliptina, 2.4%, placebo, 0.0%), diarrea (1.8%, 1.1%), náusea (1.2%, 1.1%) hipoglicemia (1.2%, 0.0%) y vómito (1.2%, 0.0%). A lo largo de la semana 54, las reacciones adversas reportadas en ≥ 1% de pacientes tratados con sitagliptina y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo fueron: dolor de cabeza (2.4%, 0.0%), hipoglicemia (2.4%, 0.0%), infección del tracto respiratorio superior (1.8%, 0.0%), náusea (1.2%, 1.1%), tos (1.2, 0.0%) infección fúngica en la piel (1.2%, 0.0%), edema periférico (1.2%, 0.0%), y vómito (1.2%, 0.0%).

**Sitagliptina en Combinación con Metformina e Insulina:**



En un estudio controlado con placebo de 24 semanas de sitagliptina 100 mg adicionada al tratamiento con metformina  $\geq 1500$  mg diarios e Insulina a una dosis estable, la única reacción adversa relacionada con el medicamento reportada en  $\square 1\%$  de los pacientes tratados con sitagliptina (N=229) y mas comúnmente que en los pacientes tratados con placebo (N=233) fue hipoglicemia (sitagliptina, 10.9%; placebo, 5.2%). En otro estudio de 24 semanas de pacientes que recibieron sitagliptina como una terapia adicional mientras eran sometidos a intensificación de la insulina (con o sin metformina), la única reacción adversa relacionada con el medicamento reportada en  $\geq 1\%$  en pacientes tratados con placebo y metformina fue vómito (sitagliptina y metformina, 1.1%; placebo y metformina 0.4%).

#### Pancreatitis:

En un análisis de un pool de 19 estudios clínicos doble ciego que incluyó datos de 10,246 pacientes aleatorizados para recibir sitagliptina 100 mg/día (N=5429) o el correspondiente control (activo o placebo) (N=4817), la incidencia de eventos de pancreatitis aguda no adjudicados fue 0.1 por cada 100 pacientes-años en cada grupo (4 pacientes con un evento en 4708 pacientes-años para sitagliptina) y 4 pacientes con un evento en 3942 pacientes-años para control). Ver también Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS.

No se observaron cambios clínicamente significativos en signos vitales ni en ECG (incluyendo en el intervalo QTc ) con la combinación de sitagliptina y metformina.

#### Reacciones Adversas reportadas con Sitagliptina:

No hubo reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas que hayan ocurrido con una incidencia de  $\geq 1\%$  en pacientes que hayan recibido sitagliptina.

#### Reacciones Adversas reportadas con Metformina:

Las reacciones adversas reportadas (independientemente de la causalidad) en más del 5% de los pacientes tratados con metformina y más comúnmente en pacientes tratados con placebo son diarrea, náuseas/vómito, flatulencia, astenia, indigestión, incomodidad abdominal, y dolor de cabeza.

#### Estudio de seguridad Cardiovascular TECOS

El estudio TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) incluyó 7.332 pacientes tratados con sitagliptina 100 mg al día (o 50 mg al día si la línea base estimada de tasa de filtración glomerular –eGFR– fue  $\geq 30$  y  $< 50$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>) y 7.339 pacientes tratados con placebo en la población objetivo del tratamiento. Ambos tratamientos fueron añadidos a los estándares regionales para el cuidado habitual de grupos para los factores de riesgo HbA1c y cardiovascular. La población del estudio incluyó un total de 2.004 pacientes  $\geq 75$  años de edad (970 tratados con sitagliptina y 1.034 tratados con placebo). La incidencia promedio de eventos adversos serios en los pacientes que recibieron sitagliptina fue similar al de los pacientes que recibieron



placebo. La evaluación de las complicaciones pre-especificadas relacionadas con la diabetes reveló una incidencia similar entre los grupos que incluyen infecciones (18,4% de los pacientes tratados con sitagliptina y el 17,7% de los pacientes tratados con placebo) e insuficiencia renal (1,4% de los pacientes tratados con sitagliptina y el 1,5% de los pacientes tratados con placebo). El perfil de eventos adversos en pacientes  $\geq 75$  años de edad fue generalmente similar a la población promedio.

En la población objetivo del tratamiento, entre los pacientes que utilizaban insulina y/o una sulfonilurea en la línea base, la incidencia de hipoglicemia severa fue del 2,7% en los pacientes tratados con sitagliptina y 2,5% en los pacientes tratados con placebo; entre los pacientes que no estaban usando insulina y/o una sulfonilurea en la línea base, la incidencia de hipoglicemia severa fue de 1,0% en los pacientes tratados con sitagliptina y 0,7% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de adjudicación de eventos de pancreatitis confirmados fue del 0,3% en los pacientes tratados con sitagliptina y 0,2% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de adjudicación de eventos de tumores malignos confirmados fue del 3,7% en los pacientes tratados con sitagliptina y 4,0% en los pacientes tratados con placebo.

#### Experiencias Post-mercadeo:

Experiencias adversas adicionales han sido identificadas durante el uso post-mercadeo de Janumet® o sitagliptina, uno de los componentes de Janumet®. Esas reacciones han sido reportadas cuando Janumet® O Sitagliptina han sido usadas solos o en combinación con otros agentes antihiperlipemiantes. Debido a que esas reacciones son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño desconocido, generalmente no es posible estimar con precisión su frecuencia o establecer una relación causal de exposición al medicamento.

Reacciones de hipersensibilidad incluyen anafilaxia, angioedema, rash, urticaria, vasculitis cutánea y condiciones exfoliativas de piel incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, pancreatitis aguda, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal necrotizante y hemorrágica, empeoramiento de la función renal, incluyendo falla renal aguda (algunas veces requiere diálisis), infección del tracto respiratorio alto, nasofaringitis, constipación, vómito, dolor de cabeza, artralgia, mialgia, dolor en extremidad, dolor de espalda, prurito y penfigoide.

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

- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Modificación de reacciones adversas.**
- **Inserto versión 03-2016**
- **Información para prescribir versión 03-2016**

### Nuevas contraindicaciones:

Janumet® (fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina) está contraindicado en pacientes con:

1. Diabetes tipo 1.
2. Enfermedad renal o disfunción renal, por ejemplo, según sugieren los niveles de creatinina sérica  $\geq 1.5$  mg/dL [hombres],  $\geq 1.4$  mg/dL [mujeres], o depuración de creatinina anormal, que también pueden originarse como consecuencia de condiciones tales como colapso (shock) cardiovascular, infarto de miocardio agudo y septicemia.
3. Hipersensibilidad conocida al fosfato de sitagliptina, clorhidrato de metformina o a cualquier otro componente de Janumet®.
4. Acidosis metabólica aguda o crónica, incluso la cetoacidosis diabética, con coma o sin éste.
5. Insuficiencia cardíaca congestiva que requiere un agente farmacológico.

Janumet® debe discontinuarse temporalmente en pacientes que están siendo sometidos a estudios radiológicos que implican la administración intravascular de materiales de contraste iodados, puesto que el uso de dichos productos puede ocasionar una alteración aguda de la función renal

### Nuevas Advertencias y Precauciones:

Janumet® no debe administrarse en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

**Pancreatitis:** Ha habido reportes de pancreatitis aguda en pacientes tomando sitagliptina, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal hemorrágica o necrotizante. Al empezar el tratamiento con este medicamento, se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal severo y persistente. Luego de la discontinuación del tratamiento con Sitagliptina se observó que la pancreatitis se resolvió. Si se sospecha Pancreatitis, Janumet® y otros medicamentos potencialmente sospechosos deben ser discontinuados.

### Nuevas reacciones adversas:

#### Reacciones Adversas:

En ensayos clínicos controlados con placebo, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 la combinación de sitagliptina y metformina fue generalmente bien tolerada. La incidencia general de los efectos colaterales informados en pacientes que

estaban recibiendo la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la informada con pacientes que estaban recibiendo la combinación de placebo y metformina.

#### Terapia combinada con Sitagliptina y Metformina:

##### Terapia Inicial:

En un estudio factorial de 24 semanas controlado con placebo de una terapia inicial con sitagliptina 50mg dos veces al día en combinación con metformina 500 o 1000 mg dos veces al día, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en  $\geq 1\%$  de pacientes recibiendo terapia combinada (y mayor en pacientes recibiendo placebo) son mostradas en la Tabla 1.

| <b>Tabla 1</b><br><b>Terapia inicial con combinación de Sitagliptina y Metformina</b><br><b>Reacciones adversas relacionadas al medicamento reportadas en <math>\geq 1\%</math> de pacientes recibiendo terapia combinada (y mayor en pacientes recibiendo placebo)*</b> |                         |                          |                                               |                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                          | Número de pacientes (%) |                          |                                               |                                                                              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                          | Placebo                 | Sitagliptina 100 mg q.d. | Metformina 500 o 1000 mg b.i.d. <sup>††</sup> | Sitagliptina 50 mg b.i.d. *<br>Metformina 500 o 1000 mg b.i.d. <sup>††</sup> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                          | N = 176                 | N = 179                  | N = 364                                       | N = 372                                                                      |
| Diarrea                                                                                                                                                                                                                                                                  | 2 (1.1)                 | 0 (0.0)                  | 12 (3.3)                                      | 13 (3.5)                                                                     |
| Nausea                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1 (0.6)                 | 0 (0.0)                  | 9 (2.5)                                       | 6 (1.6)                                                                      |
| Dispepsia                                                                                                                                                                                                                                                                | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                  | 4 (1.1)                                       | 5 (1.3)                                                                      |
| Flatulencia                                                                                                                                                                                                                                                              | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                  | 2 (0.5)                                       | 5 (1.3)                                                                      |
| Vómito                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                  | 1 (0.3)                                       | 4 (1.1)                                                                      |
| Cefalea                                                                                                                                                                                                                                                                  | 0 (0.0)                 | 1 (0.6)                  | 4 (1.1)                                       | 5 (1.3)                                                                      |
| Hipoglicemia                                                                                                                                                                                                                                                             | 0 (0.0)                 | 1 (0.6)                  | 2 (0.5)                                       | 4 (1.1)                                                                      |

\* población en intención de tratar

<sup>††</sup> Datos reunidos para pacientes dando la dosis más baja y más alta de metformina.

##### Adición de la terapia combinada a la Metformina:

En un estudio controlado con placebo de 24 semanas, 464 pacientes que recibían metformina fueron tratados con 100 mg de sitagliptina al día, y 237 pacientes recibieron placebo con metformina. El único evento adverso relacionado con el fármaco que se informó que había ocurrido con una incidencia de  $\geq 1\%$  y mayor que placebo en pacientes que recibían sitagliptina y metformina fue náusea (100 mg de sitagliptina y metformina, 1.1%; placebo y metformina, 0.4%)

##### Hipoglicemia y Experiencias adversas gastrointestinales:

En estudios controlados con placebo en terapia combinada con sitagliptina y metformina, la incidencia de la hipoglicemia (sin tener en cuenta la evaluación de

causalidad realizada por el investigador) reportada en pacientes tratados con la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la reportada por pacientes tratados con metformina y placebo. Las incidencias de eventos adversos gastrointestinales pre-especificados en pacientes tratados con la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a aquellas reportadas para pacientes tratados con metformina sola.

| Tabla 2<br>Hipoglucemia y Experiencias adversas gastrointestinales pre-especificadas (Sin tener en cuenta la evaluación del investigador de la causalidad) en pacientes que reciben terapia combinada <sup>†</sup> |                                                           |                          |                                               |                                                                            |                                                                  |                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                    | Número of Pacientes (%)                                   |                          |                                               |                                                                            | Estudio de Sitagliptina como adición a la terapia con Metformina |                                                             |
|                                                                                                                                                                                                                    | Estudio de Sitagliptina y Metformina como terapia inicial |                          |                                               |                                                                            |                                                                  |                                                             |
|                                                                                                                                                                                                                    | Placebo                                                   | Sitagliptina 100 mg q.d. | Metformina 500 o 1000 mg b.i.d. <sup>††</sup> | Sitagliptina 50 mg b.i.d. + Metformina 500 or 1000 mg b.i.d. <sup>††</sup> | Placebo y Metformina $\geq 1500$ mg diario                       | Sitagliptina 100 mg q.d. y Metformina $\geq 1500$ mg diario |
|                                                                                                                                                                                                                    | N = 176                                                   | N = 179                  | N = 364                                       | N = 372                                                                    | N= 237                                                           | N= 464                                                      |
| Hipoglucemia                                                                                                                                                                                                       | 1 (0.6)                                                   | 1 (0.6)                  | 3 (0.8)                                       | 6 (1.6)                                                                    | 5 (2.1)                                                          | 6 (1.3)                                                     |
| Diarea                                                                                                                                                                                                             | 7 (4.0)                                                   | 5 (2.8)                  | 28 (7.7)                                      | 28 (7.5)                                                                   | 6 (2.5)                                                          | 11 (2.4)                                                    |
| Náusea                                                                                                                                                                                                             | 2 (1.1)                                                   | 2 (1.1)                  | 20 (5.5)                                      | 18 (4.8)                                                                   | 2 (0.8)                                                          | 6 (1.3)                                                     |
| Vómito                                                                                                                                                                                                             | 1 (0.6)                                                   | 0 (0.0)                  | 2 (0.5)                                       | 8 (2.1)                                                                    | 2 (0.8)                                                          | 5 (1.1)                                                     |
| Dolor abdominal <sup>†</sup>                                                                                                                                                                                       | 4 (2.3)                                                   | 6 (3.4)                  | 14 (3.8)                                      | 11 (3.0)                                                                   | 9 (3.8)                                                          | 10 (2.2)                                                    |

<sup>†</sup>En el estudio de terapia inicial, el malestar abdominal fue incluido como dolor abdominal

<sup>††</sup>Datos colectados para pacientes a quienes se les administraron las dosis inferiores y superiores de metformina

En todos los estudios, las experiencias adversas de hipoglucemia fueron basadas en todos los reportes de hipoglucemia sintomática; una medida concurrente de glucosa no fue requerida.

#### Sitagliptina en combinación con Metformina y una Sulfonilúrea:

En un estudio controlado con placebo por 24 semanas de sitagliptina 100mg una vez al día adicionada a un tratamiento en curso de glimepirida  $\geq 4$ mg diariamente y metformina  $\geq 1500$ mg diarios, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en  $\geq 1\%$  de pacientes tratados con sitagliptina (N=116) y más comunmente que en pacientes tratados con placebo (N=113) fueron hipoglucemia (sitagliptina, 13.8%; placebo, 0.9%) y constipación (1.7%, 0.0%)

#### Sitagliptina en combinación con Metformina y un agonista PPAR $\gamma$ :

En un estudio controlado con placebo de sitagliptina 100mg diarios adicionado a un tratamiento de combinación que está puesto en marcha con metformina y rosiglitazona, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas a través del primer intervalo en la semana 18 en  $\geq 1\%$  de los pacientes tratados con sitagliptina (N=170) y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo (N=92) fueron: dolor de cabeza (sitagliptina, 2.4%, placebo, 0.0%), diarrea (1.8%, 1.1%), náusea (1.2%, 1.1%) hipoglucemia (1.2%, 0.0%) y vómito (1.2%, 0.0%). A lo largo de la semana 54, las reacciones adversas reportadas en  $\geq 1\%$  de



**pacientes tratados con sitagliptina y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo fueron: dolor de cabeza (2.4%, 0.0%), hipoglicemia (2.4%, 0.0%), infección del tracto respiratorio superior (1.8%, 0.0%), náusea (1.2%, 1.1%), tos (1.2, 0.0%) infección fúngica en la piel (1.2%, 0.0%), edema periférico (1.2%, 0.0%), y vómito (1.2%, 0.0%).**

### Sitagliptina en Combinación con Metformina e Insulina:

En un estudio controlado con placebo de 24 semanas de sitagliptina 100 mg adicionada al tratamiento con metformina  $\geq 1500$  mg diarios e Insulina a una dosis estable, la única reacción adversa relacionada con el medicamento reportada en  $\geq 1\%$  de los pacientes tratados con sitagliptina (N=229) y mas comúnmente que en los pacientes tratados con placebo (N=233) fue hipoglicemia (sitagliptina, 10.9%; placebo, 5.2%). En otro estudio de 24 semanas de pacientes que recibieron sitagliptina como una terapia adicional mientras eran sometidos a intensificación de la insulina (con o sin metformina), la única reacción adversa relacionada con el medicamento reportada en  $\geq 1\%$  en pacientes tratados con placebo y metformina fue vómito (sitagliptina y metformina, 1.1%; placebo y metformina 0.4%).

## Pancreatitis:

En un análisis de un pool de 19 estudios clínicos doble ciego que incluyó datos de 10,246 pacientes aleatorizados para recibir sitagliptina 100 mg/día (N=5429) o el correspondiente control (activo o placebo) (N=4817), la incidencia de eventos de pancreatitis aguda no adjudicados fue 0.1 por cada 100 pacientes-años en cada grupo (4 pacientes con un evento en 4708 pacientes-años para sitagliptina) y 4 pacientes con un evento en 3942 pacientes-años para control).

**No se observaron cambios clínicamente significativos en signos vitales ni en ECG (incluyendo en el intervalo QTc) con la combinación de sitagliptina y metformina.**

### Reacciones Adversas reportadas con Sitagliptina:

No hubo reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas que hayan ocurrido con una incidencia de  $\geq 1\%$  en pacientes que hayan recibido sitagliptina.

### Reacciones Adversas reportadas con Metformina:

**Las reacciones adversas reportadas (independientemente de la causalidad) en más del 5% de los pacientes tratados con metformina y más comúnmente en pacientes tratados con placebo son diarrea, náuseas/vómito, flatulencia, astenia, indigestión, incomodidad abdominal, y dolor de cabeza.**

## Estudio de seguridad Cardiovascular TECOS

**El estudio TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) incluyó 7.332 pacientes tratados con sitagliptina 100 mg al día (o 50 mg al día si la**

línea base estimada de tasa de filtración glomerular –eGFR– fue  $\geq 30$  y  $< 50$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>) y 7.339 pacientes tratados con placebo en la población objetivo del tratamiento. Ambos tratamientos fueron añadidos a los estándares regionales para el cuidado habitual de grupos para los factores de riesgo HbA1c y cardiovascular. La población del estudio incluyó un total de 2.004 pacientes  $\geq 75$  años de edad (970 tratados con sitagliptina y 1.034 tratados con placebo). La incidencia promedio de eventos adversos serios en los pacientes que recibieron sitagliptina fue similar al de los pacientes que recibieron placebo. La evaluación de las complicaciones pre-especificadas relacionadas con la diabetes reveló una incidencia similar entre los grupos que incluyen infecciones (18,4% de los pacientes tratados con sitagliptina y el 17,7% de los pacientes tratados con placebo) e insuficiencia renal (1,4% de los pacientes tratados con sitagliptina y el 1,5% de los pacientes tratados con placebo). El perfil de eventos adversos en pacientes  $\geq 75$  años de edad fue generalmente similar a la población promedio.

En la población objetivo del tratamiento, entre los pacientes que utilizaban insulina y/o una sulfonilurea en la línea base, la incidencia de hipoglicemia severa fue del 2,7% en los pacientes tratados con sitagliptina y 2,5% en los pacientes tratados con placebo; entre los pacientes que no estaban usando insulina y/o una sulfonilurea en la línea base, la incidencia de hipoglicemia severa fue de 1,0% en los pacientes tratados con sitagliptina y 0,7% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de adjudicación de eventos de pancreatitis confirmados fue del 0,3% en los pacientes tratados con sitagliptina y 0,2% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de adjudicación de eventos de tumores malignos confirmados fue del 3,7% en los pacientes tratados con sitagliptina y 4,0% en los pacientes tratados con placebo.

#### Experiencias Post-mercadeo:

Experiencias adversas adicionales han sido identificadas durante el uso post-mercadeo de Janumet® o sitagliptina, uno de los componentes de Janumet®. Esas reacciones han sido reportadas cuando Janumet® O Sitagliptina han sido usadas solos o en combinación con otros agentes antihiperlipemiantes. Debido a que esas reacciones son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño desconocido, generalmente no es posible estimar con precisión su frecuencia o establecer una relación causal de exposición al medicamento.

Reacciones de hipersensibilidad incluyen anafilaxia, angioedema, rash, urticaria, vasculitis cutánea y condiciones exfoliativas de piel incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, pancreatitis aguda, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal necrotizante y hemorrágica, empeoramiento de la función renal, incluyendo falla renal aguda (algunas veces requiere diálisis), infección del tracto respiratorio alto, nasofaringitis, constipación, vómito, dolor de cabeza, artralgia, mialgia, dolor en extremidad, dolor de espalda, prurito y penfigoide.

**3.4.5      JANUVIA® 25 mg  
              JANUVIA® 50 mg  
              JANUVIA® 100 mg**

Expediente : 19975067 / 19975068 / 19975048  
Radicado : 2016066158 / 2016066162 / 2016066167  
Fecha : 18/05/2016  
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

**Composición:**

Cada tableta recubierta contiene 25mg de Sitagliptina.  
Cada tableta recubierta contiene 50mg de Sitagliptina.  
Cada tableta recubierta contiene 100mg de Sitagliptina.

**Forma farmacéutica:** Tabletas Recubiertas

**Indicaciones:** En monoterapia: como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glicemia en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. tratamiento combinado: está indicado también para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control de la glicemia en combinación con la metformina o un agonista del PPAR (por ejemplo, la tiazolidinediona) cuando la dieta y el ejercicio más un único agente no proporciona un control glicémico adecuado.

**Contraindicaciones:** Pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes, pacientes con diabetes tipo 1, cetoacidosis diabética, menores de 18 años, embarazo y lactancia. Se recomienda ajustar la dosificación en los pacientes con insuficiencia renal moderada o severa y en los pacientes con nefropatía terminal que requieren hemodiálisis.

**Advertencias y precauciones**

**Pancreatitis:** en experiencia post-mercadeo se han hecho reportes de pancreatitis aguda incluyendo hemorrágica fatal y no fatal o pancreatitis necrotizante, en pacientes que están tomando sitagliptina. Debido a que estos reportes son hechos voluntariamente desde una población de un tamaño indeterminado, generalmente no es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal de exposición al medicamento. Al empezar el tratamiento con este medicamento, se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de pancreatitis aguda: dolor abdominal severo, persistente. Se ha observado resolución de la pancreatitis después de discontinuar la sitagliptina. Si se sospecha pancreatitis, Januvia® y otros medicamentos potencialmente sospechosos deben ser discontinuados.

Embarazo y lactancia. Se recomienda ajustar la dosificación en los pacientes con insuficiencia renal moderada o severa y en los pacientes con nefropatía terminal que requieren hemodiálisis.

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 precauciones y advertencias.
- Inserto versión 03-2016
- Información para prescribir versión 03-2016

Nuevas precauciones y advertencias:

Generales:

No se debe usar Januvia® en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

**Pancreatitis:** Ha habido reportes de pancreatitis aguda en pacientes tomando sitagliptina, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal hemorrágica o necrotizante. Al empezar el tratamiento con este medicamento, se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal severo y persistente. Luego de la discontinuación del tratamiento con Sitagliptina se observó que la pancreatitis se resolvió. Si se sospecha Pancreatitis, Januvia® y otros medicamentos potencialmente sospechosos deben ser discontinuados.

Uso en Pacientes con Insuficiencia renal: Januvia® es excretado por vía renal. Para alcanzar concentraciones plasmáticas de Januvia® similares a aquellas en pacientes con función renal normal, se recomiendan bajas dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa, así como en pacientes con enfermedad renal terminal que necesitan hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Hipoglicemia en combinación con una sulfonilurea o con Insulina: En los ensayos clínicos de Januvia® como monoterapia y como parte del tratamiento combinado con agentes no conocidos que causen hipoglicemia (metformina o un agonista de PPAR $\alpha$  (tiazolidinediona)), las tasas de hipoglicemia reportadas con Januvia® fueron similares a las observadas en los pacientes que recibieron placebo. Como es típico con otros agentes antihiperlipemiantes, cuando Januvia® fue usado en combinación con una sulfonilurea, o con insulina, la incidencia de hipoglicemia inducida por sulfonilurea o insulina se incrementó. Por lo tanto, para reducir el riesgo de hipoglicemia inducida por una sulfonilurea o insulina, una baja dosis de



sulfonilurea o insulina deberá ser considerada.

**Reacciones de Hipersensibilidad:** Se han presentado reportes postmercadeo de reacciones serias de hipersensibilidad en pacientes tratados con Januvia®. Estas reacciones incluyen anafilaxis, angioedema y condiciones exfoliativas de la piel incluyendo síndrome de Stevens-Johnson. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal al medicamento. El inicio de estas reacciones ocurrió dentro de los 3 primeros meses luego de la iniciación del tratamiento con Januvia®, algunos reportes ocurrieron luego de la primera dosis. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, descontinúe Januvia®, evalúe otras causas potenciales del evento y establezca un tratamiento alternativo para la Diabetes.

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

- **Modificación de precauciones y advertencias.**
- **Inserto versión 03-2016**
- **Información para prescribir versión 03-2016**

### Nuevas precauciones y advertencias:

### Generales:

**No se debe usar Januvia® en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.**

**Pancreatitis:** Ha habido reportes de pancreatitis aguda en pacientes tomando sitagliptina, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal hemorrágica o necrotizante. Al empezar el tratamiento con este medicamento, se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal severo y persistente. Luego de la discontinuación del tratamiento con Sitagliptina se observó que la pancreatitis se resolvió. Si se sospecha Pancreatitis, Januvia® y otros medicamentos potencialmente sospechosos deben ser discontinuados.

**Uso en Pacientes con Insuficiencia renal: Januvia® es excretado por vía renal. Para alcanzar concentraciones plasmáticas de Januvia® similares a aquellas en pacientes con función renal normal, se recomiendan bajas dosis en pacientes con**

insuficiencia renal moderada a severa, así como en pacientes con enfermedad renal terminal que necesitan hemodiálisis o diálisis peritoneal.

**Hipoglicemia en combinación con una sulfonilurea o con Insulina:** En los ensayos clínicos de Januvia® como monoterapia y como parte del tratamiento combinado con agentes no conocidos que causen hipoglicemia (metformina o un agonista de PPAR $\gamma$  (tiazolidinediona)), las tasas de hipoglicemia reportadas con Januvia® fueron similares a las observadas en los pacientes que recibieron placebo. Como es típico con otros agentes antihiperlipemiantes, cuando Januvia® fue usado en combinación con una sulfonilurea, o con insulina, la incidencia de hipoglicemia inducida por sulfonilurea o insulina se incrementó. Por lo tanto, para reducir el riesgo de hipoglicemia inducida por una sulfonilurea o insulina, una baja dosis de sulfonilurea o insulina deberá ser considerada.

**Reacciones de Hipersensibilidad:** Se han presentado reportes postmercado de reacciones serias de hipersensibilidad en pacientes tratados con Januvia®. Estas reacciones incluyen anafilaxis, angioedema y condiciones exfoliativas de la piel incluyendo síndrome de Stevens-Johnson. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal al medicamento. El inicio de estas reacciones ocurrió dentro de los 3 primeros meses luego de la iniciación del tratamiento con Januvia®, algunos reportes ocurrieron luego de la primera dosis. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, descontinúe Januvia®, evalúe otras causas potenciales del evento y establezca un tratamiento alternativo para la Diabetes.

**3.4.6 JANUMET® XR 50 mg/500 mg TABLETAS RECUBIERTAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.  
JANUMET® XR 50 mg/1000 mg TABLETAS RECUBIERTAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA  
JANUMET® XR 100 mg/1000 mg TABLETAS RECUBIERTAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA**

Expediente : 20068048 / 20068049 / 20068050  
Radicado : 2016066175 / 2016066176 / 2016066180  
Fecha : 18/05/2016  
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta de liberación prolongada contiene 50mg de Sitagliptina + 500mg de Clorhidrato de Metformina

Cada tableta recubierta de liberación prolongada contiene 50mg de Sitagliptina + 1000mg de Clorhidrato de Metformina

Cada tableta recubierta de liberación prolongada contiene 100mg de Sitagliptina + 1000mg de Clorhidrato de Metformina

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas de Liberación Prolongada

Indicaciones: Está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que no están controlados adecuadamente y que siguen tratamiento con metformina o sitagliptina sola, o en pacientes que ya están siendo tratados con una combinación de sitagliptina y metformina.

Está indicado como parte de una terapia de triple combinación con una sulfonilúrea (ej. Terapia de triple combinación) como complemento de la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con cualquiera de las dos o de los tres agentes siguientes: metformina, sitagliptina o una sulfonilúrea.

Está indicado como parte de una terapia de triple combinación con agonistas PPAR y (p. Ej. Tiazolidinedionas) como complemento a la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con dos de los tres agentes: metformina, sitagliptina o un agonista PPARy. Janumet® xr está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en combinación con insulina

Contraindicaciones: Janumet xr (fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina de liberación prolongada) están contraindicados en pacientes con:

- Diabetes tipo i.
- Enfermedad renal o disfunción renal, por ejemplo, según sugieren los niveles de creatinina sérica =1.5 mg/dl [hombres], =1.4 mg/dl [mujeres], o depuración de creatinina anormal, que también pueden originarse como consecuencia de condiciones tales como colapso (shock) cardiovascular, infarto de miocardio agudo y septicemia.
- Hipersensibilidad conocida al fosfato de sitagliptina, clorhidrato de metformina o a cualquier otro componente de janumet® xr.
- Acidosis metabólica aguda o crónica, incluso la cetoacidosis diabética, con coma o sin éste.
- Insuficiencia cardíaca congestiva que requiere un agente farmacológico

Advertencias: Janumet® xr debe discontinuarse temporalmente en pacientes que están siendo sometidos a estudios radiológicos que implican la administración intravascular

de materiales de contraste iodados, puesto que el uso de dichos productos puede ocasionar una alteración aguda de la función renal.

Janumet® xr no debe administrarse en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

**Pancreatitis:** en experiencia posmercado ha habido reportes de pancreatitis aguda en pacientes tomando sitagliptina, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal hemorrágica o necrotizante. Debido a que esas reacciones son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño desconocido, generalmente no es posible estimar con precisión su frecuencia o establecer una relación causal de exposición al medicamento. Al empezar el tratamiento con este medicamento, se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal severo y persistente. Luego de la discontinuación del tratamiento con sitagliptina se observó que la pancreatitis se resolvió. Si se sospecha pancreatitis, janumet® xr y otros medicamentos potencialmente sospechosos deben ser discontinuados.

Monitoreo de la función renal: se sabe que la metformina y la sitagliptina se excretan sustancialmente por el riñón. El riesgo de acumulación de metformina y acidosis láctica aumenta con el grado de la insuficiencia renal. Por lo tanto, los pacientes con niveles de creatinina sérica por encima del límite superior normal para su edad no deben recibir janumet® xr. En pacientes de edad avanzada, la dosis de janumet® xr debe ajustarse cuidadosamente para establecer la dosis mínima para el efecto glicémico deseado, ya que el envejecimiento puede estar asociado con la disminución de la función renal. En los pacientes de edad avanzada, particularmente en aquellos ≥80 años, la función renal debe monitorearse de manera regular.

Antes del inicio de la terapia con janumet® xr, y en adelante al menos cada año, se debe evaluar la función renal y verificar que sea normal. En pacientes en los que se anticipa el desarrollo de disfunción renal se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, y se debe discontinuar la administración janumet® xr si hay evidencia de insuficiencia renal.

Hipoglicemia en combinación con sulfonilúrea o con insulina: como típicamente ocurre con otros agentes antihiperglicemiantes, cuando sitagliptina fue usada en combinación con metformina y una sulfonilúrea o insulina, medicamentos que se conoce que causan hipoglicemia, la incidencia de hipoglicemia inducida por la sulfonilúrea o por la insulina fue incrementada por encima del placebo en combinación con metformina y una sulfonilúrea o insulina. Sin embargo, para reducir el riesgo de hipoglicemia inducido por la sulfonilúrea o insulina, una dosis más baja de sulfonilúrea o insulina puede ser considerada.



### Fosfato de sitagliptina

Hipoglicemia en combinación con una sulfonilúrea o con insulina: en ensayos clínicos de sitagliptina como monoterapia y sitagliptina como parte de la terapia combinada con agentes no conocidos que causen hipoglicemia (p. Ej. Metformina o un agonista PPAR?? (tiazolidinediona), las tasas de hipoglicemia reportadas con sitagliptina fueron similares a las tasas en pacientes que estaban tomando placebo. Como típicamente ocurre con otros agentes antihiperlipemiantes, cuando la sitagliptina fue administrada en combinación con una sulfonilúrea o con insulina, medicamentos conocidos que causan hipoglicemia, la incidencia de hipoglicemia inducida por la sulfonilúrea o insulina fue incrementada por encima del placebo. Sin embargo, para reducir el riesgo de hipoglicemia inducida por la sulfonilúrea o insulina, una dosis más baja de sulfonilúrea o insulina puede ser considerada.

Reacciones de hipersensibilidad: existen reportes post mercadeo de reacciones de hipersensibilidad serias en pacientes tratados con sitagliptina, uno de los componentes de janumet® xr. Estas reacciones incluyen anafilaxis, angioedema y condiciones de piel exfoliativas incluyendo el síndrome de stevens-johnson. Debido a que las reacciones son reportadas voluntariamente en una población de un tamaño incierto, es generalmente imposible estimar certeramente su frecuencia o establecer una relación de causalidad con la exposición al medicamento. El inicio de estas reacciones ocurrieron dentro de los 3 primeros meses después del inicio del tratamiento con sitagliptina, y algunos reportes ocurrieron después de la primera dosis. Si una reacción de hipersensibilidad es sospechosa, descontinúe janumet® xr, evalúe otras causas potenciales para el evento, y establezca un tratamiento alternativo para la diabetes.

### Clorhidrato de metformina

Acidosis láctica: la acidosis láctica es una complicación metabólica rara pero seria, la cual puede ocurrir debido a la acumulación de metformina durante el tratamiento con janumet® xr (fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina de liberación prolongada); cuando ocurre, es fatal en aproximadamente el 50% de los casos. La acidosis láctica también puede ocurrir en asociación con varias condiciones fisiopatológicas, tales como diabetes mellitus, y siempre que haya hipoperfusión e hipoxemia tisulares significativas. La acidosis láctica se caracteriza por niveles elevados de lactato en sangre (>5 mmol/l), disminución del ph sanguíneo, trastornos electrolíticos con un aumento del intervalo aniónico, y un aumento de la proporción de lactato/piruvato. Cuando la metformina está involucrada como causa de la acidosis láctica, se encuentran generalmente niveles de metformina en plasma >5 µg/mL.

La incidencia reportada de acidosis láctica en pacientes que reciben clorhidrato de metformina es muy baja (aproximadamente 0.03 casos/1000 pacientes-año, con aproximadamente 0.015 casos fatales/1000 pacientes-año). En la exposición a metformina de más de 20,000 pacientes-año en ensayos clínicos, no hubo reportes de acidosis láctica. Los casos que se han reportado han ocurrido principalmente en

pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa, que incluyó nefropatía intrínseca e hipoperfusión renal, a menudo en un contexto de múltiples problemas medico/quirúrgicos concomitantes y múltiples medicamentos concomitantes. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que requieren tratamiento farmacológico, en particular aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva inestable o aguda que se encuentran en riesgo de hipoperfusión e hipoxemia, presentan un 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 puede disminuir de manera significativa mediante el monitoreo regular de la función renal en pacientes que están tomando metformina y por medio del uso de una dosis efectiva mínima de metformina. En particular, el tratamiento de los adultos mayores debe estar acompañado de un atento monitoreo de la función renal. El tratamiento con metformina no se debe iniciar en pacientes  $\geq 80$  años, a menos que la medición de la depuración de creatinina demuestre que la función renal no está reducida, puesto que estos pacientes son más susceptibles a desarrollar acidosis láctica. Además, debe suspenderse la administración de metformina de inmediato en presencia de cualquier condición asociada con hipoxemia, deshidratación, o sepsis. Debido a que la disfunción hepática puede limitar de modo significativo la capacidad de depuración del lactato, la metformina debe evitarse generalmente en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de hepatopatía. Se debe advertir a los pacientes sobre la ingesta excesiva de alcohol, ya sea aguda o crónica, mientras se toma metformina, puesto que el alcohol potencia los efectos del clorhidrato de metformina en el metabolismo del lactato. Además, debe discontinuarse la metformina de manera temporal antes de cualquier estudio de radio contraste intravascular y para cualquier procedimiento quirúrgico.

El inicio de la acidosis láctica a menudo es sutil, y está acompañado por síntomas no específicos, tales como malestar general, mialgias, dificultad respiratoria, somnolencia creciente y malestar abdominal no específico. Puede haber hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes asociadas con acidosis más marcada. El paciente y su médico deben estar conscientes de la posible importancia de dichos síntomas, y el paciente debe recibir instrucciones de notificar al médico de inmediato si éstos ocurren. Se debe retirar la metformina hasta que la situación se esclarezca. Los niveles de electrolitos séricos, cetonas, glucosa en la sangre, y si se indicara, pH de la sangre, lactato, e incluso los niveles de metformina en la sangre pueden ser útiles. Una vez que un paciente es estabilizado a cualquier nivel de dosis de metformina, es poco probable que los síntomas gastrointestinales, que son comunes durante el inicio de la terapia, estén relacionados con el fármaco. La ocurrencia posterior de síntomas gastrointestinales podría deberse a acidosis láctica o a otra enfermedad seria.

Los niveles de lactato en el plasma venoso en ayunas mayores del límite superior normal pero menores de 5 mmol/l en pacientes que están tomando metformina no indican necesariamente acidosis láctica inminente, y se puede explicar por otros

mecanismos, tales como diabetes mal controlada u obesidad, actividad física vigorosa, o problemas técnicos en el manejo de las muestras.

Se debe sospechar acidosis láctica en cualquier paciente diabético con acidosis metabólica que no presenta evidencia de cetoacidosis (cetonuria y cetonemia).

La acidosis láctica es una emergencia médica que se debe tratar en un entorno hospitalario. En un paciente con acidosis láctica que está tomando metformina debe discontinuarse el fármaco de inmediato, y se debe tomar inmediatamente medidas generales de apoyo. Debido a que el clorhidrato de metformina es dializable (con una depuración de hasta 170 ml/min en buenas condiciones hemodinámicas), se recomienda la hemodiálisis inmediata para corregir la acidosis y retirar la metformina acumulada. Dicho manejo a menudo produce la rápida reversión de los síntomas y la recuperación.

**Hipoglicemia:** la hipoglicemia no ocurre en pacientes que reciben metformina sola bajo circunstancias usuales de uso, pero podría ocurrir cuando la ingesta calórica es deficiente, cuando el ejercicio extenuante no es compensado por un suplemento calórico, o durante el uso concomitante con otros agentes reductores de la glucosa (tales como sulfonilureas e insulina) o etanol. Los pacientes de edad avanzada, debilitados o desnutridos y aquellos con insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o con intoxicación alcohólica son particularmente susceptibles a los efectos hipoglicémicos. La hipoglicemia puede ser difícil de reconocer en los pacientes de edad avanzada, y en las personas que están tomando fármacos bloqueadores  $\beta$ -Adrenérgicos.

**Uso de medicamentos concomitantes que pueden afectar la función renal o la disposición de la metformina:** el (los) medicamento(s) concomitante(s) que puede(n) afectar la función renal, provocar un cambio hemodinámico significativo o interferir con la disposición de la metformina, tales como los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal deben ser utilizados con precaución.

**Estudios radiológicos que involucran el uso de materiales de contraste yodados intravasculares** (por ejemplo, urograma intravenoso, colangiografía intravenosa, angiografía y tomografía computarizada con materiales de contraste intravascular): los estudios de contraste intravascular con materiales yodados pueden generar la alteración aguda de la función renal, y han estado asociados con acidosis láctica en pacientes que han estado recibiendo metformina.

Por lo tanto, en pacientes en los que se planifica dicho estudio, debe discontinuarse temporalmente la administración de janumet<sup>®</sup> xr en el momento del procedimiento o antes de éste, y suspenderla durante las 48 horas posteriores al procedimiento y reiniciarse sólo después de haber evaluado nuevamente la función renal y haber encontrado que ésta es normal.

Estados hipóxicos: el colapso (shock) cardiovascular originado por cualquier causa, la insuficiencia cardiaca congestiva aguda, el infarto de miocardio agudo y otras condiciones caracterizadas por hipoxemia han sido asociadas con acidosis láctica, y puede causar también azotemia prerrenal. Cuando dichos eventos ocurren en pacientes que están siguiendo terapia con janumet® xr, el fármaco debe ser discontinuado de inmediato.

Procedimientos quirúrgicos: se debe suspender temporalmente el uso de janumet® xr en caso de cualquier procedimiento quirúrgico (excepto procedimientos menores no asociados con la ingesta limitada de alimentos y fluidos) y no debe reiniciarse hasta que la ingesta oral del paciente se haya restablecido y la función renal se haya evaluado y ésta sea normal.

Ingesta de alcohol: se sabe que el alcohol potencia el efecto de la metformina en el metabolismo del lactato. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes acerca de la ingesta excesiva de alcohol, aguda o crónica, mientras están recibiendo janumet® xr.

Disfunción hepática: puesto que la disfunción hepática ha sido asociada con algunos casos de acidosis láctica, janumet xr debe evitarse generalmente en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de hepatopatía.

Niveles de vitamina b12: en ensayos clínicos controlados de metformina de 29 semanas de duración, se observó una disminución a niveles subnormales de los niveles previamente normales de vitamina b12 en suero, sin manifestaciones clínicas, en alrededor de 7% de los pacientes. Dicha disminución, debida posiblemente a la interferencia con la absorción de b12 del complejo factor intrínseco-b12, sin embargo, está asociada muy pocas veces con anemia, y parece ser rápidamente reversible al discontinuar la metformina o con un complemento de vitamina b12. Se recomienda la medición anual de los parámetros hematológicos en pacientes que toman janumet® xr, y se debe investigar y manejar de manera adecuada cualquier otra anomalía notoria.

Algunas personas (aquellas con ingesta o absorción deficiente de vitamina b12 o calcio) parecen estar predispuestas a desarrollar niveles subnormales de vitamina b12. En estos pacientes, las mediciones de rutina de vitamina b12 en suero en intervalos de dos a tres años pueden ser útiles.

Variación en el estado clínico de pacientes con diabetes tipo 2 controlada previamente: un paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada con janumet® xr que desarrolla anomalías de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente una enfermedad vaga y no bien definida) debe ser evaluado de inmediato para detectar evidencia de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos séricos y cetonas, glucosa en sangre y, si se indicara, niveles de ph, lactato, piruvato y



metformina en sangre. Si ocurre acidosis de algún tipo, se debe detener inmediatamente la administración de janumet® xr e iniciar otras medidas correctivas apropiadas.

Pérdida de control de la glucosa en la sangre: cuando un paciente estabilizado en cualquier régimen diabético está expuesto a estrés, como en el caso de fiebre, trauma, infección o cirugía, se puede producir la pérdida temporal del control glicémico. En dichas ocasiones, puede ser necesario suspender la administración de janumet® xr y administrar temporalmente insulina. Se puede restablecer la administración de janumet® xr una vez resuelto el episodio agudo.

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 contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión 03-2016
- Información para prescribir versión 03-2016

Nuevas Contraindicaciones:

Janumet® XR (fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina) tabletas de liberación prolongada está contraindicado en pacientes con:

1. Diabetes tipo 1.
2. Enfermedad renal o disfunción renal, por ejemplo, niveles de creatinina sérica  $\geq 1.5$  mg/dL [hombres],  $\geq 1.4$  mg/dL [mujeres], o depuración de creatinina anormal, que también pueden originarse como consecuencia de condiciones tales como colapso (shock) cardiovascular, infarto de miocardio agudo y septicemia.
3. Hipersensibilidad conocida al fosfato de sitagliptina, clorhidrato de metformina o a cualquier otro componente de Janumet® XR.
4. Acidosis metabólica aguda o crónica, incluso la cetoacidosis diabética, con o sin coma.
5. Insuficiencia cardíaca congestiva que requiere un agente farmacológico.

Janumet® XR debe discontinuarse temporalmente en pacientes que están siendo sometidos a estudios radiológicos que implican la administración intravascular de materiales de contraste iodados, puesto que el uso de dichos productos puede ocasionar una alteración aguda de la función renal.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Janumet® XR no debe administrarse en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

**Pancreatitis:** Ha habido reportes de pancreatitis aguda en pacientes tomando sitagliptina, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal hemorrágica o necrotizante. Al empezar el tratamiento con este medicamento, se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal severo y persistente. Luego de la discontinuación del tratamiento con Sitagliptina se observó que la pancreatitis se resolvió. Si se sospecha Pancreatitis, Janumet® XR y otros medicamentos potencialmente sospechosos deben ser discontinuados.

**Monitoreo de la función renal:** Se sabe que la metformina y la sitagliptina se excretan sustancialmente por el riñón. El riesgo de acumulación de metformina y acidosis láctica aumenta con el grado de la insuficiencia renal. Por lo tanto, los pacientes con niveles de creatinina sérica por encima del límite superior normal para su edad no deben recibir Janumet® XR. En pacientes de edad avanzada, la dosis de Janumet® XR debe ajustarse cuidadosamente para establecer la dosis mínima para el efecto glucémico deseado, ya que el envejecimiento puede estar asociado con la disminución de la función renal. En los pacientes de edad avanzada, particularmente en aquellos  $\geq 80$  años, la función renal debe monitorearse de manera regular.

Antes del inicio de la terapia con Janumet® XR, y en adelante al menos cada año, se debe evaluar la función renal y verificar que sea normal. En pacientes en los que se anticipa el desarrollo de disfunción renal se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, y se debe discontinuar la administración de Janumet® XR si hay evidencia de insuficiencia renal.

**Hipoglucemia en combinación con Sulfonilúrea o con Insulina:** Como típicamente ocurre con otros agentes antihiper glucemiantes, se ha observado hipoglicemia cuando la sitagliptina y metformina son utilizadas en combinación con insulina o una sulfonilúrea. Sin embargo, para reducir el riesgo de hipoglicemia inducido por la sulfonilúrea o insulina, una dosis más baja de sulfonilúrea o insulina puede ser considerada.

**Hipoglicemia en combinación con una sulfonilúrea o con Insulina:** En ensayos clínicos de sitagliptina como monoterapia y sitagliptina como parte de la terapia combinada con agentes no conocidos que causen hipoglicemia (p. ej. metformina o un agonista PPAR $\gamma$  (tiazolidinediona), las tasas de hipoglicemia reportadas con sitagliptina fueron similares a las tasas en pacientes que estaban tomando placebo. Como típicamente ocurre con otros agentes antihiper glucemiantes, se ha observado hipoglicemia cuando la sitagliptina fue utilizada en combinación con insulina o una sulfonilúrea. Sin embargo,

para reducir el riesgo de hipoglicemia inducida por la sulfonilúrea o insulina, una dosis más baja de sulfonilúrea o insulina puede ser considerada.

**Reacciones de Hipersensibilidad:** Existen reportes post mercadeo de reacciones de hipersensibilidad serias en pacientes tratados con sitagliptina, uno de los componentes de Janumet® XR. Estas reacciones incluyen anafilaxis, angioedema y condiciones de piel exfoliativas incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson. Debido a que las reacciones son reportadas voluntariamente en una población de un tamaño incierto, es generalmente imposible estimar certeramente su frecuencia o establecer una relación de causalidad con la exposición al medicamento. El inicio de estas reacciones ocurrieron dentro de los 3 primeros meses después del inicio del tratamiento con sitagliptina, y algunos reportes ocurrieron después de la primera dosis. Si una reacción de hipersensibilidad es sospechosa, descontinúe Janumet® XR, evalúe otras causas potenciales para el evento, y establezca un tratamiento alternativo para la diabetes.

### Clorhidrato de Metformina:

**Acidosis láctica:** La acidosis láctica es una complicación metabólica rara pero seria, la cual puede ocurrir debido a la acumulación de metformina durante el tratamiento con Janumet® XR (fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina); cuando ocurre, es fatal en aproximadamente el 50% de los casos. La acidosis láctica también puede ocurrir en asociación con varias condiciones fisiopatológicas, tales como diabetes mellitus, y siempre que haya hipoperfusión e hipoxemia tisulares significativas. La acidosis láctica se caracteriza por niveles elevados de lactato en sangre ( $>5$  mmol/L), disminución del pH sanguíneo, trastornos electrolíticos con un aumento del intervalo aniónico, y un aumento de la proporción de lactato/piruvato. Cuando la metformina está involucrada como causa de la acidosis láctica, se encuentran generalmente niveles de metformina en plasma  $>5$  µg/mL.

La incidencia reportada de acidosis láctica en pacientes que reciben clorhidrato de metformina es muy baja (aproximadamente 0.03 casos/1000 pacientes-año, con aproximadamente 0.015 casos fatales/1000 pacientes-año). En la exposición a metformina de más de 20,000 paciente-año en ensayos clínicos, no hubo reportes de acidosis láctica. Los casos que se han reportado han ocurrido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa, que incluyó nefropatía intrínseca e hipoperfusión renal, a menudo en un contexto de múltiples problemas medico/quirúrgicos concomitantes y múltiples medicamentos concomitantes. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que requieren tratamiento farmacológico, en particular aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva inestable o aguda que se encuentran en riesgo de hipoperfusión e hipoxemia, presentan un 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 puede disminuir de manera significativa mediante el monitoreo regular de la función renal en pacientes que están tomando metformina y por medio del uso de una dosis efectiva

mínima de metformina. En particular, el tratamiento de los adultos mayores debe estar acompañado de un atento monitoreo de la función renal. El tratamiento con metformina no se debe iniciar en pacientes  $\geq 80$  años, a menos que la medición de la depuración de creatinina demuestre que la función renal no está reducida, puesto que estos pacientes son más susceptibles a desarrollar acidosis láctica. Además, debe suspenderse la administración de metformina de inmediato en presencia de cualquier condición asociada con hipoxemia, deshidratación, o sepsis. Debido a que la disfunción hepática puede limitar de modo significativo la capacidad de depuración del lactato, la metformina debe evitarse generalmente en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de hepatopatía. Se debe advertir a los pacientes sobre la ingesta excesiva de alcohol, ya sea aguda o crónica, mientras se toma metformina, puesto que el alcohol potencia los efectos del clorhidrato de metformina en el metabolismo del lactato. Además, debe discontinuarse la metformina de manera temporal antes de cualquier estudio de radio contraste intravascular y para cualquier procedimiento quirúrgico.

El inicio de la acidosis láctica a menudo es sutil, y está acompañado por síntomas no específicos, tales como malestar general, mialgias, dificultad respiratoria, somnolencia creciente y malestar abdominal no específico. Puede haber hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes asociadas con acidosis más marcada. El paciente y su médico deben estar conscientes de la posible importancia de dichos síntomas, y el paciente debe recibir instrucciones de notificar al médico de inmediato si éstos ocurren.

Se debe retirar la metformina hasta que la situación se esclarezca. Los niveles de electrolitos séricos, cetonas, glucosa en la sangre, y si se indicara, pH de la sangre, lactato, e incluso los niveles de metformina en la sangre pueden ser útiles. Una vez que un paciente es estabilizado a cualquier nivel de dosis de metformina, es poco probable que los síntomas gastrointestinales, que son comunes durante el inicio de la terapia, estén relacionados con el fármaco. La ocurrencia posterior de síntomas gastrointestinales podría deberse a acidosis láctica o a otra enfermedad seria.

Los niveles de lactato en el plasma venoso en ayunas mayores del límite superior normal pero menores de 5 mmol/L en pacientes que están tomando metformina no indican necesariamente acidosis láctica inminente, y se puede explicar por otros mecanismos, tales como diabetes mal controlada u obesidad, actividad física vigorosa, o problemas técnicos en el manejo de las muestras.

Se debe sospechar acidosis láctica en cualquier paciente diabético con acidosis metabólica que no presenta evidencia de cetoacidosis (cetonuria y cetonemia).

La acidosis láctica es una emergencia médica que se debe tratar en un entorno hospitalario. En un paciente con acidosis láctica que está tomando metformina debe discontinuarse el fármaco de inmediato, y se debe tomar inmediatamente medidas generales de apoyo. Debido a que el clorhidrato de metformina es dializable (con una depuración de hasta 170 mL/min en buenas condiciones hemodinámicas), se recomienda la hemodiálisis inmediata para corregir la acidosis y retirar la metformina



acumulada. Dicho manejo a menudo produce la rápida reversión de los síntomas y la recuperación

**Hipoglucemia:** La hipoglucemia no ocurre en pacientes que reciben metformina sola bajo circunstancias usuales de uso, pero podría ocurrir cuando la ingesta calórica es deficiente, cuando el ejercicio extenuante no es compensado por un suplemento calórico, o durante el uso concomitante con otros agentes reductores de la glucosa (tales como sulfonilureas e insulina) o etanol. Los pacientes de edad avanzada, debilitados o desnutridos y aquellos con insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o con intoxicación alcohólica son particularmente susceptibles a los efectos hipoglucémicos.

La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los pacientes de edad avanzada, y en las personas que están tomando fármacos bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos.

**Uso de medicamentos concomitantes que pueden afectar la función renal o la disposición de la metformina:** El (los) medicamento(s) concomitante(s) que puede(n) afectar la función renal, provocar un cambio hemodinámico significativo o interferir con la disposición de la metformina, tales como los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal deben ser utilizados con precaución.

**Estudios radiológicos que involucran el uso de materiales de contraste yodados intravasculares** (por ejemplo, urograma intravenoso, colangiografía intravenosa, angiografía y tomografía computarizada con materiales de contraste intravascular): Los estudios de contraste intravascular con materiales yodados pueden generar la alteración aguda de la función renal, y han estado asociados con acidosis láctica en pacientes que han estado recibiendo metformina. Por lo tanto, en pacientes en los que se planifica dicho estudio, debe discontinuarse temporalmente la administración de Janumet® XR en el momento del procedimiento o antes de éste, y suspenderla durante las 48 horas posteriores al procedimiento y reiniciarse sólo después de haber evaluado nuevamente la función renal y haber encontrado que ésta es normal.

**Estados hipóxicos:** El colapso (shock) cardiovascular originado por cualquier causa, la insuficiencia cardíaca congestiva aguda, el infarto de miocardio agudo y otras condiciones caracterizadas por hipoxemia han sido asociadas con acidosis láctica, y puede causar también azotemia prerrenal. Cuando dichos eventos ocurren en pacientes que están siguiendo terapia con Janumet® XR, el fármaco debe ser discontinuado de inmediato.

**Procedimientos quirúrgicos:** Se debe suspender temporalmente el uso de Janumet® XR en caso de cualquier procedimiento quirúrgico (excepto procedimientos menores no asociados con la ingesta limitada de alimentos y fluidos) y no debe reiniciarse hasta que la ingesta oral del paciente se haya restablecido y la función renal se haya evaluado y ésta sea normal.

**Ingesta de alcohol:** Se sabe que el alcohol potencia el efecto de la metformina en el metabolismo del lactato. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes acerca de la ingesta excesiva de alcohol, aguda o crónica, mientras están recibiendo Janumet® XR.

**Disfunción hepática:** Puesto que la disfunción hepática ha sido asociada con algunos casos de acidosis láctica, Janumet® XR debe evitarse generalmente en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de hepatopatía.

**Niveles de vitamina B12:** En ensayos clínicos controlados de metformina de 29 semanas de duración, se observó una disminución a niveles subnormales de los niveles previamente normales de Vitamina B12 en suero, sin manifestaciones clínicas, en alrededor de 7% de los pacientes. Dicha disminución, debida posiblemente a la interferencia con la absorción de B12 del complejo factor intrínseco-B12, sin embargo, está asociada muy pocas veces con anemia, y parece ser rápidamente reversible al discontinuar la metformina o con un complemento de Vitamina B12. Se recomienda la medición anual de los parámetros hematológicos en pacientes que toman JANUMET® XR, y se debe investigar y manejar de manera adecuada cualquier otra anomalía notoria.

Algunas personas (aquellas con ingesta o absorción deficiente de Vitamina B12 o calcio) parecen estar predispuestas a desarrollar niveles subnormales de Vitamina B12. En estos pacientes, las mediciones de rutina de Vitamina B12 en suero en intervalos de dos a tres años pueden ser útiles.

Variación en el estado clínico de pacientes con diabetes tipo 2 controlada previamente:

Un paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada con Janumet® XR que desarrolla anormalidades de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente una enfermedad vaga y no bien definida) debe ser evaluado de inmediato para detectar evidencia de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos séricos y cetonas, glucosa en sangre y, si se indicara, niveles de pH, lactato, piruvato y metformina en sangre. Si ocurre acidosis de algún tipo, se debe detener inmediatamente la administración de Janumet® XR e iniciar otras medidas correctivas apropiadas.

Pérdida de control de la glucosa en la sangre: Cuando un paciente estabilizado en cualquier régimen diabético está expuesto a estrés, como en el caso de fiebre, trauma, infección o cirugía, se puede producir la pérdida temporal del control glucémico. En dichas ocasiones, puede ser necesario suspender la administración de Janumet® XR y administrar temporalmente insulina. Se puede restablecer la administración de Janumet® XR una vez resuelto el episodio agudo.

Nuevas reacciones adversas:

En ensayos clínicos controlados con placebo, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 la combinación de sitagliptina y metformina fue generalmente bien tolerada. La incidencia general de los efectos colaterales informados en pacientes que estaban

recibiendo la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la informada con pacientes que estaban recibiendo la combinación de placebo y metformina.

Terapia combinada con Sitagliptina y Metformina:

Terapia Inicial:

En un estudio factorial de 24 semanas controlado con placebo de una terapia inicial con sitagliptina 50mg dos veces al día en combinación con metformina 500 o 1000 mg dos veces al día, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en  $\geq 1\%$  de pacientes recibiendo terapia combinada (y mayor en pacientes recibiendo placebo) son mostradas en la Tabla 1.

| <b>Tabla 1</b><br><b>Terapia inicial con combinación de Sitagliptina y Metformina</b><br><b>Reacciones adversas relacionadas al medicamento reportadas en <math>\geq 1\%</math> de pacientes recibiendo terapia combinada (y mayor en pacientes recibiendo placebo)<sup>†</sup></b> |                         |                          |                                               |                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Número de pacientes (%) |                          |                                               |                                                                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Placebo                 | Sitagliptina 100 mg q.d. | Metformina 500 o 1000 mg b.i.d. <sup>††</sup> | Sitagliptina 50 mg b.i.d. * Metformina 500 o 1000 mg b.i.d. <sup>††</sup> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                     | N = 176                 | N = 179                  | N = 364                                       | N = 372                                                                   |
| Diarrea                                                                                                                                                                                                                                                                             | 2 (1.1)                 | 0 (0.0)                  | 12 (3.3)                                      | 13 (3.5)                                                                  |
| Nausea                                                                                                                                                                                                                                                                              | 1 (0.6)                 | 0 (0.0)                  | 9 (2.5)                                       | 6 (1.6)                                                                   |
| Dispepsia                                                                                                                                                                                                                                                                           | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                  | 4 (1.1)                                       | 5 (1.3)                                                                   |
| Flatulencia                                                                                                                                                                                                                                                                         | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                  | 2 (0.5)                                       | 5 (1.3)                                                                   |
| Vómito                                                                                                                                                                                                                                                                              | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                  | 1 (0.3)                                       | 4 (1.1)                                                                   |
| Cefalea                                                                                                                                                                                                                                                                             | 0 (0.0)                 | 1 (0.6)                  | 4 (1.1)                                       | 5 (1.3)                                                                   |
| Hipoglicemia                                                                                                                                                                                                                                                                        | 0 (0.0)                 | 1 (0.6)                  | 2 (0.5)                                       | 4 (1.1)                                                                   |

\* población en intención de tratar

Adición de la terapia combinada a la Metformina:

En un estudio controlado con placebo de 24 semanas, 464 pacientes que recibían metformina fueron tratados con 100 mg de sitagliptina al día, y 237 pacientes recibieron placebo con metformina. El único evento adverso relacionado con el fármaco que se informó que había ocurrido con una incidencia de  $\geq 1\%$  y mayor que placebo en pacientes que recibían sitagliptina y metformina fue náusea (100 mg de sitagliptina y metformina, 1.1%; placebo y metformina, 0.4%)

Hipoglicemia y Experiencias adversas gastrointestinales:

En estudios controlados con placebo en terapia combinada con sitagliptina y metformina, la incidencia de la hipoglicemia (sin tener en cuenta la evaluación de causalidad realizada por el investigador) reportada en pacientes tratados con la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la reportada por pacientes

tratados con metformina y placebo. Las incidencias de eventos adversos gastrointestinales pre- especificados en pacientes tratados con la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a aquellas reportadas para pacientes tratados con metformina sola.

| Tabla 2<br>Hipoglicemia y Experiencias adversas gastrointestinales pre-especificadas (Sin tener en cuenta la evaluación del investigador de la causalidad) en pacientes que reciben terapia combinada <sup>†</sup> |                                                           |                          |                                               |                                                                           |                                                                  |                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                    | Número de Pacientes (%)                                   |                          |                                               |                                                                           |                                                                  |                                                             |
|                                                                                                                                                                                                                    | Estudio de Sitagliptina y Metformina como terapia inicial |                          |                                               |                                                                           | Estudio de Sitagliptina como adición a la terapia con Metformina |                                                             |
|                                                                                                                                                                                                                    | Placebo                                                   | Sitagliptina 100 mg q.d. | Metformina 500 o 1000 mg b.i.d. <sup>††</sup> | Sitagliptina 50 mg b.i.d. + Metformina 500 o 1000 mg b.i.d. <sup>††</sup> | Placebo y Metformina $\geq 1500$ mg diario                       | Sitagliptina 100 mg q.d. y Metformina $\geq 1500$ mg diario |
|                                                                                                                                                                                                                    | N = 176                                                   | N = 179                  | N = 364                                       | N = 372                                                                   | N = 237                                                          | N = 464                                                     |
| Hipoglicemia                                                                                                                                                                                                       | 1 (0.6)                                                   | 1 (0.6)                  | 3 (0.8)                                       | 6 (1.6)                                                                   | 5 (2.1)                                                          | 6 (1.3)                                                     |
| Diarrea                                                                                                                                                                                                            | 7 (4.0)                                                   | 5 (2.8)                  | 28 (7.7)                                      | 28 (7.5)                                                                  | 6 (2.5)                                                          | 11 (2.4)                                                    |
| Náusea                                                                                                                                                                                                             | 2 (1.1)                                                   | 2 (1.1)                  | 20 (5.5)                                      | 18 (4.8)                                                                  | 2 (0.8)                                                          | 6 (1.3)                                                     |
| Vómito                                                                                                                                                                                                             | 1 (0.6)                                                   | 0 (0.0)                  | 2 (0.5)                                       | 8 (2.1)                                                                   | 2 (0.8)                                                          | 5 (1.1)                                                     |
| Dolor abdominal <sup>†</sup>                                                                                                                                                                                       | 4 (2.3)                                                   | 6 (3.4)                  | 14 (3.8)                                      | 11 (3.0)                                                                  | 9 (3.8)                                                          | 10 (2.2)                                                    |

<sup>†</sup>En el estudio de terapia inicial, el malestar abdominal fue incluido como dolor abdominal

<sup>††</sup>Datos colectados para pacientes a quienes se les administraron las dosis inferiores y superiores de metformina

En todos los estudios, las experiencias adversas de hipoglicemia fueron basadas en todos los reportes de hipoglicemia sintomática; una medida concurrente de glucosa no fue requerida.

**Sitagliptina en combinación con Metformina y una Sulfonilúrea:**

En un estudio controlado con placebo por 24 semanas de sitagliptina 100mg una vez al día adicionada a un tratamiento en curso de glimepirida  $\geq 4$ mg diariamente y metformina  $\geq 1500$ mg diarios, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en  $\geq 1\%$  de pacientes tratados con sitagliptina (N=116) y más comunmente que en pacientes tratados con placebo (N=113) fueron hipoglicemia (sitagliptina, 13.8%; placebo, 0.9%) y constipación (1.7%, 0.0%)

**Sitagliptina en combinación con Metformina y un agonista PPAR $\gamma$ :**

En un estudio controlado con placebo de sitagliptina 100mg diarios adicionado a un tratamiento de combinación que está puesto en marcha con metformina y rosiglitazona, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas a través del primer intervalo en la semana 18 en  $\geq 1\%$  de los pacientes tratados con sitagliptina (N=170) y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo (N=92) fueron: dolor de cabeza (sitagliptina, 2.4%, placebo, 0.0%), diarrea (1.8%, 1.1%), náusea (1.2%, 1.1%) hipoglicemia (1.2%, 0.0%) y vómito (1.2%, 0.0%). A lo largo de la semana 54, las reacciones adversas reportadas en  $\geq 1\%$  de pacientes tratados con sitagliptina y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo fueron: dolor de cabeza (2.4%, 0.0%), hipoglicemia (2.4%, 0.0%), infección del tracto respiratorio



superior (1.8%, 0.0%), náusea (1.2%, 1.1%), tos (1.2, 0.0%) infección fúngica en la piel (1.2%, 0.0%), edema periférico (1.2%, 0.0%), y vómito (1.2%, 0.0%).

#### Sitagliptina en Combinación con Metformina e Insulina:

En un estudio controlado con placebo de 24 semanas de sitagliptina 100 mg adicionada al tratamiento con metformina  $\geq 1500$  mg diarios e Insulina a una dosis estable, la única reacción adversa relacionada con el medicamento reportada en  $\geq 1\%$  de los pacientes tratados con sitagliptina (N=229) y mas comúnmente que en los pacientes tratados con placebo (N=233) fue hipoglicemia (sitagliptina, 10.9%; placebo, 5.2%). En otro estudio de 24 semanas de pacientes que recibieron sitagliptina como una terapia adicional mientras eran sometidos a intensificación de la insulina (con o sin metformina), la única reacción adversa relacionada con el medicamento reportada en  $\geq 1\%$  en pacientes tratados con placebo y metformina fue vómito (sitagliptina y metformina, 1.1%; placebo y metformina 0.4%).

#### Pancreatitis:

En un análisis de un pool de 19 estudios clínicos doble ciego que incluyó datos de 10,246 pacientes aleatorizados para recibir sitagliptina 100 mg/día (N=5429) o el correspondiente control (activo o placebo) (N=4817), la incidencia de eventos de pancreatitis aguda no adjudicados fue 0.1 por cada 100 pacientes-años en cada grupo (4 pacientes con un evento en 4708 pacientes-años para sitagliptina) y 4 pacientes con un evento en 3942 pacientes-años para control). Ver también Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS

No se observaron cambios clínicamente significativos en signos vitales ni en ECG (incluyendo en el intervalo QTc ) con la combinación de sitagliptina y metformina.

#### Reacciones Adversas reportadas con Sitagliptina:

No hubo reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas que hayan ocurrido con una incidencia de  $\geq 1\%$  en pacientes que hayan recibido sitagliptina.

#### Reacciones Adversas reportadas con Metformina:

Las reacciones adversas reportadas (independientemente de la causalidad) en más del 5% de los pacientes tratados con metformina y más comúnmente en pacientes tratados con placebo son diarrea, náuseas/vómito, flatulencia, astenia, indigestión, incomodidad abdominal, y dolor de cabeza.

#### Estudio de seguridad Cardiovascular TECOS

El estudio TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) incluyó 7.332 pacientes tratados con sitagliptina 100 mg al día (o 50 mg al día si la línea base estimada de tasa de filtración glomerular –eGFR– fue  $\geq 30$  y  $< 50$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>) y 7.339 pacientes tratados con placebo en la población objetivo del tratamiento. Ambos

tratamientos fueron añadidos a los estándares regionales para el cuidado habitual de grupos para los factores de riesgo HbA1c y cardiovascular. La población del estudio incluyó un total de 2.004 pacientes  $\geq 75$  años de edad (970 tratados con sitagliptina y 1.034 tratados con placebo). La incidencia promedio de eventos adversos serios en los pacientes que recibieron sitagliptina fue similar al de los pacientes que recibieron placebo. La evaluación de las complicaciones pre-especificadas relacionadas con la diabetes reveló una incidencia similar entre los grupos que incluyen infecciones (18,4% de los pacientes tratados con sitagliptina y el 17,7% de los pacientes tratados con placebo) e insuficiencia renal (1,4% de los pacientes tratados con sitagliptina y el 1,5% de los pacientes tratados con placebo). El perfil de eventos adversos en pacientes  $\geq 75$  años de edad fue generalmente similar a la población promedio.

En la población objetivo del tratamiento, entre los pacientes que utilizaban insulina y/o una sulfonilurea en la línea base, la incidencia de hipoglicemia severa fue del 2,7% en los pacientes tratados con sitagliptina y 2,5% en los pacientes tratados con placebo; entre los pacientes que no estaban usando insulina y/o una sulfonilurea en la línea base, la incidencia de hipoglicemia severa fue de 1,0% en los pacientes tratados con sitagliptina y 0,7% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de adjudicación de eventos de pancreatitis confirmados fue del 0,3% en los pacientes tratados con sitagliptina y 0,2% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de adjudicación de eventos de tumores malignos confirmados fue del 3,7% en los pacientes tratados con sitagliptina y 4,0% en los pacientes tratados con placebo.

#### Experiencias Post-mercadeo:

Experiencias adversas adicionales han sido identificadas durante el uso post-mercadeo de Janumet® XR o sitagliptina, uno de los componentes de Janumet® XR. Esas reacciones han sido reportadas cuando Janumet® XR o sitagliptina han sido usadas solos o en combinación con otros agentes antihiperlipemiantes. Debido a que esas reacciones son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño desconocido, generalmente no es posible estimar con precisión su frecuencia o establecer una relación causal de exposición al medicamento.

Reacciones de hipersensibilidad incluyen anafilaxia, angioedema, rash, urticaria, vasculitis cutánea y condiciones exfoliativas de piel incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, pancreatitis aguda, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal necrotizante y hemorrágica, empeoramiento de la función renal, incluyendo falla renal aguda (algunas veces requiere diálisis), infección del tracto respiratorio alto, nasofaringitis, constipación, vómito, dolor de cabeza, artralgia, mialgia, dolor en extremidad, dolor de espalda, prurito y penfigoide.

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA  
Carrera 10 N.º 64/28  
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)

Acta No. 19 de 2016 SEMPB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión 03-2016
- Información para prescribir versión 03-2016

#### **Nuevas Contraindicaciones:**

**Janumet® XR (fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina) tabletas de liberación prolongada está contraindicado en pacientes con:**

1. Diabetes tipo 1.
2. Enfermedad renal o disfunción renal, por ejemplo, niveles de creatinina sérica  $\geq 1.5$  mg/dL [hombres],  $\geq 1.4$  mg/dL [mujeres], o depuración de creatinina anormal, que también pueden originarse como consecuencia de condiciones tales como colapso (shock) cardiovascular, infarto de miocardio agudo y septicemia.
3. Hipersensibilidad conocida al fosfato de sitagliptina, clorhidrato de metformina o a cualquier otro componente de Janumet® XR. Acidosis metabólica aguda o crónica, incluso la cetoacidosis diabética, con o sin coma.
4. Insuficiencia cardíaca congestiva que requiere un agente farmacológico.

**Janumet® XR debe discontinuarse temporalmente en pacientes que están siendo sometidos a estudios radiológicos que implican la administración intravascular de materiales de contraste iodados, puesto que el uso de dichos productos puede ocasionar una alteración aguda de la función renal.**

#### **Nuevas Advertencias y Precauciones:**

**Janumet® XR no debe administrarse en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.**

**Pancreatitis:** Ha habido reportes de pancreatitis aguda en pacientes tomando sitagliptina, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal hemorrágica o necrotizante. Al empezar el tratamiento con este medicamento, se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal severo y persistente. Luego de la discontinuación del tratamiento con Sitagliptina se observó que la pancreatitis se resolvió. Si se sospecha Pancreatitis, Janumet® XR y otros medicamentos potencialmente sospechosos deben ser discontinuados.

**Monitoreo de la función renal:** Se sabe que la metformina y la sitagliptina se excretan sustancialmente por el riñón. El riesgo de acumulación de metformina y acidosis láctica aumenta con el grado de la insuficiencia renal. Por lo tanto, los pacientes con niveles de creatinina sérica por encima del límite superior normal para su edad no deben recibir Janumet® XR. En pacientes de edad avanzada, la dosis de Janumet® XR debe ajustarse cuidadosamente para establecer la dosis mínima para el efecto glucémico deseado, ya que el envejecimiento puede estar asociado con la disminución de la función renal. En los pacientes de edad avanzada, particularmente en aquellos  $\geq 80$  años, la función renal debe monitorearse de manera regular.

**Antes del inicio de la terapia con Janumet® XR,** y en adelante al menos cada año, se debe evaluar la función renal y verificar que sea normal. En pacientes en los que se anticipa el desarrollo de disfunción renal se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, y se debe discontinuar la administración de Janumet® XR si hay evidencia de insuficiencia renal.

**Hipoglucemia en combinación con Sulfonilúrea o con Insulina:** Como típicamente ocurre con otros agentes antihyperglucemiantes, se ha observado hipoglicemia cuando la sitagliptina y metformina son utilizadas en combinación con insulina o una sulfonilúrea. Sin embargo, para reducir el riesgo de hipoglicemia inducido por la sulfonilúrea o insulina, una dosis más baja de sulfonilúrea o insulina puede ser considerada.

**Hipoglicemia en combinación con una sulfonilúrea o con Insulina:** En ensayos clínicos de sitagliptina como monoterapia y sitagliptina como parte de la terapia combinada con agentes no conocidos que causen hipoglicemia (p. ej. metformina o un agonista PPAR $\gamma$  (tiazolidinediona), las tasas de hipoglicemia reportadas con sitagliptina fueron similares a las tasas en pacientes que estaban tomando placebo. Como típicamente ocurre con otros agentes antihyperglucemiantes, se ha observado hipoglicemia cuando la sitagliptina fue utilizada en combinación con insulina o una sulfonilúrea. Sin embargo, para reducir el riesgo de hipoglicemia inducida por la sulfonilúrea o insulina, una dosis más baja de sulfonilúrea o insulina puede ser considerada.

**Reacciones de Hipersensibilidad:** Existen reportes post mercadeo de reacciones de hipersensibilidad serias en pacientes tratados con sitagliptina, uno de los componentes de Janumet® XR. Estas reacciones incluyen anafilaxis, angioedema y condiciones de piel exfoliativas incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson. Debido a que las reacciones son reportadas voluntariamente en una población de un tamaño incierto, es generalmente imposible estimar certeramente su frecuencia o establecer una relación de causalidad con la exposición al



medicamento. El inicio de estas reacciones ocurrieron dentro de los 3 primeros meses después del inicio del tratamiento con sitagliptina, y algunos reportes ocurrieron después de la primera dosis. Si una reacción de hipersensibilidad es sospechosa, descontinúe Janumet® XR, evalúe otras causas potenciales para el evento, y establezca un tratamiento alternativo para la diabetes.

#### Clorhidrato de Metformina:

**Acidosis láctica:** La acidosis láctica es una complicación metabólica rara pero seria, la cual puede ocurrir debido a la acumulación de metformina durante el tratamiento con Janumet® XR (fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina); cuando ocurre, es fatal en aproximadamente el 50% de los casos. La acidosis láctica también puede ocurrir en asociación con varias condiciones fisiopatológicas, tales como diabetes mellitus, y siempre que haya hipoperfusión e hipoxemia tisulares significativas. La acidosis láctica se caracteriza por niveles elevados de lactato en sangre ( $>5$  mmol/L), disminución del pH sanguíneo, trastornos electrolíticos con un aumento del intervalo aniónico, y un aumento de la proporción de lactato/piruvato. Cuando la metformina está involucrada como causa de la acidosis láctica, se encuentran generalmente niveles de metformina en plasma  $>5$  µg/mL.

La incidencia reportada de acidosis láctica en pacientes que reciben clorhidrato de metformina es muy baja (aproximadamente 0.03 casos/1000 pacientes-año, con aproximadamente 0.015 casos fatales/1000 pacientes-año). En la exposición a metformina de más de 20,000 paciente-año en ensayos clínicos, no hubo reportes de acidosis láctica. Los casos que se han reportado han ocurrido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa, que incluyó nefropatía intrínseca e hipoperfusión renal, a menudo en un contexto de múltiples problemas medico/quirúrgicos concomitantes y múltiples medicamentos concomitantes. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que requieren tratamiento farmacológico, en particular aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva inestable o aguda que se encuentran en riesgo de hipoperfusión e hipoxemia, presentan un 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 puede disminuir de manera significativa mediante el monitoreo regular de la función renal en pacientes que están tomando metformina y por medio del uso de una dosis efectiva mínima de metformina. En particular, el tratamiento de los adultos mayores debe estar acompañado de un atento monitoreo de la función renal. El tratamiento con metformina no se debe iniciar en pacientes  $\geq 80$  años, a menos que la medición de la depuración de creatinina demuestre que la función renal no está reducida, puesto que estos pacientes son más susceptibles a desarrollar acidosis láctica. Además, debe suspenderse la administración de metformina de inmediato en

presencia de cualquier condición asociada con hipoxemia, deshidratación, o sepsis. Debido a que la disfunción hepática puede limitar de modo significativo la capacidad de depuración del lactato, la metformina debe evitarse generalmente en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de hepatopatía. Se debe advertir a los pacientes sobre la ingesta excesiva de alcohol, ya sea aguda o crónica, mientras se toma metformina, puesto que el alcohol potencia los efectos del clorhidrato de metformina en el metabolismo del lactato.

Además, debe discontinuarse la metformina de manera temporal antes de cualquier estudio de radio contraste intravascular y para cualquier procedimiento quirúrgico.

El inicio de la acidosis láctica a menudo es sutil, y está acompañado por síntomas no específicos, tales como malestar general, mialgias, dificultad respiratoria, somnolencia creciente y malestar abdominal no específico. Puede haber hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes asociadas con acidosis más marcada. El paciente y su médico deben estar conscientes de la posible importancia de dichos síntomas, y el paciente debe recibir instrucciones de notificar al médico de inmediato si éstos ocurren.

Se debe retirar la metformina hasta que la situación se esclarezca. Los niveles de electrolitos séricos, cetonas, glucosa en la sangre, y si se indicara, pH de la sangre, lactato, e incluso los niveles de metformina en la sangre pueden ser útiles. Una vez que un paciente es estabilizado a cualquier nivel de dosis de metformina, es poco probable que los síntomas gastrointestinales, que son comunes durante el inicio de la terapia, estén relacionados con el fármaco. La ocurrencia posterior de síntomas gastrointestinales podría deberse a acidosis láctica o a otra enfermedad seria.

Los niveles de lactato en el plasma venoso en ayunas mayores del límite superior normal pero menores de 5 mmol/L en pacientes que están tomando metformina no indican necesariamente acidosis láctica inminente, y se puede explicar por otros mecanismos, tales como diabetes mal controlada u obesidad, actividad física vigorosa, o problemas técnicos en el manejo de las muestras.

Se debe sospechar acidosis láctica en cualquier paciente diabético con acidosis metabólica que no presenta evidencia de cetoacidosis (cetonuria y cetonemia).

La acidosis láctica es una emergencia médica que se debe tratar en un entorno hospitalario. En un paciente con acidosis láctica que está tomando metformina debe discontinuarse el fármaco de inmediato, y se debe tomar inmediatamente medidas generales de apoyo. Debido a que el clorhidrato de metformina es dializable (con una depuración de hasta 170 mL/min en buenas condiciones hemodinámicas), se recomienda la hemodiálisis inmediata para corregir la acidosis y retirar la metformina acumulada. Dicho manejo a menudo produce la rápida reversión de los síntomas y la recuperación

**Hipoglucemia:** La hipoglucemia no ocurre en pacientes que reciben metformina sola bajo circunstancias usuales de uso, pero podría ocurrir cuando la ingesta calórica es deficiente, cuando el ejercicio extenuante no es compensado por un suplemento calórico, o durante el uso concomitante con otros agentes reductores de la glucosa (tales como sulfonilureas e insulina) o etanol. Los pacientes de edad avanzada, debilitados o desnutridos y aquellos con insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o con intoxicación alcohólica son particularmente susceptibles a los efectos hipoglucémicos.

La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los pacientes de edad avanzada, y en las personas que están tomando fármacos bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos.

**Uso de medicamentos concomitantes que pueden afectar la función renal o la disposición de la metformina:** El (los) medicamento(s) concomitante(s) que puede(n) afectar la función renal, provocar un cambio hemodinámico significativo o interferir con la disposición de la metformina, tales como los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal deben ser utilizados con precaución.

**Estudios radiológicos que involucran el uso de materiales de contraste yodados intravasculares (por ejemplo, urografa intravenosa, colangiografía intravenosa, angiografía y tomografía computarizada con materiales de contraste intravascular):** Los estudios de contraste intravascular con materiales yodados pueden generar la alteración aguda de la función renal, y han estado asociados con acidosis láctica en pacientes que han estado recibiendo metformina. Por lo tanto, en pacientes en los que se planifica dicho estudio, debe discontinuarse temporalmente la administración de Janumet® XR en el momento del procedimiento o antes de éste, y suspenderla durante las 48 horas posteriores al procedimiento y reiniciarse sólo después de haber evaluado nuevamente la función renal y haber encontrado que ésta es normal.

**Estados hipóxicos:** El colapso (shock) cardiovascular originado por cualquier causa, la insuficiencia cardiaca congestiva aguda, el infarto de miocardio agudo y otras condiciones caracterizadas por hipoxemia han sido asociadas con acidosis láctica, y puede causar también azotemia prerrenal. Cuando dichos eventos ocurren en pacientes que están siguiendo terapia con Janumet® XR, el fármaco debe ser discontinuado de inmediato.

**Procedimientos quirúrgicos:** Se debe suspender temporalmente el uso de Janumet® XR en caso de cualquier procedimiento quirúrgico (excepto procedimientos menores no asociados con la ingesta limitada de alimentos y

fluidos) y no debe reiniciarse hasta que la ingesta oral del paciente se haya restablecido y la función renal se haya evaluado y ésta sea normal.

**Ingesta de alcohol:** Se sabe que el alcohol potencia el efecto de la metformina en el metabolismo del lactato. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes acerca de la ingesta excesiva de alcohol, aguda o crónica, mientras están recibiendo Janumet® XR.

**Disfunción hepática:** Puesto que la disfunción hepática ha sido asociada con algunos casos de acidosis láctica, Janumet® XR debe evitarse generalmente en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de hepatopatía.

**Niveles de vitamina B12:** En ensayos clínicos controlados de metformina de 29 semanas de duración, se observó una disminución a niveles subnormales de los niveles previamente normales de Vitamina B12 en suero, sin manifestaciones clínicas, en alrededor de 7% de los pacientes. Dicha disminución, debida posiblemente a la interferencia con la absorción de B12 del complejo factor intrínseco-B12, sin embargo, está asociada muy pocas veces con anemia, y parece ser rápidamente reversible al discontinuar la metformina o con un complemento de Vitamina B12. Se recomienda la medición anual de los parámetros hematológicos en pacientes que toman JANUMET®

XR, y se debe investigar y manejar de manera adecuada cualquier otra anomalía notoria.

Algunas personas (aquellas con ingesta o absorción deficiente de Vitamina B12 o calcio) parecen estar predispuestas a desarrollar niveles subnormales de Vitamina B12. En estos pacientes, las mediciones de rutina de Vitamina B12 en suero en intervalos de dos a tres años pueden ser útiles.

**Variación en el estado clínico de pacientes con diabetes tipo 2 controlada previamente:**

Un paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada con Janumet® XR que desarrolla anomalías de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente una enfermedad vaga y no bien definida) debe ser evaluado de inmediato para detectar evidencia de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos séricos y cetonas, glucosa en sangre y, si se indicara, niveles de pH, lactato, piruvato y metformina en sangre. Si ocurre acidosis de algún tipo, se debe detener inmediatamente la administración de Janumet® XR e iniciar otras medidas correctivas apropiadas.

**Pérdida de control de la glucosa en la sangre:** Cuando un paciente estabilizado en cualquier régimen diabético está expuesto a estrés, como en el caso de fiebre, trauma, infección o cirugía, se puede producir la pérdida temporal del control glucémico. En dichas ocasiones, puede ser necesario suspender la administración de Janumet® XR y administrar temporalmente insulina. Se puede restablecer la administración de Janumet® XR una vez resuelto el episodio agudo.



### Nuevas reacciones adversas:

En ensayos clínicos controlados con placebo, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 la combinación de sitagliptina y metformina fue generalmente bien tolerada. La incidencia general de los efectos colaterales informados en pacientes que estaban recibiendo la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la informada con pacientes que estaban recibiendo la combinación de placebo y metformina.

### Terapia combinada con Sitagliptina y Metformina:

**Terapia Inicial:**

En un estudio factorial de 24 semanas controlado con placebo de una terapia inicial con sitagliptina 50mg dos veces al día en combinación con metformina 500 o 1000 mg dos veces al día, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en  $\geq 1\%$  de pacientes recibiendo terapia combinada (y mayor en pacientes recibiendo placebo) son mostradas en la Tabla1.

|              | Número de pacientes (%) |                          |                                               |                                                                           |
|--------------|-------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
|              | Placebo                 | Sitagliptina 100 mg q.d. | Metformina 500 o 1000 mg b.i.d. <sup>††</sup> | Sitagliptina 50 mg b.i.d. + Metformina 500 o 1000 mg b.i.d. <sup>††</sup> |
|              | <b>N = 176</b>          | <b>N = 179</b>           | <b>N = 364</b>                                | <b>N = 372</b>                                                            |
| Diarrea      | 2 (1.1)                 | 0 (0.0)                  | 12 (3.3)                                      | 13 (3.5)                                                                  |
| Nausea       | 1 (0.6)                 | 0 (0.0)                  | 9 (2.5)                                       | 6 (1.6)                                                                   |
| Dispepsia    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                  | 4 (1.1)                                       | 5 (1.3)                                                                   |
| Flatulencia  | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                  | 2 (0.5)                                       | 5 (1.3)                                                                   |
| Vómito       | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                  | 1 (0.3)                                       | 4 (1.1)                                                                   |
| Cefalea      | 0 (0.0)                 | 1 (0.6)                  | 4 (1.1)                                       | 5 (1.3)                                                                   |
| Hipoglicemia | 0 (0.0)                 | 1 (0.6)                  | 2 (0.5)                                       | 4 (1.1)                                                                   |

\* población en intención de tratar

### Adición de la terapia combinada a la Metformina:

En un estudio controlado con placebo de 24 semanas, 464 pacientes que recibían metformina fueron tratados con 100 mg de sitagliptina al día, y 237 pacientes recibieron placebo con metformina. El único evento adverso relacionado con el fármaco que se informó que había ocurrido con una incidencia de  $\geq 1\%$  y mayor que placebo en pacientes que recibían sitagliptina y metformina fue náusea (100 mg de sitagliptina y metformina, 1.1%; placebo y metformina, 0.4%)

### Hipoglicemia y Experiencias adversas gastrointestinales:

En estudios controlados con placebo en terapia combinada con sitagliptina y metformina, la incidencia de la hipoglicemia (sin tener en cuenta la evaluación de causalidad realizada por el investigador) reportada en pacientes tratados con la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la reportada por pacientes tratados con metformina y placebo. Las incidencias de eventos adversos gastrointestinales pre-especificados en pacientes tratados con la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a aquellas reportadas para pacientes tratados con metformina sola.

| Tabla 2<br>Hipoglicemia y Experiencias adversas gastrointestinales pre-especificadas (Sin tener en cuenta la evaluación del investigador de la causalidad) en pacientes que reciben terapia combinada <sup>†</sup> |                                                           |                          |                                               |                                                                           |                                                                  |                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                    | Número de Pacientes (%)                                   |                          |                                               |                                                                           |                                                                  |                                                             |
|                                                                                                                                                                                                                    | Estudio de Sitagliptina y Metformina como terapia inicial |                          |                                               |                                                                           | Estudio de Sitagliptina como adición a la terapia con Metformina |                                                             |
|                                                                                                                                                                                                                    | Placebo                                                   | Sitagliptina 100 mg q.d. | Metformina 500 o 1000 mg b.i.d. <sup>††</sup> | Sitagliptina 50 mg b.i.d. + Metformina 500 o 1000 mg b.i.d. <sup>††</sup> | Placebo y Metformina $\geq 1500$ mg diario                       | Sitagliptina 100 mg q.d. y Metformina $\geq 1500$ mg diario |
|                                                                                                                                                                                                                    | N = 176                                                   | N = 179                  | N = 364                                       | N = 372                                                                   | N = 237                                                          | N = 464                                                     |
| Hipoglicemia                                                                                                                                                                                                       | 1 (0.6)                                                   | 1 (0.6)                  | 3 (0.8)                                       | 6 (1.6)                                                                   | 5 (2.1)                                                          | 6 (1.3)                                                     |
| Diarrea                                                                                                                                                                                                            | 7 (4.0)                                                   | 5 (2.8)                  | 28 (7.7)                                      | 28 (7.5)                                                                  | 6 (2.5)                                                          | 11 (2.4)                                                    |
| Náusea                                                                                                                                                                                                             | 2 (1.1)                                                   | 2 (1.1)                  | 20 (5.5)                                      | 18 (4.8)                                                                  | 2 (0.8)                                                          | 6 (1.3)                                                     |
| Vómito                                                                                                                                                                                                             | 1 (0.6)                                                   | 0 (0.0)                  | 2 (0.5)                                       | 8 (2.1)                                                                   | 2 (0.8)                                                          | 5 (1.1)                                                     |
| Dolor abdominal <sup>†</sup>                                                                                                                                                                                       | 4 (2.3)                                                   | 6 (3.4)                  | 14 (3.8)                                      | 11 (3.0)                                                                  | 9 (3.8)                                                          | 10 (2.2)                                                    |

<sup>†</sup>En el estudio de terapia inicial, el malestar abdominal fue incluido como dolor abdominal

<sup>††</sup>Datos colectados para pacientes a quienes se les administraron las dosis inferiores y superiores de metformina

En todos los estudios, las experiencias adversas de hipoglicemia fueron basadas en todos los reportes de hipoglicemia sintomática; una medida concurrente de glucosa no fue requerida.

### Sitagliptina en combinación con Metformina y una Sulfonilúrea:

En un estudio controlado con placebo por 24 semanas de sitagliptina 100mg una vez al día adicionada a un tratamiento en curso de glimepirida  $\geq 4$ mg diariamente y metformina  $\geq 1500$ mg diarios, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en  $\geq 1\%$  de pacientes tratados con sitagliptina (N=116) y más comunmente que en pacientes tratados con placebo (N=113) fueron hipoglicemia (sitagliptina, 13.8%; placebo, 0.9%) y constipación (1.7%, 0.0%)

### Sitagliptina en combinación con Metformina y un agonista PPAR $\gamma$ :

En un estudio controlado con placebo de sitagliptina 100mg diarios adicionado a un tratamiento de combinación que está puesto en marcha con metformina y rosiglitazona, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas a través del primer intervalo en la semana 18 en  $\geq 1\%$  de los pacientes tratados con sitagliptina (N=170) y más comúnmente que en pacientes tratados

con placebo (N=92) fueron: dolor de cabeza (sitagliptina, 2.4%, placebo, 0.0%), diarrea(1.8%, 1.1%), náusea (1.2%, 1.1%) hipoglicemia (1.2%, 0.0%) y vómito (1.2%, 0.0%). A lo largo de la semana 54, las reacciones adversas reportadas en  $\geq 1\%$  de pacientes tratados con sitagliptina y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo fueron: dolor de cabeza (2.4%, 0.0%), hipoglicemia (2.4%, 0.0%), infección del tracto respiratorio superior (1.8%, 0.0%), náusea (1.2%, 1.1%), tos (1.2, 0.0%) infección fúngica en la piel (1.2%, 0.0%), edema periférico (1.2%, 0.0%), y vómito (1.2%, 0.0%).

#### **Sitagliptina en Combinación con Metformina e Insulina:**

En un estudio controlado con placebo de 24 semanas de sitagliptina 100 mg adicionada al tratamiento con metformina  $\geq 1500$  mg diarios e Insulina a una dosis estable, la única reacción adversa relacionada con el medicamento reportada en  $\geq 1\%$  de los pacientes tratados con sitagliptina (N=229) y mas comúnmente que en los pacientes tratados con placebo (N=233) fue hipoglicemia (sitagliptina, 10.9%; placebo, 5.2%). En otro estudio de 24 semanas de pacientes que recibieron sitagliptina como una terapia adicional mientras eran sometidos a intensificación de la insulina (con o sin metformina), la única reacción adversa relacionada con el medicamento reportada en  $\geq 1\%$  en pacientes tratados con placebo y metformina fue vómito (sitagliptina y metformina, 1.1%; placebo y metformina 0.4%).

#### **Pancreatitis:**

En un análisis de un pool de 19 estudios clínicos doble ciego que incluyó datos de 10,246 pacientes aleatorizados para recibir sitagliptina 100 mg/día (N=5429) o el correspondiente control (activo o placebo) (N=4817), la incidencia de eventos de pancreatitis aguda no adjudicados fue 0.1 por cada 100 pacientes-años en cada grupo (4 pacientes con un evento en 4708 pacientes-años para sitagliptina) y 4 pacientes con un evento en 3942 pacientes-años para control). Ver también Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS

No se observaron cambios clínicamente significativos en signos vitales ni en ECG (incluyendo en el intervalo QTc ) con la combinación de sitagliptina y metformina.

#### **Reacciones Adversas reportadas con Sitagliptina:**

No hubo reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas que hayan ocurrido con una incidencia de  $\geq 1\%$  en pacientes que hayan recibido sitagliptina.

#### **Reacciones Adversas reportadas con Metformina:**

Las reacciones adversas reportadas (independientemente de la causalidad) en más del 5% de los pacientes tratados con metformina y más comúnmente en

pacientes tratados con placebo son diarrea, náuseas/vómito, flatulencia, astenia, indigestión, incomodidad abdominal, y dolor de cabeza.

#### Estudio de seguridad Cardiovascular TECOS

El estudio TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) incluyó 7.332 pacientes tratados con sitagliptina 100 mg al día (o 50 mg al día si la línea base estimada de tasa de filtración glomerular –eGFR– fue  $\geq 30$  y  $< 50$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>) y 7.339 pacientes tratados con placebo en la población objetivo del tratamiento. Ambos tratamientos fueron añadidos a los estándares regionales para el cuidado habitual de grupos para los factores de riesgo HbA1c y cardiovascular. La población del estudio incluyó un total de 2.004 pacientes  $\geq 75$  años de edad (970 tratados con sitagliptina y 1.034 tratados con placebo). La incidencia promedio de eventos adversos serios en los pacientes que recibieron sitagliptina fue similar al de los pacientes que recibieron placebo. La evaluación de las complicaciones pre-especificadas relacionadas con la diabetes reveló una incidencia similar entre los grupos que incluyen infecciones (18,4% de los pacientes tratados con sitagliptina y el 17,7% de los pacientes tratados con placebo) e insuficiencia renal (1,4% de los pacientes tratados con sitagliptina y el 1,5% de los pacientes tratados con placebo). El perfil de eventos adversos en pacientes  $\geq 75$  años de edad fue generalmente similar a la población promedio.

En la población objetivo del tratamiento, entre los pacientes que utilizaban insulina y/o una sulfonilurea en la línea base, la incidencia de hipoglicemia severa fue del 2,7% en los pacientes tratados con sitagliptina y 2,5% en los pacientes tratados con placebo; entre los pacientes que no estaban usando insulina y/o una sulfonilurea en la línea base, la incidencia de hipoglicemia severa fue de 1,0% en los pacientes tratados con sitagliptina y 0,7% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de adjudicación de eventos de pancreatitis confirmados fue del 0,3% en los pacientes tratados con sitagliptina y 0,2% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de adjudicación de eventos de tumores malignos confirmados fue del 3,7% en los pacientes tratados con sitagliptina y 4,0% en los pacientes tratados con placebo.

#### Experiencias Post-mercadeo:

Experiencias adversas adicionales han sido identificadas durante el uso post-mercadeo de Janumet<sup>®</sup> XR o sitagliptina, uno de los componentes de Janumet<sup>®</sup> XR. Esas reacciones han sido reportadas cuando Janumet<sup>®</sup> XR o sitagliptina han sido usadas solos o en combinación con otros agentes antihiperlipemiantes. Debido a que esas reacciones son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño desconocido, generalmente no es posible estimar con precisión su frecuencia o establecer una relación causal de exposición al medicamento.



**Reacciones de hipersensibilidad incluyen anafilaxia, angioedema, rash, urticaria, vasculitis cutánea y condiciones exfoliativas de piel incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, pancreatitis aguda, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal necrotizante y hemorrágica, empeoramiento de la función renal, incluyendo falla renal aguda (algunas veces requiere diálisis), infección del tracto respiratorio alto, nasofaringitis, constipación, vómito, dolor de cabeza, artralgia, mialgia, dolor en extremidad, dolor de espalda, prurito y penfigoide.**

**3.4.7 RISTABEN® MET XR 50 mg/500 mg TABLETAS RECUBIERTAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA  
RISTABEN® MET XR 50 mg/1000 mg TABLETAS RECUBIERTAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA  
RISTABEN® MET XR 100 mg/1000 mg TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20068880 / 20068878 / 20068881  
Radicado : 2016066185 / 2016066190 / 2016066193  
Fecha : 18/05/2016  
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

**Composición:**

Cada tableta recubierta de liberación prolongada contiene 50mg de Sitagliptina + 500 mg de Clorhidrato de Metformina.

Cada tableta recubierta de liberación prolongada contiene 50mg de Sitagliptina + 1000mg de Clorhidrato de Metformina.

Cada tableta recubierta de liberación prolongada contiene 100mg de Sitagliptina + 1000mg de Clorhidrato de Metformina.

**Forma farmacéutica:** Tabletas recubiertas de liberación prolongada

**Indicaciones:** Está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que no están controlados adecuadamente y que siguen tratamiento con metformina o sitagliptina sola, o en pacientes que ya están siendo tratados con una combinación de sitagliptina y metformina.

Está indicado como parte de una terapia de triple combinación con una sulfonilúrea (ej. Terapia de triple combinación) como complemento de la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con cualquiera de las dos o de los tres agentes siguientes: metformina, sitagliptina o una sulfonilúrea.

Está indicado como parte de una terapia de triple combinación con agonistas PPAR y (p. Ej. Tiazolidinedionas) como complemento a la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con dos de los tres agentes: metformina, sitagliptina o un agonista PPAR $\gamma$ . Está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en combinación con insulina

**Contraindicaciones:** Algunas personas (aquellas con ingesta o absorción deficiente de vitamina B12 o calcio) parecen estar predispuestas a desarrollar niveles subnormales de vitamina B12. En estos pacientes, las mediciones de rutina de vitamina B12 en suero en intervalos de dos a tres años pueden ser útiles.

**Variación en el estado clínico de pacientes con diabetes tipo 2 controlada previamente:** un paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada con ristaben met xr que desarrolla anormalidades de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente una enfermedad vaga y no bien definida) debe ser evaluado de inmediato para detectar evidencia de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos séricos y cetonas, glucosa en sangre y, si se indicara, niveles de PH, lactato, piruvato y metformina en sangre. Si ocurre acidosis de algún tipo, se debe detener inmediatamente la administración de ristaben met xr e iniciar otras medidas correctivas apropiadas.

**Pérdida de control de la glucosa en la sangre:** cuando un paciente estabilizado en cualquier régimen diabético está expuesto a estrés, como en el caso de fiebre, trauma, infección o cirugía, se puede producir la pérdida temporal del control glicémico. En dichas ocasiones, puede ser necesario suspender la administración de ristaben met xr y administrar temporalmente insulina. Se puede restablecer la administración de ristaben met xr una vez resuelto el episodio agudo.

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 contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto versión 03-2016
- Información para prescribir versión 03-2016

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

**Contraindicaciones:**

Ristaben® met xr (fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina) tabletas de liberación prolongada está contraindicado en pacientes con:

1. Diabetes Tipo I
2. Enfermedad renal o disfunción renal, por ejemplo, niveles de creatinina sérica  $\geq 1.5$  mg/dL [hombres],  $\geq 1.4$  mg/dL [mujeres], o depuración de creatinina anormal, que también pueden originarse como consecuencia de condiciones tales como colapso (shock) cardiovascular, infarto de miocardio agudo y septicemia.
3. Hipersensibilidad conocida al fosfato de sitagliptina, clorhidrato de metformina o a cualquier otro componente de Ristaben® MET XR..
4. Acidosis metabólica aguda o crónica, incluso la cetoacidosis diabética, con o sin coma.
5. Insuficiencia cardíaca congestiva que requiere un agente farmacológico.

Ristaben® met xr debe discontinuarse temporalmente en pacientes que están siendo sometidos a estudios radiológicos que implican la administración intravascular de materiales de contraste iodados, puesto que el uso de dichos productos puede ocasionar una alteración aguda de la función renal.

#### Advertencias y Precauciones:

Ristaben® Met XR no debe administrarse en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

**Pancreatitis:** Ha habido reportes de pancreatitis aguda en pacientes tomando sitagliptina, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal hemorrágica o necrotizante. Al empezar el tratamiento con este medicamento, se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal severo y persistente. Luego de la discontinuación del tratamiento con Sitagliptina se observó que la pancreatitis se resolvió. Si se sospecha Pancreatitis, Ristaben® met xr y otros medicamentos potencialmente sospechosos deben ser discontinuados.

**Monitoreo de la función renal:** Se sabe que la metformina y la sitagliptina se excretan sustancialmente por el riñón. El riesgo de acumulación de metformina y acidosis láctica aumenta con el grado de la insuficiencia renal. Por lo tanto, los pacientes con niveles de creatinina sérica por encima del límite superior normal para su edad no deben recibir Ristaben® met xr. En pacientes de edad avanzada, la dosis de Ristaben® met xr debe ajustarse cuidadosamente para establecer la dosis mínima para el efecto glucémico deseado, ya que el envejecimiento puede estar asociado con la disminución de la función renal. En los pacientes de edad avanzada, particularmente en aquellos  $\geq 80$  años, la función renal debe monitorearse de manera regular.

Antes del inicio de la terapia con Ristaben® met xr, y en adelante al menos cada año, se debe evaluar la función renal y verificar que sea normal. En pacientes en los que se anticipa el desarrollo de disfunción renal se debe evaluar la función renal con mayor

frecuencia, y se debe descontinuar la administración de Ristaben® met xr si hay evidencia de insuficiencia renal.

Hipoglucemia en combinación con Sulfonilúrea o con Insulina: Como típicamente ocurre con otros agentes antihiper glucemiantes, se ha observado hipoglicemia cuando la sitagliptina y metformina son utilizadas en combinación con insulina o una sulfonilúrea. Sin embargo, para reducir el riesgo de hipoglicemia inducido por la sulfonilúrea o insulina, una dosis más baja de sulfonilúrea o insulina puede ser considerada.

Fosfato de sitagliptina

Hipoglicemia en combinación con una sulfonilúrea o con Insulina: En ensayos clínicos de sitagliptina como monoterapia y sitagliptina como parte de la terapia combinada con agentes no conocidos que causen hipoglicemia (p. ej. metformina o un agonista PPAR $\alpha$  (tiazolidinediona), las tasas de hipoglicemia reportadas con sitagliptina fueron similares a las tasas en pacientes que estaban tomando placebo. Como típicamente ocurre con otros agentes antihiperlipemiantes, se ha observado hipoglicemia cuando la sitagliptina fue utilizada en combinación con insulina o una sulfonilúrea. Sin embargo, para reducir el riesgo de hipoglicemia inducida por la sulfonilúrea o insulina, una dosis más baja de sulfonilúrea o insulina puede ser considerada.

**Reacciones de Hipersensibilidad:** Existen reportes post mercadeo de reacciones de hipersensibilidad serias en pacientes tratados con sitagliptina, uno de los componentes de Ristaben® met xr. Estas reacciones incluyen anafilaxis, angioedema y condiciones de piel exfoliativas incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson. Debido a que las reacciones son reportadas voluntariamente en una población de un tamaño incierto, es generalmente imposible estimar certeramente su frecuencia o establecer una relación de causalidad con la exposición al medicamento. El inicio de estas reacciones ocurrieron dentro de los 3 primeros meses después del inicio del tratamiento con sitagliptina, y algunos reportes ocurrieron después de la primera dosis. Si una reacción de hipersensibilidad es sospechosa, descontinúe Ristaben® met xr, evalúe otras causas potenciales para el evento, y establezca un tratamiento alternativo para la diabetes.

## Clorhidrato de Metformina

**Acidosis láctica:** La acidosis láctica es una complicación metabólica rara pero seria, la cual puede ocurrir debido a la acumulación de metformina durante el tratamiento con Ristaben® Met XR (fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina); cuando ocurre, es fatal en aproximadamente el 50% de los casos. La acidosis láctica también puede ocurrir en asociación con varias condiciones fisiopatológicas, tales como diabetes mellitus, y siempre que haya hipoperfusión e hipoxemia tisulares significativas. La acidosis láctica se caracteriza por niveles elevados de lactato en sangre ( $>5$  mmol/L), disminución del pH sanguíneo, trastornos electrolíticos con un aumento del intervalo aniónico, y un aumento de la proporción de lactato/piruvato. Cuando la metformina está involucrada como causa de la acidosis láctica, se encuentran generalmente niveles de metformina en plasma  $>5$   $\mu\text{g/mL}$ .



La incidencia reportada de acidosis láctica en pacientes que reciben clorhidrato de metformina es muy baja (aproximadamente 0.03 casos/1000 pacientes-año, con aproximadamente 0.015 casos fatales/1000 pacientes-año). En la exposición a metformina de más de 20,000 paciente-año en ensayos clínicos, no hubo reportes de acidosis láctica. Los casos que se han reportado han ocurrido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa, que incluyó nefropatía intrínseca e hipoperfusión renal, a menudo en un contexto de múltiples problemas medico/quirúrgicos concomitantes y múltiples medicamentos concomitantes. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que requieren tratamiento farmacológico, en particular aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva inestable o aguda que se encuentran en riesgo de hipoperfusión e hipoxemia, presentan un 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 puede disminuir de manera significativa mediante el monitoreo regular de la función renal en pacientes que están tomando metformina y por medio del uso de una dosis efectiva mínima de metformina. En particular, el tratamiento de los adultos mayores debe estar acompañado de un atento monitoreo de la función renal. El tratamiento con metformina no se debe iniciar en pacientes  $\geq 80$  años, a menos que la medición de la depuración de creatinina demuestre que la función renal no está reducida, puesto que estos pacientes son más susceptibles a desarrollar acidosis láctica. Además, debe suspenderse la administración de metformina de inmediato en presencia de cualquier condición asociada con hipoxemia, deshidratación, o sepsis. Debido a que la disfunción hepática puede limitar de modo significativo la capacidad de depuración del lactato, la metformina debe evitarse generalmente en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de hepatopatía. Se debe advertir a los pacientes sobre la ingesta excesiva de alcohol, ya sea aguda o crónica, mientras se toma metformina, puesto que el alcohol potencia los efectos del clorhidrato de metformina en el metabolismo del lactato. Además, debe discontinuarse la metformina de manera temporal antes de cualquier estudio de radio contraste intravascular y para cualquier procedimiento quirúrgico.

El inicio de la acidosis láctica a menudo es sutil, y está acompañado por síntomas no específicos, tales como malestar general, mialgias, dificultad respiratoria, somnolencia creciente y malestar abdominal no específico. Puede haber hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes asociadas con acidosis más marcada. El paciente y su médico deben estar conscientes de la posible importancia de dichos síntomas, y el paciente debe recibir instrucciones de notificar al médico de inmediato si éstos ocurren. Se debe retirar la metformina hasta que la situación se esclarezca. Los niveles de electrolitos séricos, cetonas, glucosa en la sangre, y si se indicara, pH de la sangre, lactato, e incluso los niveles de metformina en la sangre pueden ser útiles. Una vez que un paciente es estabilizado a cualquier nivel de dosis de metformina, es poco probable que los síntomas gastrointestinales, que son comunes durante el inicio de la terapia, estén relacionados con el fármaco. La ocurrencia posterior de síntomas gastrointestinales podría deberse a acidosis láctica o a otra enfermedad seria.

Los niveles de lactato en el plasma venoso en ayunas mayores del límite superior normal pero menores de 5 mmol/L en pacientes que están tomando metformina no indican necesariamente acidosis láctica inminente, y se puede explicar por otros mecanismos, tales como diabetes mal controlada u obesidad, actividad física vigorosa, o problemas técnicos en el manejo de las muestras.

Se debe sospechar acidosis láctica en cualquier paciente diabético con acidosis metabólica que no presenta evidencia de cetoacidosis (cetonuria y cetonemia).

La acidosis láctica es una emergencia médica que se debe tratar en un entorno hospitalario. En un paciente con acidosis láctica que está tomando metformina debe discontinuarse el fármaco de inmediato, y se debe tomar inmediatamente medidas generales de apoyo. Debido a que el clorhidrato de metformina es dializable (con una depuración de hasta 170 mL/min en buenas condiciones hemodinámicas), se recomienda la hemodiálisis inmediata para corregir la acidosis y retirar la metformina acumulada. Dicho manejo a menudo produce la rápida reversión de los síntomas y la recuperación.

**Hipoglucemia:** La hipoglucemia no ocurre en pacientes que reciben metformina sola bajo circunstancias usuales de uso, pero podría ocurrir cuando la ingesta calórica es deficiente, cuando el ejercicio extenuante no es compensado por un suplemento calórico, o durante el uso concomitante con otros agentes reductores de la glucosa (tales como sulfonilureas e insulina) o etanol. Los pacientes de edad avanzada, debilitados o desnutridos y aquellos con insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o con intoxicación alcohólica son particularmente susceptibles a los efectos hipoglucémicos. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los pacientes de edad avanzada, y en las personas que están tomando fármacos bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos.

**Uso de medicamentos concomitantes que pueden afectar la función renal o la disposición de la metformina:** El (los) medicamento(s) concomitante(s) que puede(n) afectar la función renal, provocar un cambio hemodinámico significativo o interferir con la disposición de la metformina, tales como los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal deben ser utilizados con precaución.

**Estudios radiológicos que involucran el uso de materiales de contraste yodados intravasculares** (por ejemplo, urograma intravenoso, colangiografía intravenosa, angiografía y tomografía computarizada con materiales de contraste intravascular): Los estudios de contraste intravascular con materiales yodados pueden generar la alteración aguda de la función renal, y han estado asociados con acidosis láctica en pacientes que han estado recibiendo metformina. Por lo tanto, en pacientes en los que se planifica dicho estudio, debe discontinuarse temporalmente la administración de Ristaben® Met Xr en el momento del procedimiento o antes de éste, y suspenderla

durante las 48 horas posteriores al procedimiento y reiniciarse sólo después de haber evaluado nuevamente la función renal y haber encontrado que ésta es normal.

**Estados hipóxicos:** El colapso (shock) cardiovascular originado por cualquier causa, la insuficiencia cardíaca congestiva aguda, el infarto de miocardio agudo y otras condiciones caracterizadas por hipoxemia han sido asociadas con acidosis láctica, y puede causar también azotemia prerrenal. Cuando dichos eventos ocurren en pacientes que están siguiendo terapia con Ristaben® met xr, el fármaco debe ser discontinuado de inmediato.

**Procedimientos quirúrgicos:** Se debe suspender temporalmente el uso de Ristaben® met xr en caso de cualquier procedimiento quirúrgico (excepto procedimientos menores no asociados con la ingesta limitada de alimentos y fluidos) y no debe reiniciarse hasta que la ingesta oral del paciente se haya restablecido y la función renal se haya evaluado y ésta sea normal.

**Ingesta de alcohol:** Se sabe que el alcohol potencia el efecto de la metformina en el metabolismo del lactato. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes acerca de la ingesta excesiva de alcohol, aguda o crónica, mientras están recibiendo Ristaben® met xr.

**Disfunción hepática:** Puesto que la disfunción hepática ha sido asociada con algunos casos de acidosis láctica, Ristaben® met xr debe evitarse generalmente en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de hepatopatía.

**Niveles de vitamina B<sub>12</sub>:** En ensayos clínicos controlados de metformina de 29 semanas de duración, se observó una disminución a niveles subnormales de los niveles previamente normales de Vitamina B<sub>12</sub> en suero, sin manifestaciones clínicas, en alrededor de 7% de los pacientes. Dicha disminución, debida posiblemente a la interferencia con la absorción de B<sub>12</sub> del complejo factor intrínseco-B<sub>12</sub>, sin embargo, está asociada muy pocas veces con anemia, y parece ser rápidamente reversible al discontinuar la metformina o con un complemento de Vitamina B<sub>12</sub>. Se recomienda la medición anual de los parámetros hematológicos en pacientes que toman Ristaben® met xr, y se debe investigar y manejar de manera adecuada cualquier otra anomalía notoria.

Algunas personas (aquellas con ingesta o absorción deficiente de Vitamina B<sub>12</sub> o calcio) parecen estar predispuestas a desarrollar niveles subnormales de Vitamina B<sub>12</sub>. En estos pacientes, las mediciones de rutina de Vitamina B<sub>12</sub> en suero en intervalos de dos a tres años pueden ser útiles.

**Variación en el estado clínico de pacientes con diabetes tipo 2 controlada previamente:** Un paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada con Ristaben® met xr que desarrolla anomalías de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente una enfermedad vaga y no bien definida) debe ser evaluado de inmediato para detectar

evidencia de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos séricos y cetonas, glucosa en sangre y, si se indicara, niveles de pH, lactato, piruvato y metformina en sangre. Si ocurre acidosis de algún tipo, se debe detener inmediatamente la administración de ristaben® met xr e iniciar otras medidas correctivas apropiadas.

**Pérdida de control de la glucosa en la sangre:** Cuando un paciente estabilizado en cualquier régimen diabético está expuesto a estrés, como en el caso de fiebre, trauma, infección o cirugía, se puede producir la pérdida temporal del control glucémico. En dichas ocasiones, puede ser necesario suspender la administración de Ristaben® Met Xr y administrar temporalmente insulina. Se puede restablecer la administración de Ristaben® met xr una vez resuelto el episodio agudo

Nuevas reacciones adversas:

**Reacciones Adversas:**

En ensayos clínicos controlados con placebo, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 la combinación de sitagliptina y metformina fue generalmente bien tolerada. La incidencia general de los efectos colaterales informados en pacientes que estaban recibiendo la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la informada con pacientes que estaban recibiendo la combinación de placebo y metformina.

**Terapia combinada con Sitagliptina y Metformina:**

**Terapia Inicial:**

En un estudio factorial de 24 semanas controlado con placebo de una terapia inicial con sitagliptina 50mg dos veces al día en combinación con metformina 500 o 1000 mg dos veces al día, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en  $\geq 1\%$  de pacientes recibiendo terapia combinada (y mayor en pacientes recibiendo placebo) son mostradas en la Tabla 1.

| <b>Tabla 1</b><br><b>Terapia inicial con combinación de Sitagliptina y Metformina</b><br><b>Reacciones adversas relacionadas al medicamento reportadas en <math>\geq 1\%</math> de pacientes recibiendo terapia combinada (y mayor en pacientes recibiendo placebo)<sup>†</sup></b> |                         |                          |                                               |                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Número de pacientes (%) |                          |                                               |                                                                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Placebo                 | Sitagliptina 100 mg q.d. | Metformina 500 o 1000 mg b.i.d. <sup>††</sup> | Sitagliptina 50 mg b.i.d. * Metformina 500 o 1000 mg b.i.d. <sup>††</sup> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                     | N = 176                 | N = 179                  | N = 364                                       | N = 372                                                                   |
| Diarrea                                                                                                                                                                                                                                                                             | 2 (1.1)                 | 0 (0.0)                  | 12 (3.3)                                      | 13 (3.5)                                                                  |
| Nausea                                                                                                                                                                                                                                                                              | 1 (0.6)                 | 0 (0.0)                  | 9 (2.5)                                       | 6 (1.6)                                                                   |
| Dispepsia                                                                                                                                                                                                                                                                           | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                  | 4 (1.1)                                       | 5 (1.3)                                                                   |
| Flatulencia                                                                                                                                                                                                                                                                         | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                  | 2 (0.5)                                       | 5 (1.3)                                                                   |
| Vómito                                                                                                                                                                                                                                                                              | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                  | 1 (0.3)                                       | 4 (1.1)                                                                   |
| Cefalea                                                                                                                                                                                                                                                                             | 0 (0.0)                 | 1 (0.6)                  | 4 (1.1)                                       | 5 (1.3)                                                                   |
| Hipoglucemia                                                                                                                                                                                                                                                                        | 0 (0.0)                 | 1 (0.6)                  | 2 (0.5)                                       | 4 (1.1)                                                                   |

\* población en intención de tratar

<sup>††</sup> Datos reunidos para pacientes dando la dosis más baja y más alta de metformina.



Adición de la terapia combinada a la Metformina:

En un estudio controlado con placebo de 24 semanas, 464 pacientes que recibían metformina fueron tratados con 100 mg de sitagliptina al día, y 237 pacientes recibieron placebo con metformina. El único evento adverso relacionado con el fármaco que se informó que había ocurrido con una incidencia de  $\geq 1\%$  y mayor que placebo en pacientes que recibían sitagliptina y metformina fue náusea (100 mg de sitagliptina y metformina, 1.1%; placebo y metformina, 0.4%)

Hipoglicemia y Experiencias adversas gastrointestinales:

En estudios controlados con placebo en terapia combinada con sitagliptina y metformina, la incidencia de la hipoglicemia (sin tener en cuenta la evaluación de causalidad realizada por el investigador) reportada en pacientes tratados con la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la reportada por pacientes tratados con metformina y placebo. Las incidencias de eventos adversos gastrointestinales pre-especificados en pacientes tratados con la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a aquellas reportadas para pacientes tratados con metformina sola.

| Tabla 2<br>Hipoglicemia y Experiencias adversas gastrointestinales pre-especificadas (Sin tener en cuenta la evaluación del investigador de la causalidad) en pacientes que reciben terapia combinada <sup>†</sup> |                                                           |                          |                                               |                                                                           |                                                                  |                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                    | Número de Pacientes (%)                                   |                          |                                               |                                                                           |                                                                  |                                                             |
|                                                                                                                                                                                                                    | Estudio de Sitagliptina y Metformina como terapia inicial |                          |                                               |                                                                           | Estudio de Sitagliptina como adición a la terapia con Metformina |                                                             |
|                                                                                                                                                                                                                    | Placebo                                                   | Sitagliptina 100 mg q.d. | Metformina 500 o 1000 mg b.i.d. <sup>††</sup> | Sitagliptina 50 mg b.i.d. + Metformina 500 o 1000 mg b.i.d. <sup>††</sup> | Placebo y Metformina $\geq 1500$ mg diario                       | Sitagliptina 100 mg q.d. y Metformina $\geq 1500$ mg diario |
|                                                                                                                                                                                                                    | N = 176                                                   | N = 179                  | N = 364                                       | N = 372                                                                   | N = 237                                                          | N = 464                                                     |
| Hipoglicemia                                                                                                                                                                                                       | 1 (0.6)                                                   | 1 (0.6)                  | 3 (0.8)                                       | 6 (1.6)                                                                   | 5 (2.1)                                                          | 6 (1.3)                                                     |
| Diarrea                                                                                                                                                                                                            | 7 (4.0)                                                   | 5 (2.8)                  | 28 (7.7)                                      | 28 (7.5)                                                                  | 6 (2.5)                                                          | 11 (2.4)                                                    |
| Náusea                                                                                                                                                                                                             | 2 (1.1)                                                   | 2 (1.1)                  | 20 (5.5)                                      | 18 (4.8)                                                                  | 2 (0.8)                                                          | 6 (1.3)                                                     |
| Vómito                                                                                                                                                                                                             | 1 (0.6)                                                   | 0 (0.0)                  | 2 (0.5)                                       | 8 (2.1)                                                                   | 2 (0.8)                                                          | 5 (1.1)                                                     |
| Dolor abdominal <sup>†</sup>                                                                                                                                                                                       | 4 (2.3)                                                   | 6 (3.4)                  | 14 (3.8)                                      | 11 (3.0)                                                                  | 9 (3.8)                                                          | 10 (2.2)                                                    |

<sup>†</sup>En el estudio de terapia inicial, el malestar abdominal fue incluido como dolor abdominal

<sup>††</sup>Datos colectados para pacientes a quienes se les administraron las dosis inferiores y superiores de metformina

En todos los estudios, las experiencias adversas de hipoglicemia fueron basadas en todos los reportes de hipoglicemia sintomática; una medida concurrente de glucosa no fue requerida.

Sitagliptina en combinación con Metformina y una Sulfonilúrea:

En un estudio controlado con placebo por 24 semanas de sitagliptina 100mg una vez al día adicionada a un tratamiento en curso de glimepirida  $\geq 4$ mg diariamente y metformina  $\geq 1500$ mg diarios, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en  $\geq 1\%$  de pacientes tratados con sitagliptina (N=116) y más comunmente que en

pacientes tratados con placebo (N=113) fueron hipoglicemia (sitagliptina, 13.8%; placebo, 0.9%) y constipación (1.7%, 0.0%)

#### Sitagliptina en combinación con Metformina y un agonista PPAR $\gamma$ :

En un estudio controlado con placebo de sitagliptina 100mg diarios adicionado a un tratamiento de combinación que está puesto en marcha con metformina y rosiglitazona, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas a través del primer intervalo en la semana 18 en  $\geq 1\%$  de los pacientes tratados con sitagliptina (N=170) y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo (N=92) fueron: dolor de cabeza (sitagliptina, 2.4%, placebo, 0.0%), diarrea (1.8%, 1.1%), náusea (1.2%, 1.1%) hipoglicemia (1.2%, 0.0%) y vómito (1.2%, 0.0%). A lo largo de la semana 54, las reacciones adversas reportadas en  $\geq 1\%$  de pacientes tratados con sitagliptina y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo fueron: dolor de cabeza (2.4%, 0.0%), hipoglicemia (2.4%, 0.0%), infección del tracto respiratorio superior (1.8%, 0.0%), náusea (1.2%, 1.1%), tos (1.2, 0.0%) infección fúngica en la piel (1.2%, 0.0%), edema periférico (1.2%, 0.0%), y vómito (1.2%, 0.0%).

#### Sitagliptina en Combinación con Metformina e Insulina:

En un estudio controlado con placebo de 24 semanas de sitagliptina 100 mg adicionada al tratamiento con metformina  $\geq 1500$  mg diarios e Insulina a una dosis estable, la única reacción adversa relacionada con el medicamento reportada en  $\geq 1\%$  de los pacientes tratados con sitagliptina (N=229) y mas comúnmente que en los pacientes tratados con placebo (N=233) fue hipoglicemia (sitagliptina, 10.9%; placebo, 5.2%). En otro estudio de 24 semanas de pacientes que recibieron sitagliptina como una terapia adicional mientras eran sometidos a intensificación de la insulina (con o sin metformina), la única reacción adversa relacionada con el medicamento reportada en  $\geq 1\%$  en pacientes tratados con placebo y metformina fue vómito (sitagliptina y metformina, 1.1%; placebo y metformina 0.4%).

#### Pancreatitis:

En un análisis de un pool de 19 estudios clínicos doble ciego que incluyó datos de 10,246 pacientes aleatorizados para recibir sitagliptina 100 mg/día (N=5429) o el correspondiente control (activo o placebo) (N=4817), la incidencia de eventos de pancreatitis aguda no adjudicados fue 0.1 por cada 100 pacientes-años en cada grupo (4 pacientes con un evento en 4708 pacientes-años para sitagliptina) y 4 pacientes con un evento en 3942 pacientes-años para control). Ver también Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS.

No se observaron cambios clínicamente significativos en signos vitales ni en ECG (incluyendo en el intervalo QTc ) con la combinación de sitagliptina y metformina.

#### Reacciones Adversas reportadas con Sitagliptina:

No hubo reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas que hayan ocurrido con una incidencia de  $\geq 1\%$  en pacientes que hayan recibido sitaqliptina.

### Reacciones Adversas reportadas con Metformina:

Las reacciones adversas reportadas (independientemente de la causalidad) en más del 5% de los pacientes tratados con metformina y más comúnmente en pacientes tratados con placebo son diarrea, náuseas/vómito, flatulencia, astenia, indigestión, incomodidad abdominal, y dolor de cabeza.

# Estudio de seguridad Cardiovascular TECOS

El estudio TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) incluyó 7.332 pacientes tratados con sitagliptina 100 mg al día (o 50 mg al día si la línea base estimada de tasa de filtración glomerular –eGFR– fue  $\geq 30$  y  $< 50$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>) y 7.339 pacientes tratados con placebo en la población objetivo del tratamiento. Ambos tratamientos fueron añadidos a los estándares regionales para el cuidado habitual de grupos para los factores de riesgo HbA1c y cardiovascular. La población del estudio incluyó un total de 2.004 pacientes  $\geq 75$  años de edad (970 tratados con sitagliptina y 1.034 tratados con placebo). La incidencia promedio de eventos adversos serios en los pacientes que recibieron sitagliptina fue similar al de los pacientes que recibieron placebo. La evaluación de las complicaciones pre-especificadas relacionadas con la diabetes reveló una incidencia similar entre los grupos que incluyen infecciones (18,4% de los pacientes tratados con sitagliptina y el 17,7% de los pacientes tratados con placebo) e insuficiencia renal (1,4% de los pacientes tratados con sitagliptina y el 1,5% de los pacientes tratados con placebo). El perfil de eventos adversos en pacientes  $\geq 75$  años de edad fue generalmente similar a la población promedio.

En la población objetivo del tratamiento, entre los pacientes que utilizaban insulina y/o una sulfonilurea en la línea base, la incidencia de hipoglicemia severa fue del 2,7% en los pacientes tratados con sitagliptina y 2,5% en los pacientes tratados con placebo; entre los pacientes que no estaban usando insulina y/o una sulfonilurea en la línea base, la incidencia de hipoglicemia severa fue de 1,0% en los pacientes tratados con sitagliptina y 0,7% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de adjudicación de eventos de pancreatitis confirmados fue del 0,3% en los pacientes tratados con sitagliptina y 0,2% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de adjudicación de eventos de tumores malignos confirmados fue del 3,7% en los pacientes tratados con sitagliptina y 4,0% en los pacientes tratados con placebo.

### Experiencias Post-mercadeo:

Experiencias adversas adicionales han sido identificadas durante el uso post-mercadeo de ristaben® met xr o sitagliptina, uno de los componentes de ristaben® MET XR. Esas reacciones han sido reportadas cuando Ristaben® met xr o sitagliptina han sido usadas solas o en combinación con otros agentes antihiperlipemiantes. Debido a que esas reacciones son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño

desconocido, generalmente no es posible estimar con precisión su frecuencia o establecer una relación causal de exposición al medicamento.

Reacciones de hipersensibilidad incluyen anafilaxia, angioedema, rash, urticaria, vasculitis cutánea y condiciones exfoliativas de piel incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, pancreatitis aguda, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal necrotizante y hemorrágica, empeoramiento de la función renal, incluyendo falla renal aguda (algunas veces requiere diálisis), infección del tracto respiratorio alto, nasofaringitis, constipación, vómito, dolor de cabeza, artralgia, mialgia, dolor en extremidad, dolor de espalda, prurito y penfigoide

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto versión 03-2016
- Información para prescribir versión 03-2016

#### Nuevas Contraindicaciones:

**Ristaben® met xr (fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina) tabletas de liberación prolongada está contraindicado en pacientes con:**

1. Diabetes Tipo I
2. Enfermedad renal o disfunción renal, por ejemplo, niveles de creatinina sérica  $\geq 1.5$  mg/dL [hombres],  $\geq 1.4$  mg/dL [mujeres], o depuración de creatinina anormal, que también pueden originarse como consecuencia de condiciones tales como colapso (shock) cardiovascular, infarto de miocardio agudo y septicemia.
3. Hipersensibilidad conocida al fosfato de sitagliptina, clorhidrato de metformina o a cualquier otro componente de Ristaben® MET XR..
4. Acidosis metabólica aguda o crónica, incluso la cetoacidosis diabética, con o sin coma.
5. Insuficiencia cardíaca congestiva que requiere un agente farmacológico.

**Ristaben® met xr debe discontinuarse temporalmente en pacientes que están siendo sometidos a estudios radiológicos que implican la administración intravascular de materiales de contraste iodados, puesto que el uso de dichos productos puede ocasionar una alteración aguda de la función renal.**

#### Nuevas Advertencias y Precauciones:



**Ristaben® Met XR no debe administrarse en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.**

**Pancreatitis:** Ha habido reportes de pancreatitis aguda en pacientes tomando sitagliptina, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal hemorrágica o necrotizante. Al empezar el tratamiento con este medicamento, se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal severo y persistente. Luego de la discontinuación del tratamiento con Sitagliptina se observó que la pancreatitis se resolvió. Si se sospecha Pancreatitis, Ristaben® met xr y otros medicamentos potencialmente sospechosos deben ser discontinuados.

**Monitoreo de la función renal:** Se sabe que la metformina y la sitagliptina se excretan sustancialmente por el riñón. El riesgo de acumulación de metformina y acidosis láctica aumenta con el grado de la insuficiencia renal. Por lo tanto, los pacientes con niveles de creatinina sérica por encima del límite superior normal para su edad no deben recibir Ristaben® met xr. En pacientes de edad avanzada, la dosis de Ristaben® met xr debe ajustarse cuidadosamente para establecer la dosis mínima para el efecto glucémico deseado, ya que el envejecimiento puede estar asociado con la disminución de la función renal. En los pacientes de edad avanzada, particularmente en aquellos ≥80 años, la función renal debe monitorearse de manera regular.

**Antes del inicio de la terapia con Ristaben® met xr, y en adelante al menos cada año, se debe evaluar la función renal y verificar que sea normal. En pacientes en los que se anticipa el desarrollo de disfunción renal se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, y se debe discontinuar la administración de Ristaben® met xr si hay evidencia de insuficiencia renal.**

**Hipoglucemia en combinación con Sulfonilúrea o con Insulina:** Como típicamente ocurre con otros agentes antihiper glucemiantes, se ha observado hipoglicemia cuando la sitagliptina y metformina son utilizadas en combinación con insulina o una sulfonilúrea. Sin embargo, para reducir el riesgo de hipoglicemia inducido por la sulfonilúrea o insulina, una dosis más baja de sulfonilúrea o insulina puede ser considerada.

## Fosfato de sitagliptina

**Hipoglicemia en combinación con una sulfonilúrea o con Insulina:** En ensayos clínicos de sitagliptina como monoterapia y sitagliptina como parte de la terapia combinada con agentes no conocidos que causen hipoglicemia (p. ej. metformina o un agonista PPAR $\alpha$  (tiazolidinediona), las tasas de hipoglicemia reportadas con sitagliptina fueron similares a las tasas en pacientes que estaban tomando placebo. Como típicamente ocurre con otros agentes antihiperlipémicos, se ha

observado hipoglicemia cuando la sitagliptina fue utilizada en combinación con insulina o una sulfonilúrea. Sin embargo, para reducir el riesgo de hipoglicemia inducida por la sulfonilúrea o insulina, una dosis más baja de sulfonilúrea o insulina puede ser considerada.

**Reacciones de Hipersensibilidad:** Existen reportes post mercadeo de reacciones de hipersensibilidad serias en pacientes tratados con sitagliptina, uno de los componentes de Ristaben® met xr. Estas reacciones incluyen anafilaxis, angioedema y condiciones de piel exfoliativas incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson. Debido a que las reacciones son reportadas voluntariamente en una población de un tamaño incierto, es generalmente imposible estimar certeramente su frecuencia o establecer una relación de causalidad con la exposición al medicamento. El inicio de estas reacciones ocurrieron dentro de los 3 primeros meses después del inicio del tratamiento con sitagliptina, y algunos reportes ocurrieron después de la primera dosis. Si una reacción de hipersensibilidad es sospechosa, descontinúe Ristaben® met xr, evalúe otras causas potenciales para el evento, y establezca un tratamiento alternativo para la diabetes.

## Clorhidrato de Metformina

**Acidosis láctica:** La acidosis láctica es una complicación metabólica rara pero seria, la cual puede ocurrir debido a la acumulación de metformina durante el tratamiento con Ristaben® Met XR (fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina); cuando ocurre, es fatal en aproximadamente el 50% de los casos. La acidosis láctica también puede ocurrir en asociación con varias condiciones fisiopatológicas, tales como diabetes mellitus, y siempre que haya hipoperfusión e hipoxemia tisulares significativas. La acidosis láctica se caracteriza por niveles elevados de lactato en sangre ( $>5$  mmol/L), disminución del pH sanguíneo, trastornos electrolíticos con un aumento del intervalo aniónico, y un aumento de la proporción de lactato/piruvato. Cuando la metformina está involucrada como causa de la acidosis láctica, se encuentran generalmente niveles de metformina en plasma  $>5$   $\mu\text{g/mL}$ .

La incidencia reportada de acidosis láctica en pacientes que reciben clorhidrato de metformina es muy baja (aproximadamente 0.03 casos/1000 pacientes-año, con aproximadamente 0.015 casos fatales/1000 pacientes-año). En la exposición a metformina de más de 20,000 paciente-año en ensayos clínicos, no hubo reportes de acidosis láctica. Los casos que se han reportado han ocurrido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa, que incluyó nefropatía intrínseca e hipoperfusión renal, a menudo en un contexto de múltiples problemas medico/quirúrgicos concomitantes y múltiples medicamentos concomitantes. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que requieren tratamiento farmacológico, en particular aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva inestable o aguda que se encuentran en riesgo de

hipoperfusión e hipoxemia, presentan un 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 puede disminuir de manera significativa mediante el monitoreo regular de la función renal en pacientes que están tomando metformina y por medio del uso de una dosis efectiva mínima de metformina. En particular, el tratamiento de los adultos mayores debe estar acompañado de un atento monitoreo de la función renal. El tratamiento con metformina no se debe iniciar en pacientes  $\geq 80$  años, a menos que la medición de la depuración de creatinina demuestre que la función renal no está reducida, puesto que estos pacientes son más susceptibles a desarrollar acidosis láctica. Además, debe suspenderse la administración de metformina de inmediato en presencia de cualquier condición asociada con hipoxemia, deshidratación, o sepsis. Debido a que la disfunción hepática puede limitar de modo significativo la capacidad de depuración del lactato, la metformina debe evitarse generalmente en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de hepatopatía. Se debe advertir a los pacientes sobre la ingesta excesiva de alcohol, ya sea aguda o crónica, mientras se toma metformina, puesto que el alcohol potencia los efectos del clorhidrato de metformina en el metabolismo del lactato. Además, debe discontinuarse la metformina de manera temporal antes de cualquier estudio de radio contraste intravascular y para cualquier procedimiento quirúrgico.

El inicio de la acidosis láctica a menudo es sutil, y está acompañado por síntomas no específicos, tales como malestar general, mialgias, dificultad respiratoria, somnolencia creciente y malestar abdominal no específico. Puede haber hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes asociadas con acidosis más marcada. El paciente y su médico deben estar conscientes de la posible importancia de dichos síntomas, y el paciente debe recibir instrucciones de notificar al médico de inmediato si éstos ocurren. Se debe retirar la metformina hasta que la situación se esclarezca. Los niveles de electrolitos séricos, cetonas, glucosa en la sangre, y si se indicara, pH de la sangre, lactato, e incluso los niveles de metformina en la sangre pueden ser útiles. Una vez que un paciente es estabilizado a cualquier nivel de dosis de metformina, es poco probable que los síntomas gastrointestinales, que son comunes durante el inicio de la terapia, estén relacionados con el fármaco. La ocurrencia posterior de síntomas gastrointestinales podría deberse a acidosis láctica o a otra enfermedad seria.

Los niveles de lactato en el plasma venoso en ayunas mayores del límite superior normal pero menores de 5 mmol/L en pacientes que están tomando metformina no indican necesariamente acidosis láctica inminente, y se puede explicar por otros mecanismos, tales como diabetes mal controlada u obesidad, actividad física vigorosa, o problemas técnicos en el manejo de las muestras.

**Se debe sospechar acidosis láctica en cualquier paciente diabético con acidosis metabólica que no presenta evidencia de cetoacidosis (cetonuria y cetonemia).**

**La acidosis láctica es una emergencia médica que se debe tratar en un entorno hospitalario. En un paciente con acidosis láctica que está tomando metformina debe discontinuarse el fármaco de inmediato, y se debe tomar inmediatamente medidas generales de apoyo. Debido a que el clorhidrato de metformina es dializable (con una depuración de hasta 170 mL/min en buenas condiciones hemodinámicas), se recomienda la hemodiálisis inmediata para corregir la acidosis y retirar la metformina acumulada. Dicho manejo a menudo produce la rápida reversión de los síntomas y la recuperación.**

**Hipoglucemia:** La hipoglucemia no ocurre en pacientes que reciben metformina sola bajo circunstancias usuales de uso, pero podría ocurrir cuando la ingesta calórica es deficiente, cuando el ejercicio extenuante no es compensado por un suplemento calórico, o durante el uso concomitante con otros agentes reductores de la glucosa (tales como sulfonilureas e insulina) o etanol. Los pacientes de edad avanzada, debilitados o desnutridos y aquellos con insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o con intoxicación alcohólica son particularmente susceptibles a los efectos hipoglucémicos. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los pacientes de edad avanzada, y en las personas que están tomando fármacos bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos.

**Uso de medicamentos concomitantes que pueden afectar la función renal o la disposición de la metformina:** El (los) medicamento(s) concomitante(s) que puede(n) afectar la función renal, provocar un cambio hemodinámico significativo o interferir con la disposición de la metformina, tales como los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal deben ser utilizados con precaución.

**Estudios radiológicos que involucran el uso de materiales de contraste yodados intravasculares (por ejemplo, urografa intravenosa, colangiografía intravenosa, angiografía y tomografía computarizada con materiales de contraste intravascular):** Los estudios de contraste intravascular con materiales yodados pueden generar la alteración aguda de la función renal, y han estado asociados con acidosis láctica en pacientes que han estado recibiendo metformina. Por lo tanto, en pacientes en los que se planifica dicho estudio, debe discontinuarse temporalmente la administración de Ristaben® Met Xr en el momento del procedimiento o antes de éste, y suspenderla durante las 48 horas posteriores al procedimiento y reiniciarse sólo después de haber evaluado nuevamente la función renal y haber encontrado que ésta es normal.

**Estados hipóxicos:** El colapso (shock) cardiovascular originado por cualquier causa, la insuficiencia cardiaca congestiva aguda, el infarto de miocardio agudo y otras condiciones caracterizadas por hipoxemia han sido asociadas con acidosis



láctica, y puede causar también azotemia prerrenal. Cuando dichos eventos ocurren en pacientes que están siguiendo terapia con Ristaben® met xr, el fármaco debe ser discontinuado de inmediato.

**Procedimientos quirúrgicos:** Se debe suspender temporalmente el uso de Ristaben® met xr en caso de cualquier procedimiento quirúrgico (excepto procedimientos menores no asociados con la ingesta limitada de alimentos y fluidos) y no debe reiniciarse hasta que la ingesta oral del paciente se haya restablecido y la función renal se haya evaluado y ésta sea normal.

**Ingesta de alcohol:** Se sabe que el alcohol potencia el efecto de la metformina en el metabolismo del lactato. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes acerca de la ingesta excesiva de alcohol, aguda o crónica, mientras están recibiendo Ristaben® met xr.

**Disfunción hepática:** Puesto que la disfunción hepática ha sido asociada con algunos casos de acidosis láctica, Ristaben® met xr debe evitarse generalmente en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de hepatopatía.

**Niveles de vitamina B<sub>12</sub>:** En ensayos clínicos controlados de metformina de 29 semanas de duración, se observó una disminución a niveles subnormales de los niveles previamente normales de Vitamina B<sub>12</sub> en suero, sin manifestaciones clínicas, en alrededor de 7% de los pacientes. Dicha disminución, debida posiblemente a la interferencia con la absorción de B<sub>12</sub> del complejo factor intrínseco-B<sub>12</sub>, sin embargo, está asociada muy pocas veces con anemia, y parece ser rápidamente reversible al discontinuar la metformina o con un complemento de Vitamina B<sub>12</sub>. Se recomienda la medición anual de los parámetros hematológicos en pacientes que toman Ristaben® met xr, y se debe investigar y manejar de manera adecuada cualquier otra anormalidad notoria.

Algunas personas (aquellas con ingesta o absorción deficiente de Vitamina B<sub>12</sub> o calcio) parecen estar predispuestas a desarrollar niveles subnormales de Vitamina B<sub>12</sub>. En estos pacientes, las mediciones de rutina de Vitamina B<sub>12</sub> en suero en intervalos de dos a tres años pueden ser útiles.

**Variación en el estado clínico de pacientes con diabetes tipo 2 controlada previamente:** Un paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada con Ristaben® met xr que desarrolla anormalidades de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente una enfermedad vaga y no bien definida) debe ser evaluado de inmediato para detectar evidencia de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos séricos y cetonas, glucosa en sangre y, si se indicara, niveles de pH, lactato, piruvato y metformina en sangre. Si ocurre acidosis de algún tipo, se debe detener inmediatamente la administración de ristaben® met xr e iniciar otras medidas correctivas apropiadas.

**Pérdida de control de la glucosa en la sangre:** Cuando un paciente estabilizado en cualquier régimen diabético está expuesto a estrés, como en el caso de fiebre, trauma, infección o cirugía, se puede producir la pérdida temporal del control glucémico. En dichas ocasiones, puede ser necesario suspender la administración de Ristaben® Met Xr y administrar temporalmente insulina. Se puede restablecer la administración de Ristaben® met xr una vez resuelto el episodio agudo

#### Nuevas reacciones adversas:

En ensayos clínicos controlados con placebo, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 la combinación de sitagliptina y metformina fue generalmente bien tolerada. La incidencia general de los efectos colaterales informados en pacientes que estaban recibiendo la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la informada con pacientes que estaban recibiendo la combinación de placebo y metformina.

#### Terapia combinada con Sitagliptina y Metformina:

##### Terapia Inicial:

En un estudio factorial de 24 semanas controlado con placebo de una terapia inicial con sitagliptina 50mg dos veces al día en combinación con metformina 500 o 1000 mg dos veces al día, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en  $\geq 1\%$  de pacientes recibiendo terapia combinada (y mayor en pacientes recibiendo placebo) son mostradas en la Tabla1.

| <b>Tabla 1</b><br><b>Terapia inicial con combinación de Sitagliptina y Metformina</b><br><b>Reacciones adversas relacionadas al medicamento reportadas en <math>\geq 1\%</math> de pacientes recibiendo terapia combinada (y mayor en pacientes recibiendo placebo)<sup>†</sup></b> |                         |                          |                                               |                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Número de pacientes (%) |                          |                                               |                                                                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Placebo                 | Sitagliptina 100 mg q.d. | Metformina 500 o 1000 mg b.i.d. <sup>††</sup> | Sitagliptina 50 mg b.i.d. * Metformina 500 o 1000 mg b.i.d. <sup>††</sup> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                     | N = 176                 | N = 179                  | N = 364                                       | N = 372                                                                   |
| Diarrea                                                                                                                                                                                                                                                                             | 2 (1.1)                 | 0 (0.0)                  | 12 (3.3)                                      | 13 (3.5)                                                                  |
| Nausea                                                                                                                                                                                                                                                                              | 1 (0.6)                 | 0 (0.0)                  | 9 (2.5)                                       | 6 (1.6)                                                                   |
| Dispepsia                                                                                                                                                                                                                                                                           | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                  | 4 (1.1)                                       | 5 (1.3)                                                                   |
| Flatulencia                                                                                                                                                                                                                                                                         | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                  | 2 (0.5)                                       | 5 (1.3)                                                                   |
| Vómito                                                                                                                                                                                                                                                                              | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                  | 1 (0.3)                                       | 4 (1.1)                                                                   |
| Cefalea                                                                                                                                                                                                                                                                             | 0 (0.0)                 | 1 (0.6)                  | 4 (1.1)                                       | 5 (1.3)                                                                   |
| Hipoglucemia                                                                                                                                                                                                                                                                        | 0 (0.0)                 | 1 (0.6)                  | 2 (0.5)                                       | 4 (1.1)                                                                   |

\* población en intención de tratar

<sup>††</sup> Datos reunidos para pacientes dando la dosis más baja y más alta de metformina.

Ad  
ici  
ón  
de  
la  
ter  
api  
a  
co  
mb  
ina  
da  
a  
la  
Me  
tfo

mina:

En un estudio controlado con placebo de 24 semanas, 464 pacientes que recibían metformina fueron tratados con 100 mg de sitagliptina al día, y 237 pacientes recibieron placebo con metformina. El único evento adverso relacionado con el fármaco que se informó que había ocurrido con una incidencia de  $\geq 1\%$  y mayor que placebo en pacientes que recibían sitagliptina y metformina fue náusea (100 mg de sitagliptina y metformina, 1.1%; placebo y metformina, 0.4%)

### Hipoglicemia y Experiencias adversas gastrointestinales:

En estudios controlados con placebo en terapia combinada con sitagliptina y metformina, la incidencia de la hipoglicemia (sin tener en cuenta la evaluación de causalidad realizada por el investigador) reportada en pacientes tratados con la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la reportada por pacientes tratados con metformina y placebo. Las incidencias de eventos adversos gastrointestinales pre-especificados en pacientes tratados con la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a aquellas reportadas para pacientes tratados con metformina sola.

| Tabla 2<br>Hipoglicemia y Experiencias adversas gastrointestinales pre-especificadas (Sin tener en cuenta la evaluación del investigador de la causalidad) en pacientes que reciben terapia combinada <sup>†</sup> |                                                           |                          |                                               |                                                                           |                                                                  |                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                    | Número de Pacientes (%)                                   |                          |                                               |                                                                           |                                                                  |                                                             |
|                                                                                                                                                                                                                    | Estudio de Sitagliptina y Metformina como terapia inicial |                          |                                               |                                                                           | Estudio de Sitagliptina como adición a la terapia con Metformina |                                                             |
|                                                                                                                                                                                                                    | Placebo                                                   | Sitagliptina 100 mg q.d. | Metformina 500 o 1000 mg b.i.d. <sup>††</sup> | Sitagliptina 50 mg b.i.d. + Metformina 500 o 1000 mg b.i.d. <sup>††</sup> | Placebo y Metformina $\geq 1500$ mg diario                       | Sitagliptina 100 mg q.d. y Metformina $\geq 1500$ mg diario |
|                                                                                                                                                                                                                    | N = 176                                                   | N = 179                  | N = 364                                       | N = 372                                                                   | N = 237                                                          | N = 464                                                     |
| Hipoglicemia                                                                                                                                                                                                       | 1 (0.6)                                                   | 1 (0.6)                  | 3 (0.8)                                       | 6 (1.6)                                                                   | 5 (2.1)                                                          | 6 (1.3)                                                     |
| Diarrea                                                                                                                                                                                                            | 7 (4.0)                                                   | 5 (2.8)                  | 28 (7.7)                                      | 28 (7.5)                                                                  | 6 (2.5)                                                          | 11 (2.4)                                                    |
| Náusea                                                                                                                                                                                                             | 2 (1.1)                                                   | 2 (1.1)                  | 20 (5.5)                                      | 18 (4.8)                                                                  | 2 (0.8)                                                          | 6 (1.3)                                                     |
| Vómito                                                                                                                                                                                                             | 1 (0.6)                                                   | 0 (0.0)                  | 2 (0.5)                                       | 8 (2.1)                                                                   | 2 (0.8)                                                          | 5 (1.1)                                                     |
| Dolor abdominal <sup>†</sup>                                                                                                                                                                                       | 4 (2.3)                                                   | 6 (3.4)                  | 14 (3.8)                                      | 11 (3.0)                                                                  | 9 (3.8)                                                          | 10 (2.2)                                                    |

<sup>†</sup>En el estudio de terapia inicial, el malestar abdominal fue incluido como dolor abdominal

<sup>††</sup>Datos colectados para pacientes a quienes se les administraron las dosis inferiores y superiores de metformina

En todos los estudios, las experiencias adversas de hipoglicemia fueron basadas en todos los reportes de hipoglicemia sintomática; una medida concurrente de glucosa no fue requerida.

### Sitagliptina en combinación con Metformina y una Sulfonilúrea:

En un estudio controlado con placebo por 24 semanas de sitagliptina 100mg una vez al día adicionada a un tratamiento en curso de glimepirida  $\geq 4$ mg diariamente y metformina  $\geq 1500$ mg diarios, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en  $\geq 1\%$  de pacientes tratados con sitagliptina (N=116) y

más comunmente que en pacientes tratados con placebo (N=113) fueron hipoglicemia (sitagliptina, 13.8%; placebo, 0.9%) y constipación (1.7%, 0.0%)

#### **Sitagliptina en combinación con Metformina y un agonista PPAR $\gamma$ :**

En un estudio controlado con placebo de sitagliptina 100mg diarios adicionado a un tratamiento de combinación que está puesto en marcha con metformina y rosiglitazona, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas a través del primer intervalo en la semana 18 en  $\geq 1\%$  de los pacientes tratados con sitagliptina (N=170) y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo (N=92) fueron: dolor de cabeza (sitagliptina, 2.4%, placebo, 0.0%), diarrea (1.8%, 1.1%), náusea (1.2%, 1.1%) hipoglicemia (1.2%, 0.0%) y vómito (1.2%, 0.0%). A lo largo de la semana 54, las reacciones adversas reportadas en  $\geq 1\%$  de pacientes tratados con sitagliptina y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo fueron: dolor de cabeza (2.4%, 0.0%), hipoglicemia (2.4%, 0.0%), infección del tracto respiratorio superior (1.8%, 0.0%), náusea (1.2%, 1.1%), tos (1.2, 0.0%) infección fúngica en la piel (1.2%, 0.0%), edema periférico (1.2%, 0.0%), y vómito (1.2%, 0.0%).

#### **Sitagliptina en Combinación con Metformina e Insulina:**

En un estudio controlado con placebo de 24 semanas de sitagliptina 100 mg adicionada al tratamiento con metformina  $\geq 1500$  mg diarios e Insulina a una dosis estable, la única reacción adversa relacionada con el medicamento reportada en  $\geq 1\%$  de los pacientes tratados con sitagliptina (N=229) y mas comúnmente que en los pacientes tratados con placebo (N=233) fue hipoglicemia (sitagliptina, 10.9%; placebo, 5.2%). En otro estudio de 24 semanas de pacientes que recibieron sitagliptina como una terapia adicional mientras eran sometidos a intensificación de la insulina (con o sin metformina), la única reacción adversa relacionada con el medicamento reportada en  $\geq 1\%$  en pacientes tratados con placebo y metformina fue vómito (sitagliptina y metformina, 1.1%; placebo y metformina 0.4%).

#### **Pancreatitis:**

En un análisis de un pool de 19 estudios clínicos doble ciego que incluyó datos de 10,246 pacientes aleatorizados para recibir sitagliptina 100 mg/día (N=5429) o el correspondiente control (activo o placebo) (N=4817), la incidencia de eventos de pancreatitis aguda no adjudicados fue 0.1 por cada 100 pacientes-años en cada grupo (4 pacientes con un evento en 4708 pacientes-años para sitagliptina) y 4 pacientes con un evento en 3942 pacientes-años para control). Ver también Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS.

No se observaron cambios clínicamente significativos en signos vitales ni en ECG (incluyendo en el intervalo QTc ) con la combinación de sitagliptina y metformina.



#### Reacciones Adversas reportadas con Sitagliptina:

No hubo reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas que hayan ocurrido con una incidencia de  $\geq 1\%$  en pacientes que hayan recibido sitagliptina.

#### Reacciones Adversas reportadas con Metformina:

Las reacciones adversas reportadas (independientemente de la causalidad) en más del 5% de los pacientes tratados con metformina y más comúnmente en pacientes tratados con placebo son diarrea, náuseas/vómito, flatulencia, astenia, indigestión, incomodidad abdominal, y dolor de cabeza.

#### Estudio de seguridad Cardiovascular TECOS

El estudio TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) incluyó 7.332 pacientes tratados con sitagliptina 100 mg al día (o 50 mg al día si la línea base estimada de tasa de filtración glomerular –eGFR– fue  $\geq 30$  y  $< 50$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>) y 7.339 pacientes tratados con placebo en la población objetivo del tratamiento. Ambos tratamientos fueron añadidos a los estándares regionales para el cuidado habitual de grupos para los factores de riesgo HbA1c y cardiovascular. La población del estudio incluyó un total de 2.004 pacientes  $\geq 75$  años de edad (970 tratados con sitagliptina y 1.034 tratados con placebo). La incidencia promedio de eventos adversos serios en los pacientes que recibieron sitagliptina fue similar al de los pacientes que recibieron placebo. La evaluación de las complicaciones pre-especificadas relacionadas con la diabetes reveló una incidencia similar entre los grupos que incluyen infecciones (18,4% de los pacientes tratados con sitagliptina y el 17,7% de los pacientes tratados con placebo) e insuficiencia renal (1,4% de los pacientes tratados con sitagliptina y el 1,5% de los pacientes tratados con placebo). El perfil de eventos adversos en pacientes  $\geq 75$  años de edad fue generalmente similar a la población promedio.

En la población objetivo del tratamiento, entre los pacientes que utilizaban insulina y/o una sulfonilurea en la línea base, la incidencia de hipoglicemia severa fue del 2,7% en los pacientes tratados con sitagliptina y 2,5% en los pacientes tratados con placebo; entre los pacientes que no estaban usando insulina y/o una sulfonilurea en la línea base, la incidencia de hipoglicemia severa fue de 1,0% en los pacientes tratados con sitagliptina y 0,7% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de adjudicación de eventos de pancreatitis confirmados fue del 0,3% en los pacientes tratados con sitagliptina y 0,2% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de adjudicación de eventos de tumores malignos confirmados fue del 3,7% en los pacientes tratados con sitagliptina y 4,0% en los pacientes tratados con placebo.

#### Experiencias Post-mercadeo:

Experiencias adversas adicionales han sido identificadas durante el uso post-mercadeo de ristaben® met xr o sitagliptina, uno de los componentes de ristaben® MET XR. Esas reacciones han sido reportadas cuando Ristaben® met xr o sitagliptina han sido usadas solos o en combinación con otros agentes antihiperglicemiantes. Debido a que esas reacciones son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño desconocido, generalmente no es posible estimar con precisión su frecuencia o establecer una relación causal de exposición al medicamento.

**Reacciones de hipersensibilidad incluyen anafilaxia, angioedema, rash, urticaria, vasculitis cutánea y condiciones exfoliativas de piel incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, pancreatitis aguda, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal necrotizante y hemorrágica, empeoramiento de la función renal, incluyendo falla renal aguda (algunas veces requiere diálisis), infección del tracto respiratorio alto, nasofaringitis, constipación, vómito, dolor de cabeza, artralgia, mialgia, dolor en extremidad, dolor de espalda, prurito y penfigoide**

### 3.4.8 RISTABEN® 50 mg TABLETAS RISTABEN® 100 mg TABLETAS

Expediente : 20029001 / 20029003  
Radicado : 2016066153 / 2016066154  
Fecha : 18/05/2016  
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50mg de Sitagliptina  
Cada tableta recubierta contiene 100mg de Sitagliptina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Monoterapia: indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glicemia en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Terapia combinada con metformina: Está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control de la glicemia en combinación con metformina como terapia inicial o cuando la dieta y el ejercicio más un único agente no proporcionan un control glicémico adecuado. Terapia combinada con sulfonilúrea: está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control de la glicemia en combinación con una sulfonilúrea cuando la dieta y el ejercicio más un único agente no proporcionan un control glicémico adecuado. Terapia combinada con un agonista de PPAR: indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control de la glicemia en combinación con un agonista de PPAR (por ejemplo, la tiazolidinediona) como terapia

inicial o cuando la dieta y el ejercicio no proporcionan un control glicémico adecuado. Terapia combinada con metformina y un agonista de PPAR: indicado en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control de la glicemia en combinación con metformina y un agonista PPAR (por ejemplo, la tiazolidinediona) cuando la terapia dual con esos agentes más dieta y ejercicio no proporciona un control glicémico adecuado. Terapia combinada con metformina y una sulfonilúrea: indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control de la glicemia en combinación con metformina y una sulfonilúrea cuando la terapia dual con esos agentes mas dieta y ejercicio no proporcionan un control glicémico adecuado. Terapia combinada con metformina y un agonista de PPAR: indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control de la glicemia en combinación con metformina y un agonista PPAR (por ejemplo, la tiazolidinediona) cuando la terapia dual con esos agentes mas dieta y ejercicio no proporcionan un control glicémico adecuado. Terapia combinada con insulina: indicado en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en combinación con insulina (con o sin metformina).

**Contraindicaciones:** Pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes, pacientes con diabetes tipo 1, cetoacidosis diabética, menores de 18 años, embarazo y lactancia. Se recomienda ajustar la dosificación en los pacientes con nefropatía terminal que requieren hemodiálisis. Se recomienda ajustar la dosificación en los pacientes con insuficiencia renal moderada o severa.

Pancreatitis: en experiencia post-mercado se han hecho reportes de pancreatitis aguda incluyendo hemorrágica fatal y no fatal o pancreatitis necrotizante en pacientes que están tomando sitagliptina. Debido a que estos reportes son hechos voluntariamente desde una población de un tamaño indeterminado, generalmente no es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal de exposición al medicamento. Al empezar el tratamiento con este medicamento, se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de pancreatitis aguda: dolor abdominal severo, persistente. Se ha observado resolución de la pancreatitis después de discontinuar la sitagliptina. Si se sospecha pancreatitis, ristaben® y otros medicamentos potencialmente sospechosos deben ser discontinuados.

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 precauciones y advertencias.
- Modificación de efectos colaterales.
- Inserto versión 03-2016
- Información para prescribir versión 03-2016.

## Nuevas precauciones y advertencias:

### Generales

No se debe usar Ristaben® en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

**Pancreatitis:** Ha habido reportes de pancreatitis aguda en pacientes tomando sitagliptina, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal hemorrágica o necrotizante. Al empezar el tratamiento con este medicamento, se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal severo y persistente. Luego de la discontinuación del tratamiento con Sitagliptina se observó que la pancreatitis se resolvió. Si se sospecha Pancreatitis, Ristaben® y otros medicamentos potencialmente sospechosos deben ser discontinuados.

**Uso en Pacientes con Insuficiencia renal:** Ristaben® es excretado por vía renal. Para alcanzar concentraciones plasmáticas de Ristaben® similares a aquellas en pacientes con función renal normal, se recomiendan bajas dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa, así como en pacientes con enfermedad renal terminal que necesitan hemodiálisis o diálisis peritoneal.

**Hipoglicemia en combinación con una sulfonilurea o con Insulina:** En los ensayos clínicos de Ristaben® como monoterapia y como parte del tratamiento combinado con agentes no conocidos que causen hipoglicemia (metformina o un agonista de PPARγ (tiazolidinediona)), las tasas de hipoglicemia reportadas con Ristaben® fueron similares a las observadas en los pacientes que recibieron placebo. Como es típico con otros agentes antihiperlipemiantes, cuando Ristaben® fue usado en combinación con una sulfonilurea, o con insulina, la incidencia de hipoglicemia inducida por sulfonilurea o insulina se incrementó. Por lo tanto, para reducir el riesgo de hipoglicemia inducida por una sulfonilurea o insulina, una baja dosis de sulfonilurea o insulina deberá ser considerada.

**Reacciones de Hipersensibilidad:** Se han presentado reportes postmercado de reacciones serias de hipersensibilidad en pacientes tratados con Ristaben®. Estas reacciones incluyen anafilaxis, angioedema y condiciones exfoliativas de la piel incluyendo síndrome de Stevens-Johnson. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal al medicamento. El inicio de estas reacciones ocurrió dentro de los 3 primeros meses luego de la iniciación del tratamiento con Ristaben®, algunos reportes ocurrieron luego de la primera dosis. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, descontinúe



Ristaben®, evalúe otras causas potenciales del evento y establezca un tratamiento alternativo para la Diabetes.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

- Modificación de precauciones y advertencias.
- Inserto versión 03-2016
- Información para prescribir versión 03-2016.

#### Nuevas precauciones y advertencias:

##### Generales

No se debe usar Ristaben® en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

**Pancreatitis:** Ha habido reportes de pancreatitis aguda en pacientes tomando sitagliptina, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal hemorrágica o necrotizante. Al empezar el tratamiento con este medicamento, se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal severo y persistente. Luego de la discontinuación del tratamiento con Sitagliptina se observó que la pancreatitis se resolvió. Si se sospecha Pancreatitis, Ristaben® y otros medicamentos potencialmente sospechosos deben ser discontinuados.

**Uso en Pacientes con Insuficiencia renal:** Ristaben® es excretado por vía renal. Para alcanzar concentraciones plasmáticas de Ristaben® similares a aquellas en pacientes con función renal normal, se recomiendan bajas dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa, así como en pacientes con enfermedad renal terminal que necesitan hemodiálisis o diálisis peritoneal.

**Hipoglicemia en combinación con una sulfonilurea o con Insulina:** En los ensayos clínicos de Ristaben® como monoterapia y como parte del tratamiento combinado con agentes no conocidos que causen hipoglicemia (metformina o un agonista de PPARγ (tiazolidinediona)), las tasas de hipoglicemia reportadas con Ristaben® fueron similares a las observadas en los pacientes que recibieron placebo. Como es típico con otros agentes antihiperlipemiantes, cuando Ristaben® fue usado en combinación con una sulfonilurea, o con insulina, la incidencia de hipoglicemia inducida por sulfonilurea o insulina se incrementó. Por lo tanto, para reducir el

**riesgo de hipoglicemia inducida por una sulfonilurea o insulina, una baja dosis de sulfonilurea o insulina deberá ser considerada.**

**Reacciones de Hipersensibilidad:** Se han presentado reportes postmercadeo de reacciones serias de hipersensibilidad en pacientes tratados con Ristaben®. Estas reacciones incluyen anafilaxis, angioedema y condiciones exfoliativas de la piel incluyendo síndrome de Stevens-Johnson. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal al medicamento. El inicio de estas reacciones ocurrió dentro de los 3 primeros meses luego de la iniciación del tratamiento con Ristaben®, algunos reportes ocurrieron luego de la primera dosis. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, descontinúe Ristaben®, evalúe otras causas potenciales del evento y establezca un tratamiento alternativo para la Diabetes.

### 3.4.9 TASIGNA® 150 mg CAPSULAS

Expediente : 20025951  
 Radicado : 2014139597 / 2016062415  
 Fecha : 11/05/2016  
 Interesado : Novartis de colombia S.A

Composición:

Cada cápsula contiene nilotinib clorhidrato monohidratado 165,45 mg equivalente a nilotinib base anhidra 150 mg

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Tasigna® 150 mg Capsulas

Indicaciones: Tratamiento de leucemia mieloide crónica con cromosoma philadelfia positivo (LMC PH+) en fase crónica recién diagnosticada.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad comprobada al Nilotinib o cualquiera de los excipientes.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 02 de 2015, numeral 3.4.2, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación en precauciones o advertencias
- Prospecto internacional – inserto (IPL) de referencia: N.A. de Fecha 25 de Julio de 2014
- Declaración Sucinta (BSS) de referencia: N.A de fecha 25 de julio de 2014.
- Información para prescribir / Hoja de datos principal (CDS) de referencia: N.A. de fecha 25 de Julio de 2014.

Nuevas precauciones o advertencias:

Precauciones y advertencias:

- ♦ El tratamiento con Tasigna se asocia a trombocitopenia, neutrocitopenia y anemia, que generalmente son reversibles y suelen tratarse retirando temporalmente el medicamento o reduciendo la dosis. Se deben realizar hemogramas completos cada dos semanas durante los dos primeros meses y luego una vez por mes o según proceda clínicamente.
- ♦ Se procederá con cautela en los pacientes que presenten o puedan presentar prolongación del intervalo QTc (p.ej., pacientes con hipopotasemia, hipomagnesemia o síndrome de QT largo congénito; pacientes con cardiopatías no controladas o importantes, como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina inestable o bradicardia clínicamente significativa; pacientes que estén tomando medicamentos antiarrítmicos u otros medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT).
- ♦ Se recomienda realizar un ECG antes de iniciar el tratamiento con Tasigna y repetirlo siempre que proceda clínicamente.
- ♦ Antes de administrar Tasigna deben corregirse la hipopotasemia y la hipomagnesemia.
- ♦ En ensayos clínicos, se han notificado casos infrecuentes (entre el 0,1 % y el 1 %) de muerte súbita en pacientes que presentaban factores de riesgo cardíaco importantes (incluidas las anomalías de la repolarización ventricular) o que padecían otras enfermedades o recibían otros medicamentos concomitantes (no en el estudio realizado en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada). La tasa estimada de notificación espontánea de casos de muerte súbita es del 0,02 % por años-paciente.
- ♦ En un estudio realizado en pacientes con LMC Ph+ recién diagnosticada, así como en los informes publicados desde la comercialización del fármaco, se observaron acontecimientos cardiovasculares (arteriopatía periférica oclusiva, cardiopatía isquémica y acontecimientos cerebrovasculares isquémicos). En el caso de que se observen signos o síntomas agudos de acontecimientos cardiovasculares, es necesario que los pacientes busquen atención médica inmediata. Se debe evaluar el estado cardiovascular de los pacientes y se deben

supervisar y tratar activamente los factores de riesgo cardiovascular durante el tratamiento con TASIGNA, siguiendo las directrices convencionales.

- ♦ Cualquier aumento de peso rápido e inesperado deberá investigarse cuidadosamente. Si aparecen signos de retención hídrica grave durante el tratamiento con nilotinib, será preceptivo evaluar la etiología de ésta para tratar al paciente en consecuencia.
- ♦ Se recomienda la determinación de los lipidogramas antes de iniciar el tratamiento con Tasigna, con controles posteriores los meses 3 y 6 después del inicio de la terapia y, luego, al menos una vez al año durante el tratamiento a largo plazo. Si se necesita administrar un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (es decir, un hipolipemiente), consulte el apartado interacciones antes de iniciar dicho tratamiento, pues algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa son metabolizados a través del CYP3A4.
- ♦ Se recomienda evaluar las cifras de glucosa antes de iniciar el tratamiento con Tasigna y, luego, supervisarlas con controles durante el tratamiento. Si los resultados de las pruebas indican que es necesario instaurar un tratamiento, el médico deberá atenerse a los estándares locales de práctica clínica y a las directrices terapéuticas.
- ♦ Tasigna no debe tomarse junto con alimentos.
- ♦ Debe evitarse el consumo de jugo de pomelo y de otros alimentos que inhiben el CYP3A4.
- ♦ Se tendrá cautela en los pacientes con disfunción hepática.
- ♦ Se tendrá precaución en los pacientes con antecedentes de pancreatitis. Es necesario interrumpir el tratamiento en caso de elevaciones de las cifras de lipasa acompañadas de síntomas abdominales.
- ♦ La biodisponibilidad del nilotinib puede disminuir en pacientes con gastrectomía total.
- ♦ Debido a la posible aparición de un síndrome de lisis tumoral se aconseja la corrección de toda deshidratación clínicamente significativa y el tratamiento de las concentraciones elevadas de ácido úrico antes de instaurar la administración de Tasigna.
- ♦ No se recomienda su uso en pacientes con trastornos hereditarios inusuales de intolerancia a la galactosa, deficiencia grave de lactasa o absorción deficiente de glucosa-galactosa.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 02 de 2015, numeral 3.4.2., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de Indicaciones para el producto de la referencia, únicamente así:

#### - Modificación en precauciones o advertencias



- Prospecto internacional – inserto (IPL) de referencia: N.A. de Fecha 25 de Julio de 2014
- Declaración Sucinta (BSS) de referencia: N.A de fecha 25 de julio de 2014.
- Información para prescribir / Hoja de datos principal (CDS) de referencia: N.A. de fecha 25 de Julio de 2014.

### Nuevas precauciones o advertencias:

#### Precauciones y advertencias:

- ♦ El tratamiento con Tasigna se asocia a trombocitopenia, neutrocitopenia y anemia, que generalmente son reversibles y suelen tratarse retirando temporalmente el medicamento o reduciendo la dosis. Se deben realizar hemogramas completos cada dos semanas durante los dos primeros meses y luego una vez por mes o según proceda clínicamente.
- ♦ Se procederá con cautela en los pacientes que presenten o puedan presentar prolongación del intervalo QTc (p.ej., pacientes con hipopotasemia, hipomagnesemia o síndrome de QT largo congénito; pacientes con cardiopatías no controladas o importantes, como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina inestable o bradicardia clínicamente significativa; pacientes que estén tomando medicamentos antiarrítmicos u otros medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT).
- ♦ Se recomienda realizar un ECG antes de iniciar el tratamiento con Tasigna y repetirlo siempre que proceda clínicamente.
- ♦ Antes de administrar Tasigna deben corregirse la hipopotasemia y la hipomagnesemia.
- ♦ En ensayos clínicos, se han notificado casos infrecuentes (entre el 0,1 % y el 1 %) de muerte súbita en pacientes que presentaban factores de riesgo cardíaco importantes (incluidas las anomalías de la repolarización ventricular) o que padecían otras enfermedades o recibían otros medicamentos concomitantes (no en el estudio realizado en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada). La tasa estimada de notificación espontánea de casos de muerte súbita es del 0,02 % por años-paciente.
- ♦ En un estudio realizado en pacientes con LMC Ph+ recién diagnosticada, así como en los informes publicados desde la comercialización del fármaco, se observaron acontecimientos cardiovasculares (arteriopatía periférica oclusiva, cardiopatía isquémica y acontecimientos cerebrovasculares isquémicos). En el caso de que se observen signos o síntomas agudos de acontecimientos cardiovasculares, es necesario que los pacientes busquen atención médica inmediata. Se debe evaluar el estado cardiovascular de los

pacientes y se deben supervisar y tratar activamente los factores de riesgo cardiovascular durante el tratamiento con TASIGNA, siguiendo las directrices convencionales.

- ♦ Cualquier aumento de peso rápido e inesperado deberá investigarse cuidadosamente. Si aparecen signos de retención hídrica grave durante el tratamiento con nilotinib, será preceptivo evaluar la etiología de ésta para tratar al paciente en consecuencia.
- ♦ Se recomienda la determinación de los lipidogramas antes de iniciar el tratamiento con Tasigna, con controles posteriores los meses 3 y 6 después del inicio de la terapia y, luego, al menos una vez al año durante el tratamiento a largo plazo. Si se necesita administrar un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (es decir, un hipolipemiente), consulte el apartado interacciones antes de iniciar dicho tratamiento, pues algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa son metabolizados a través del CYP3A4.
- ♦ Se recomienda evaluar las cifras de glucosa antes de iniciar el tratamiento con Tasigna y, luego, supervisarlas con controles durante el tratamiento. Si los resultados de las pruebas indican que es necesario instaurar un tratamiento, el médico deberá atenerse a los estándares locales de práctica clínica y a las directrices terapéuticas.
- ♦ Tasigna no debe tomarse junto con alimentos.
- ♦ Debe evitarse el consumo de jugo de pomelo y de otros alimentos que inhiben el CYP3A4.
- ♦ Se tendrá cautela en los pacientes con disfunción hepática.
- ♦ Se tendrá precaución en los pacientes con antecedentes de pancreatitis. Es necesario interrumpir el tratamiento en caso de elevaciones de las cifras de lipasa acompañadas de síntomas abdominales.
- ♦ La biodisponibilidad del nilotinib puede disminuir en pacientes con gastrectomía total.
- ♦ Debido a la posible aparición de un síndrome de lisis tumoral se aconseja la corrección de toda deshidratación clínicamente significativa y el tratamiento de las concentraciones elevadas de ácido úrico antes de instaurar la administración de Tasigna.
- ♦ No se recomienda su uso en pacientes con trastornos hereditarios inusuales de intolerancia a la galactosa, deficiencia grave de lactasa o absorción deficiente de glucosa-galactosa.

### 3.4.10 DERMIVATE® CREMA DERMIVATE® UNGUENTO

Expediente : 20021767 / 20021844  
Radicado : 2016066540 / 2016066541

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA  
Carrera 10 N.º 64/28  
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)

Acta No. 19 de 2016 SEMPB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



Fecha : 19/05/2016  
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A

**Composición:**

Cada 100g contiene 0.05g de clobetasol propionato  
Cada 100g contiene 0.05g de clobetasol propionato

Forma farmacéutica:  
Crema tópica  
Ungüento tópico

Indicaciones: Dermovate es un corticosteroide tópico muy potente indicado para adultos, ancianos y niños mayores de 1 año para el alivio de las manifestaciones inflamatorias y pruriginosas de las dermatosis sensibles a los corticosteroides. Entre éstas, se incluyen las siguientes:

- Psoriasis (excluida la psoriasis en placa diseminada)
- Dermatitis recalcitrante
- Liquen plano
- Lupus eritematoso discoide
- Otras afecciones de la piel que no responden satisfactoriamente a corticosteroides menos activos.

Contraindicaciones: (Del registro) Las siguientes afecciones no se deben tratar con dermovate: infecciones cutáneas no tratadas -rosácea-acné vulgar; prurito sin inflamación -prurito perianal y genital; dermatitis perioral dermovate está contraindicado para dermatosis, incluyendo dermatitis, en niños menores de 1 año de edad.

Advertencias y precauciones: dermovate debe usarse con precaución en pacientes con historia de hipersensibilidad local a los corticosteroides o a cualquiera de los excipientes de la preparación. Las reacciones de hipersensibilidad local (ver reacciones adversas) pueden parecerse a los síntomas de la afección que está en tratamiento. En algunos individuos, se puede generar hipercortisolismo (síndrome de cushing) e inhibición reversible del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS), que lleve a insuficiencia de glucocorticoides, como resultado de la absorción sistémica incrementada de los corticosteroides tópicos. Si se observa alguna de dichas manifestaciones, retire gradualmente el fármaco reduciendo la frecuencia de su aplicación o sustituyéndolo con otro corticosteroide menos potente. La interrupción repentina del tratamiento puede provocar insuficiencia de.

Los factores de riesgo de efectos sistémicos incrementados son: -potencia y formulación del corticosteroide tópico -duración de la exposición -aplicación en un área de superficie

extensa -uso en áreas ocluidas de la piel, p. Ej., en áreas intertriginosas o bajo apósitos oclusivos (en los infantes el pañal podría actuar como apósito oclusivo) -aumento de la hidratación del estrato córneo; uso en áreas de la piel delgada, como la cara -uso en piel desnuda u otras afecciones en las que haya deterioro de la función de barrera de la piel -en comparación con los adultos, los niños e infantes podrían absorber cantidades proporcionalmente más grandes de corticosteroides tópicos y, por lo tanto, ser más susceptibles a efectos adversos sistémicos. Esto se debe a que los niños tienen inmadurez de la función de barrera de la piel y proporción de área de superficie sobre peso corporal mayor que los adultos.

Niños: en los infantes y niños menores de 12 años de edad, el tratamiento continuo con corticosteroides tópicos a largo plazo se debe evitar siempre que sea posible, ya que puede ocurrir supresión suprarrenal. La terapia con corticosteroides puede interferir con el crecimiento y el desarrollo en los niños los niños son más susceptibles de desarrollar cambios atróficos con el uso de corticosteroides tópicos. Si es necesario el uso de dermatovate en niños, se recomienda que el tratamiento se limite a solo a unos pocos días y revisar semanalmente. - riesgo de infección con la oclusión: las infecciones bacterianas se facilitan con las condiciones de calor y humedad en los pliegues de piel o debidas a apósitos oclusivos. Cuando se utilicen apósitos oclusivos, se debe limpiar la piel antes de aplicar un nuevo apósito. - uso en la psoriasis: los corticosteroides tópicos se deben usar con precaución en pacientes con psoriasis, ya que en algunos casos se ha informado de recaídas por reaparición, desarrollo de tolerancia, riesgo de psoriasis pustular generalizada y desarrollo de toxicidad local o sistémica debido a que la función de la piel como barrera está deteriorada. Si se utilizan en pacientes con psoriasis, es importante supervisar cuidadosamente al paciente.

Infección concomitante: se debe usar un tratamiento antimicrobiano apropiado siempre que se traten lesiones inflamatorias que se hayan infectado. Si la infección se disemina, es necesario interrumpir el tratamiento con el corticosteroide tópico y administrar el tratamiento antimicrobiano apropiado.

-úlceras crónicas de las piernas: los corticosteroides tópicos se usan a veces para tratar la dermatitis alrededor de úlceras crónicas de las piernas. Sin embargo, tal uso podría asociarse con un aumento en la aparición de reacciones de hipersensibilidad local y mayor riesgo de infección local.

- aplicación en la cara: la aplicación en la cara es desaconsejable, ya que esta área es más susceptible a cambios atróficos. Si se usa en la cara, el tratamiento se debería limitar solo a unos pocos días. - aplicación en los párpados: si se aplica en los párpados, es necesario tener la precaución de evitar que la preparación entre en los ojos, ya que la exposición repetida podría generar cataratas y glaucoma.

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 reacciones adversas.
- Inserto versión GDS11/IPi05 del 26 de enero de 2016.
- Información para prescribir versión GDS11/IPi05 del 26 de enero de 2016.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) se enumeran a continuación según la clase de sistemas de órganos del diccionario MedDRA y su frecuencia. Su frecuencia se define como muy común ( $\geq 1/10$ ), común ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ), poco común ( $\geq 1/1,000$  y  $< 1/100$ ), infrecuente ( $\geq 1/10,000$  y  $< 1/1,000$ ) y muy infrecuente ( $< 1/10,000$ ), lo que incluye informes aislados.

### Datos posteriores a la comercialización

## Infecciones e infestaciones

Muy infrecuentes      Infección oportunista

## Trastornos del sistema inmunitario

Muy infrecuente      Hipersensibilidad local

## Trastornos endocrinos

Muy infrecuente      Supresión del eje

hipotalámico - hipofisario - suprarrenal (HHS):

Rasgos cushingoides: (p. ej., cara de luna, obesidad central), retraso en el aumento de peso/crecimiento en niños, osteoporosis, glaucoma, hiperglucemia/glucosuria, catarata, hipertensión, aumento de peso/obesidad, niveles disminuidos de cortisol endógeno, alopecia, tricurresis.

## Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo

|       |                                                  |
|-------|--------------------------------------------------|
| Común | Prurito, ardor de piel/dolor cutáneo localizado. |
|-------|--------------------------------------------------|

Poco común Atrofia cutánea\*, estrías\*, telangiectasias\*.

Muy infrecuente Adelgazamiento de la piel\*, arrugamiento de la piel\*, sequedad de la piel\*, cambios en la pigmentación\*, hipertrichosis, exacerbación de síntomas subyacentes, dermatitis/dermatitis alérgica de contacto, psoriasis pustular, eritema, exantema, urticaria, acné.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

- **Modificación de reacciones adversas.**
- **Inserto versión GDS11/IPI05 del 26 de enero de 2016.**
- **Información para prescribir versión GDS11/IPI05 del 26 de enero de 2016.**

**-Nuevas reacciones adversas:**

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) se enumeran a continuación según la clase de sistemas de órganos del diccionario MedDRA y su frecuencia. Su frecuencia se define como muy común ( $\geq 1/10$ ), común ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ), poco común ( $\geq 1/1,000$  y  $< 1/100$ ), infrecuente ( $\geq 1/10,000$  y  $< 1/1,000$ ) y muy infrecuente ( $< 1/10,000$ ), lo que incluye informes aislados.

Datos posteriores a la comercialización

**Infecciones e infestaciones**

Muy infrecuentes Infección oportunista

**Trastornos del sistema inmunitario**

Muy infrecuente Hipersensibilidad local

**Trastornos endocrinos**

Muy infrecuente Supresión del eje

hipotalámico - hipofisario - suprarrenal (HHS):

Rasgos cushingoides: (p. ej., cara de luna, obesidad central), retraso en el aumento de peso/crecimiento en niños, osteoporosis, glaucoma, hiperglucemia/glucosuria, catarata, hipertensión, aumento de peso/obesidad, niveles disminuidos de cortisol endógeno, alopecia, tricorrexis.

**Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo**

Común Prurito, ardor de piel/dolor cutáneo localizado.

Poco común Atrofia cutánea\*, estrías\*, telangiectasias\*.

Muy infrecuente Adelgazamiento de la piel\*, arrugamiento de la piel\*, sequedad de la piel\*, cambios en la pigmentación\*, hipertrichosis, exacerbación de síntomas subyacentes, dermatitis/dermatitis alérgica de contacto, psoriasis pustular, eritema, exantema, urticaria, acné.

### 3.4.11 DERMOVATE® LOCIÓN CAPILAR

Expediente : 58452

Radicado : 2016066537  
Fecha : 19/05/2016  
Interesado : Altadis Farmaceutica S.A.S.

Composición: Cada 100g contiene 0.05g de Clobetasol Propionato

Forma farmacéutica: Loción Capilar

Indicaciones: Terapia corticosteroide del cuero cabelludo.

**Contraindicaciones:**

## Contraindicaciones

Hipersensibilidad al medicamento. Acné, rosacea, TBC cutánea, enfermedades virales y fúngicas de la piel. Dermatitis en niños menores de un (1) año de edad.

Advertencias y precauciones:

Dermovate® debe usarse con precaución en pacientes con historia de hipersensibilidad local a los corticosteroides o a cualquiera de los excipientes de la preparación. Las reacciones de hipersensibilidad local pueden parecerse a los síntomas de la afección que está en tratamiento.

En algunos individuos, se puede generar hipercortisolismo (síndrome de Cushing) e inhibición reversible del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS), que lleve a insuficiencia de glucocorticoides, como resultado de la absorción sistémica incrementada de los corticosteroides tópicos. Si se observa alguna de dichas manifestaciones, retire gradualmente el fármaco reduciendo la frecuencia de su aplicación o sustituyéndolo con otro corticosteroide menos potente. La interrupción repentina del tratamiento puede provocar insuficiencia de glucocorticoides.

Los factores de riesgo de efectos sistémicos incrementados son:

- Potencia y formulación del corticosteroide tópico;
- Duración de la exposición; aplicación en un área de superficie extensa;
- Uso en áreas ocluidas de la piel (p. Ej., en áreas intertriginosas o bajo apósitos oclusivos);
- Aumento de la hidratación del estrato córneo;
- Uso en áreas de la piel delgada, como la cara;
- Uso en piel desnuda u otras afecciones en las que haya deterioro de la Función de barrera de la piel;
- En comparación con los adultos, los niños e infantes podrían absorber Cantidades proporcionalmente más grandes de corticosteroides tópicos y, por lo tanto, ser más susceptibles a efectos adversos sistémicos. Esto se debe a que los niños

tienen inmadurez de la función de barrera de la piel y proporción de área de superficie sobre peso corporal mayor que los adultos.

## Niños

En los infantes y niños menores de 12 años de edad, el tratamiento continuo con corticosteroides tópicos a largo plazo se debe evitar siempre que sea posible, ya que puede ocurrir supresión suprarrenal.

Los niños son más susceptibles de desarrollar cambios atróficos con el uso de corticosteroides tópicos. En caso de necesitar dermovate® propionato para el uso en niños, se recomienda que el tratamiento se limite sólo a unos pocos días y se revise semanalmente.

### Riesgo de infección con la oclusión

Las infecciones bacterianas se facilitan con las condiciones de calor y humedad en los pliegues de piel o debidas a apósitos oclusivos. Cuando se utilicen apósitos oclusivos, se debe limpiar la piel antes de aplicar un nuevo apósito.

## Uso en la psoriasis

Los corticosteroides tópicos se deben usar con precaución en pacientes con psoriasis, ya que en algunos casos se ha informado de recaídas por reaparición, desarrollo de tolerancia, riesgo de psoriasis pustular generalizada y desarrollo de toxicidad local o sistémica debido a que la función de la piel como barrera está deteriorada. Si se utiliza en la psoriasis, es importante supervisar cuidadosamente al paciente.

### Infección concomitante

Se debe usar un tratamiento antimicrobiano apropiado siempre que se traten lesiones inflamatorias que se hayan infectado. Si la infección se disemina, es necesario interrumpir el tratamiento con el corticosteroide tópico y administrar el tratamiento antimicrobiano apropiado.

Precauciones especiales de almacenamiento:

Mantener el envase bien cerrado cuando no se usa. Contenido inflamable.

Mantenga alejado del fuego, llama o calor. No deje dermovate® a la luz directa.

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 reacciones adversas.
- Inserto versión GDS12/IPI06 del 26 de enero de 2016.
- Información para prescribir versión GDS12/IPI06 del 26 de enero de 2016



Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) se enumeran a continuación según la clase de sistemas de órganos del diccionario MedDRA y su frecuencia. Su frecuencia se define como muy común ( $\geq 1/10$ ), común ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ), poco común ( $\geq 1/1,000$  y  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10,000$  y  $< 1/1,000$ ) y muy rara ( $< 1/10,000$ ), lo que incluye informes aislados.

### Datos posteriores a la comercialización

## Infecciones e infestaciones

Muy rara      Infección oportunista

## Trastornos del sistema inmune

Muy rara      Hipersensibilidad local

### Alteraciones endócrinas

Muy rara      Supresión del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS):

Rasgos cushingoides: (p. ej., cara de luna, obesidad central), retraso en el aumento de peso/crecimiento en niños, osteoporosis, glaucoma, hiperglucemia/glucosuria, catarata, hipertensión, aumento de peso/obesidad, niveles disminuidos de cortisol endógeno, alopecia, tricurrexia.

## Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo

Común Prurito, ardor de piel/dolor cutáneo localizado.

Poco común Atrofia cutánea\*, estrías\*, telangiectasias\*.

Muy rara Adelgazamiento de la piel\*, arrugamiento de la piel\*, sequedad de la piel\*, cambios en la pigmentación\*, hipertrichosis, exacerbación de síntomas subyacentes, dermatitis/dermatitis alérgica de contacto, psoriasis, eritema, erupción, urticaria, acné.

## Trastornos generales y condiciones del lugar de administración

Muy rara Dolor/irritación en el lugar de la aplicación

\*Características de la piel secundarias a locales y/o efectos sistémicos de la inhibición del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS).

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

- **Modificación de reacciones adversas.**
- **Inserto versión GDS12/IPI06 del 26 de enero de 2016.**

- Información para prescribir versión GDS12/IPI06 del 26 de enero de 2016

**Nuevas reacciones adversas:**

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) se enumeran a continuación según la clase de sistemas de órganos del diccionario MedDRA y su frecuencia. Su frecuencia se define como muy común ( $\geq 1/10$ ), común ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ), poco común ( $\geq 1/1,000$  y  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10,000$  y  $< 1/1,000$ ) y muy rara ( $< 1/10,000$ ), lo que incluye informes aislados.

**Datos posteriores a la comercialización**

**Infecciones e infestaciones**

Muy rara Infección oportunista

**Trastornos del sistema inmune**

Muy rara Hipersensibilidad local

**Alteraciones endócrinas**

Muy rara Supresión del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS):

Rasgos cushingoides: (p. ej., cara de luna, obesidad central), retraso en el aumento de peso/crecimiento en niños, osteoporosis, glaucoma, hiperglucemia/glucosuria, catarata, hipertensión, aumento de peso/obesidad, niveles disminuidos de cortisol endógeno, alopecia, tricorrexis.

**Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo**

Común Prurito, ardor de piel/dolor cutáneo localizado.

Poco común Atrofia cutánea\*, estrías\*, telangiectasias\*.

Muy rara Adelgazamiento de la piel\*, arrugamiento de la piel\*, sequedad de la piel\*, cambios en la pigmentación\*, hipertrichosis, exacerbación de síntomas subyacentes, dermatitis/dermatitis alérgica de contacto, psoriasis, eritema, erupción, urticaria, acné.

**Trastornos generales y condiciones del lugar de administración**

Muy rara Dolor/irritación en el lugar de la aplicación

\*Características de la piel secundarias a locales y/o efectos sistémicos de la inhibición del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS).

### 3.6. INFORMES DE SEGURIDAD

#### 3.6.1. IBUPROFENO Y DEXIBUPROFENO

Radicado : 16062481  
Fecha : 14/06/2016  
Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora información de seguridad referente a los medicamentos que contienen como principio activo ibuprofeno y Dexibuprofeno frente al comunicado emitido por la (AEMPS) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Lo anterior teniendo en cuenta que el 15 de abril del 2015, La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recomendó no administrar dosis altas de ibuprofeno o Dexibuprofeno a pacientes con enfermedades cardiovasculares graves como insuficiencia cardíaca estadio II-IV, cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular. Por otra parte, se deben evaluar previamente y de forma acuciosa los factores de riesgo cardiovascular en pacientes en los que se considere que requieren dosis altas o tratamientos a largo plazo con los medicamentos antes mencionados. Se debe iniciar el manejo analgésico o antiinflamatorio con dosis bajas (4).

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) finalizó la revisión sobre el riesgo cardiovascular asociado a la administración sistémica de ibuprofeno y concluyó que el uso de AINES se asocia a un pequeño aumento del riesgo cardiovascular lo que produjo algunas conclusiones basadas en la revisión sistemática de la literatura:

Las dosis de ibuprofeno iguales o mayores a 2.400mg/día o Dexibuprofeno igual o mayor a 1.200mg/día están asociadas a un mayor riesgo de trombosis arterial similar al de los COX-2 (4).

En cuanto a la interacción con el ácido acetil salicílico, el ibuprofeno disminuye el efecto antiplaquetario según algunos estudios farmacodinámicos (4).

Por esta razón el análisis y propuestas realizadas por el grupo de Farmacovigilancia son:

- La enfermedad cardiovascular es la primera causa de muerte en Colombia según el Instituto Nacional de Salud, por esta razón es un evento de interés en salud pública en el cual se deben hacer esfuerzos multidisciplinarios e intersectoriales para disminuir su prevalencia.
- Por lo tanto se recomienda fortalecer la información en las etiquetas y en general la información al público de todos los medicamentos que contengan antiinflamatorios no esteroideos, en especial los que contengan ibuprofeno ya que este medicamento es uno de los de más frecuente consumo por la población, sin prescripción médica y sin tener en cuenta los riesgos que estas acciones conllevan.
- Se recomienda incluir dentro de las advertencias de los medicamentos que contienen como principio activo Ibuprofeno lo siguiente:
  - No administrar dosis altas de ibuprofeno o dexibuprofeno a pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardíaca (clasificación II-IV de New York Heart Association-NYHA), cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular.
  - Antes de iniciar tratamiento a largo plazo con ibuprofeno o dexibuprofeno, sobre todo si se requieren dosis altas, se deberán evaluar cuidadosamente los factores de riesgo cardiovascular asociados del paciente.
  - Al igual que con todos los antiinflamatorios no esteroideos, se debe utilizar la dosis más baja posible durante el menor tiempo posible que permita controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos que contienen como único principio activo o en combinación con ibuprofeno y dexibuprofeno, con el fin de ajustar su información farmacológica en lo siguiente:

**Advertencias:**

- **No administrar dosis altas de ibuprofeno o dexibuprofeno a pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardíaca (clasificación II-IV de New York Heart Association-NYHA), cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular.**



- **Antes de iniciar tratamiento a largo plazo con ibuprofeno o dexibuprofeno, sobre todo si se requieren dosis altas, se deberán evaluar cuidadosamente los factores de riesgo cardiovascular asociados del paciente.**
- **Al igual que con todos los antiinflamatorios no esteroideos, se debe utilizar la dosis más baja posible durante el menor tiempo posible que permita controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido.**

### 3.7. REVISIONES DE OFICIO

#### 3.7.1 LAXACOL

Expediente : 23278  
Radicado : 2015072595  
Fecha : 09/06/2015  
Interesado : Takeda S.A.S.

Composición: Senósidos cálcicos A+B al 60% equivalente a senósidos 17 mg tableta

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Laxante.

Contraindicaciones y advertencias (del registro): Síntomas de apendicitis, dolor abdominal de origen no determinado, obstrucción intestinal, inflamación del aparato digestivo.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, indicar en que norma farmacológica se encuentra incluido el producto de la referencia y conceptuar sobre las indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias y condición de venta, ya que es necesario contar con dicha información para continuar con el proceso de evaluación de la solicitud de renovación del Registro Sanitario.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información farmacológica para el producto de la referencia es la siguiente:

### **Indicaciones: Tratamiento a corto plazo del estreñimiento ocasional**

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Apendicitis o dolor abdominal no diagnosticado; hemorragia rectal sin diagnosticar; insuficiencia cardíaca congestiva; obstrucción intestinal, y estenosis; atonía intestinal; hemorroides; hepatopatías graves; enfermedad inflamatoria del colon (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa); trastornos del metabolismo hídrico y electrolítico. Niños menores de 12 años

### **Precauciones y advertencias:**

Los pacientes tratados con glucósidos cardíacos, antiarrítmicos, medicamentos que prolonguen la curva QT, diuréticos, adrenocorticoides o raíz de regaliz, deben consultar al médico antes de tomar el medicamento.

Al igual que todos los laxantes, deberá tomarse con precaución en pacientes que padecen de impactación fecal, dolencias gastrointestinales agudas o persistentes no diagnosticadas, por ejemplo dolor abdominal, náuseas o vómitos, debido a que estos síntomas puedan ser signos de un potencial o existente bloqueo intestinal (íleon). Si es necesario administrar el laxante todos los días, deberá investigarse el origen de la constipación. Deberá evitarse el consumo prolongado de laxantes. Si se toman laxantes estimulantes durante un período de tiempo superior al recomendado, se puede originar una alteración en la función intestinal y dependencia a los laxantes.

Los medicamentos con Sen deberán ser utilizados únicamente si el efecto terapéutico no puede conseguirse con cambios en los hábitos alimenticios o con agentes formadores del bolo. Si se administran preparados con Sen en pacientes con incontinencia, deberán realizarse cambios de pañales frecuentes para evitar un contacto prolongado con las heces. Deberá controlarse a los pacientes con alteraciones renales para evitar posibles alteraciones electrolíticas. Si el estreñimiento o las irregularidades en la defecación persisten durante largo tiempo (4 días) se debe examinar la situación clínica.

Antes de emplear laxantes a base de Sen para el tratamiento del estreñimiento, se debe probar un tratamiento con alimentos ricos en fibra, o fibra en forma concentrada.

**Uso en niños:** No utilizar este tipo de laxantes en niños menores de 12 años.

Antes del empleo de laxantes en niños debe diagnosticarse médicamente el estreñimiento, y descartarse la existencia de otra enfermedad (p. ej. apendicitis) y solo se emplearán laxantes bajo criterio médico.

**Uso en ancianos**

Los pacientes geriátricos pueden ser más sensibles a los efectos adversos de este medicamento posiblemente debido a una menor función renal. Pueden requerirse dosis menores de las normalmente recomendadas para adultos, especialmente para el uso a largo plazo. Deberá realizarse un especial control

clínico en ancianos ya que la utilización repetida de laxantes estimulantes del peristaltismo puede exacerbar estados de debilidad, hipotensión y descoordinación psicomotriz. En caso de abuso a largo plazo pueden tener lugar trastornos del metabolismo hídrico y electrolítico producido por la diarrea, especialmente pérdidas de potasio que pueden conducir a trastornos de la función cardíaca y a debilidad muscular, especialmente si se toman simultáneamente glucósidos cardíacos, diuréticos y corticosteroides.

#### Uso prolongado

El uso crónico puede producir albuminuria y hematuria. El uso prolongado puede ocasionar atonía del colon, nefritis, habituación (pérdida del efecto laxante), así como coloración de la orina del rosa-amarillo a marrón sin significado patológico. El uso crónico de este medicamento puede colorear de marrón la mucosa del colon (Melanosis coli) de forma reversible. Tratamientos prolongados pueden aumentar la concentración de glucosa en sangre y también disminuir los niveles de potasio séricos.

#### Fertilidad, embarazo y lactancia Embarazo:

No se recomienda su administración, ya que no existen datos suficientes sobre la seguridad de la utilización del sen en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo en seres humanos. Lactancia: Pequeñas cantidades de metabolitos activos se excretan por la leche materna y aunque no se tienen datos de los posibles efectos laxantes que éstos puedan tener en los lactantes, se desaconseja su utilización en esta población.

#### Posología:

Adultos y niños mayores de 12 años: 1 a 3 comprimidos al día tomados por la noche con suficiente cantidad de líquido, sin masticar. No tomar más de 6 días seguidos, si persisten los síntomas después de 4 días, consultar a su médico.

Administración vía oral. Es necesario ingerir por lo menos de 6 a 8 vasos de líquido diariamente para ayudar a generar heces blandas y para proteger al paciente frente a la deshidratación cuando se pierde un gran volumen de agua con las deposiciones.

#### Reacciones adversas:

Los efectos adversos del medicamento son leves y transitorios y están relacionados con la dosis. A dosis elevadas o en casos de sensibilidad a los componentes del medicamento, pueden aparecer reacciones alérgicas de tipo cutáneo, diarreas acompañadas de dolores abdominales, náuseas, vómitos, dolores cólicos y deposiciones mucosas.

el uso prolongado puede dar lugar a desórdenes del equilibrio electrolítico, deshidratación, albuminuria y hematuria.

Puede producirse pigmentación de la mucosa intestinal (pseudomelanosis coli), que desaparece al suspender el tratamiento.

Puede producirse coloración de la orina marrón- rojizo, que no tiene significancia clínica.

#### Interacciones:

Debido al aumento de la motilidad intestinal y el tiempo de tránsito intestinal, el uso concomitante de fármacos por vía oral con los laxantes puede disminuir la absorción de esos fármacos.

Las interacciones pueden producir la pérdida de eficacia terapéutica de alguno de los productos que interaccionan o una potenciación de su toxicidad.

**Glucósidos cardíacos:** Un déficit de potasio, consecuencia de un abuso crónico, puede provocar una intensificación de la acción de los glucósidos cardíacos.

**Antibióticos por vía oral:** Pueden reducir el efecto laxante al modificar la flora bacteriana intestinal responsable de la hidrólisis de los profármacos (glucósidos) que dan lugar a los principios activos.

**Antagonistas de los receptores H2 de la Histamina (Cimetidina, Famotidina y Ranitidina):** La administración simultánea de este preparado con antagonistas de los receptores H2 de la Histamina pueden hacer que se reduzcan los efectos terapéuticos de ambos.

**Diuréticos ahorradores de potasio:** Puede reducirse la concentración sérica de potasio al favorecer este preparado una pérdida excesiva del ion en el tracto intestinal.

**Digitalina:** La hipopotasemia producida por la pérdida de agua y electrolitos tras abuso o uso inadecuado de este preparado potencia la toxicidad de los digitalicos.

**Indometacina, Ácido Acetilsalicílico y otros inhibidores de la síntesis de Prostaglandinas:** La administración simultánea de este preparado junto a inhibidores de la síntesis de PGE2 puede reducir el efecto terapéutico de ambos.

**Antagonistas del calcio:** En algunos estudios se ha visto que la utilización de antagonistas del calcio (nifedipina, loperamida e indometacina) pueden bloquear la diarrea inducida por Senósidos.

**Cloramfenicol:** Se ha descrito una acción laxante debilitada al tomar simultáneamente cloramfenicol.

**Otros medicamentos:** Interacciona con medicamentos antiarrítmicos, como quinidina y con otros que inducen hipokalemia (p. Ej. corticoides, diuréticos)

**Interacciones con pruebas de diagnóstico:** Con los resultados de pruebas de diagnóstico

**Prueba de la Fenosulfaleína (PSP) en orina:** el Sen puede colorear la orina de rosa a roja, de roja a violeta y de violeta a marrón.



**Con los valores fisiológicos/analíticos: Concentraciones de Glucosa en sangre: pueden aumentar después de uso prolongado.**

**Concentraciones de potasio en suero: pueden disminuir debido al aumento de la eliminación de potasio con las heces, sobre todo con el uso prolongado o con dosis inadecuadas**

**Condicion de venta: Sin fórmula médica**

**Via de administracion: Oral**

**Norma farmacológica: 8.1.11.0.N10**

### **3.13. INSERTOS**

#### **A) PRODUCTOS BIOLÓGICOS / BIOTECNOLÓGICOS**

##### **3.13.1 ENGERIX-B**

Expediente : 34354  
Radicado : 2015099024 / 2016047200  
Fecha : 12/04/2016  
Interesado : GlaxoSmithKline S.A

Composición: Cada dosis (0.5 ml) contiene: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B purificado (HBSAG) equivalente a 20 µg derivada de plasma

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Inmunización activa contra la hepatitis B

Contraindicaciones: Adminístrese con precaución durante el embarazo, en ancianos y en pacientes inmunocomprometidos.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015013441 emitido mediante Acta No. 22 de 2015, numeral 3.13.53, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Inserto versión GOS14/IP110\_(4 noviembre 2014)
- Información para prescribir versión GOS14/IP110\_(4 noviembre 2014)

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 22 de 2015, numeral 3.13.53., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto versión GOS14/IPI10\_(4 noviembre 2014) y la información para prescribir versión GOS14/IPI10\_(4 noviembre 2014) para el producto de la referencia.

### 3.13.2 BETAFACT ® 500 UI/ 10 ML

Expediente : 20027584  
 Radicado : 2016060486  
 Fecha : 06/05/2016  
 Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Factor De Coagulación Humana IX / 500 UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Factor IX de coagulación humano está indicado para el tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia B (déficit congénito de factor IX).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes. Advertencias y precauciones especiales de uso: como cualquier producto proteico intravenoso, las reacciones alérgicas de hipersensibilidad son posibles. El producto contiene trazas de proteínas humanas otras diferentes al factor ix. Los pacientes deben ser informados de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad como urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxis, si estos síntomas se presentan se debe suspender el uso del producto inmediatamente y contactar a su médico. En caso de shock, se deben seguir los estándares médicos vigentes para el tratamiento de shock. Cuando los medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano son administrados, no se pueden excluir totalmente las enfermedades infecciosas debido a la transmisión de agentes infecciosos. Esto aplica también a los agentes patógenos de naturaleza desconocida hasta ahora. El riesgo de transmisión de agentes infecciosos se reduce por: o la selección de los donantes, mediante una revisión médica y la evaluación de los tres virus patógenos importantes en cada donación: VIH, VHC, VHB.o pruebas de las mezclas de plasma para VHC y parvovirus b19 material genómico.o eliminación de procedimientos de inactivación, incluido el proceso de fabricación que se ha validado utilizando virus modelos y se consideran eficaces para: VIH, VHC, VHB y VHA. La eliminación viral y procedimientos de inactivación pueden tener un valor limitado contra el parvovirus b19. Sin embargo, se recomienda la vacunación adecuada (hepatitis a y b) para pacientes que reciban el factor ix. Hay reportes en la literatura, que muestran una correlación entre la presencia de un inhibidor del factor IX y las reacciones alérgicas. Por lo tanto los pacientes que experimentan reacciones alérgicas deben ser evaluados

para detectar la presencia de un inhibidor. Cabe señalar que los pacientes con inhibidores del factor ix pueden tener un mayor riesgo de anafilaxis tras la estimulación subsiguiente con preparadores de factor IX. Debido al riesgo de reacciones alérgicas durante la administración con concentrados de factor ix, la administración inicial de factor IX de coagulación humano, debe ser realizada bajo observación médica, con una atención médica adecuada para las reacciones alérgicas presentadas. El producto debe utilizarse con precaución en niños menores de 6 años, que tiene una exposición limitada a productos de factor ix. El producto debe utilizarse con precaución en pacientes no tratados previamente para los cuales la experiencia clínica es limitada. Dado que el uso de concentrados de complejo de factor ix ha sido históricamente asociado con el desarrollo de complicaciones tromboembólicas, el riesgo es mayor en las preparaciones de baja pureza, el uso de productos que contienen factor ix puede ser potencialmente peligroso en pacientes con signos de fibrinólisis y en pacientes con coagulación intravascular diseminada (cid). debido al riesgo potencial de complicaciones trombóticas, se debe iniciar vigilancia clínica para detectar signos trombóticos tempranos y de coagulopatía por medio de ensayos biológicos adecuados, cuando el producto se administra en pacientes con enfermedades hepáticas, a pacientes pos-operatorios, a recién nacidos, o a pacientes con riesgo de fenómenos trombóticos o cid. En cada una de estas situaciones, el beneficio del tratamiento con factor IX de coagulación humano debe ser sopesado contra el riesgo de estas complicaciones.

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:

- Inserto versión AR/10E449/02
- Información para prescribir AR/10E448/02

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el Inserto versión AR/10E449/02 y la información para prescribir AR/10E448/02 para el producto de la referencia.

### 3.13.3 HEPAVAX GENE TF 10 µg HEPAVAX GENE TF 20 µg

Expediente : 19955183 / 19955184  
Radicado : 2016067490 / 2016067487  
Fecha : 20/05/2016  
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición:

Cada vial contiene 10mcg de Antígeno de Superficie Purificado de Hepatitis B  
Cada vial contiene 20mcg de Antígeno de Superficie Purificado de Hepatitis B

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones: (Del registro) Para la inmunización activa contra la infección causada por el virus de la hepatitis B

Contraindicaciones: (Del registro) Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la vacuna. No debe ser administrada a sujetos con fuñebrre severa, sin embargo la presencia de una infección trivial no contraindica la vacunación

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación del inserto versión 1430-400-91-0 fecha Mayo 2016 para los productos de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto versión 1430-400-91-0 fecha Mayo 2016 para los productos de la referencia

### 3.13.4 BETA FERON

Expediente : 202595  
Radicado : 2015126265 / 2016060562  
Fecha : 06/05/2016  
Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada mL tras reconstitución contiene 0.25 mg de interferon beta-1b (equivalente a 8000000 U.I./mL.).

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: (Del Registro) Esclerosis múltiple.

Contraindicaciones: (Del Registro) Embarazo, hipersensibilidad al principio activo o a la albumina humana, pacientes con historia de alteraciones depresivas graves y/o ideación suicida, hepatopatía descompensada, epilepsia no controlada adecuadamente con tratamiento.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016002239 emitido



mediante Acta No. 26 de 2015, numeral 3.13.3., con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Inserto versión 12 de Junio 2 de 2015.
- Información para prescribir versión 12 de Junio 2 de 2015.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 26 de 2015, numeral 3.13.3., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto versión 12 de Junio 2 de 2015 y la información para prescribir versión 12 de Junio 2 de 2015 para el producto de la referencia.

**3.13.5      PEG INTRON® 80 µg  
PEG-INTRON® PEN 100 µg  
PEG-INTRON® PEN 120 µg**

Expediente : 19935812 / 19935810 / 19935813  
Radicado : 2016060138 / 2016060139 / 2016060140  
Fecha : 05/05/2016  
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

Composición:

Cada vial contienen 80 µg de Peg Interferon Alfa 2B  
Cada vial contienen 100 µg de Peg Interferon Alfa 2B  
Cada vial contienen 120 µg de Peg Interferon Alfa 2B

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones: Peg-intron está indicado en el tratamiento de la hepatitis c crónica y de la hepatitis b crónica. Se considera que el tratamiento óptimo para la hepatitis c crónica es la administración de la combinación de peginterferón alfa-2b con ribavirina.

Esta combinación de peginterferón alfa-2b con ribavirina está indicada en el tratamiento de pacientes con hepatitis c crónica no tratados previamente, en los que ha fallado el tratamiento y no respondedores que tienen transaminasas normales o elevadas sin descompensación hepática, incluyendo aquellos con evidencia histológica de cirrosis (child-pugh clase a) y quienes tienen niveles positivos para rna viral.

Esta combinación ésta también indicada en el tratamiento de pacientes con hepatitis c crónica coinfectados con vih clínicamente estable.

Los pacientes deben ser de 18 años de edad o mayores con enfermedad hepática compensada.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa, a cualquier interferón o a cualquiera de los excipientes;

- Hepatitis auto inmune o antecedentes de enfermedad auto inmune.
- Enfermedad hepática descompensada.
- Cuando se use en combinación con ribavirina, pacientes con depuración de creatinina < 50 ml/min
- Embarazo y lactancia.
- Los hombres cuya pareja mujer este embarazada no debe ser tratado con la terapia combinada de peg intron y ribavirina.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la información para prescribir versión 08 2015 para los productos de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la información para prescribir versión 08 2015 para los productos de la referencia.

## B) PRODUCTOS DE SÍNTESIS

### 3.13.6 CELSENTRI 150mg CELSENTRI 300mg

Expediente : 19989116 / 19989118  
 Radicado : 2014149107 / 2016065207 – 2016017730 / 2016065096  
 Fecha : 17/05/2016  
 Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 150mg de Maraviroc.

Cada tableta recubierta contiene 300mg de Maraviroc.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

Indicaciones: Indicado en combinación con otros antiretrovirales para pacientes adultos con infección por HIV-1 CCR5- trópico, con evidencia de replicación viral y con antecedente de tratamiento.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad identificada al principio activo o a alguno de los excipientes. Menores de 18 años y mayores de 65 años, embarazo, lactancia y daño hepático. **Precauciones:** uso solo por especialista, deben genotipificarse los pacientes que lo reciben, usar únicamente asociado a otros antiretrovirales. Pacientes con hipotensión postural

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido mediante Acta No. 27 de 2015, numeral 3.4.4., con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Inserto versión GDS 16 / IPI05 de fecha 07 de Julio de 2014.
- Información para prescribir versión GDS 16 / IPI05 de fecha 07 de Julio de 2014

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 27 de 2015, numeral 3.4.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto versión GDS 16 / IPI05 de fecha 07 de Julio de 2014 y la información para prescribir versión GDS 16 / IPI05 de fecha 07 de Julio de 2014 para los productos de la referencia.

### 3.13.7 XALKORI® 200 mg CAPSULAS XALKORI® 250 mg CÁPSULAS

Expediente : 20083808 / 20091271  
Radicado : 2016067189 / 2016067190  
Fecha : 20/05/2016  
Interesado : Pfizer S.A.S.

**Composición:**  
Cada cápsula contiene 200 mg de Crizotinib  
Cada cápsula contiene 250 mg de Crizotinib

**Forma farmacéutica:** Cápsula dura

**Indicaciones:** Crizotinib está indicado para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés o CPCNP) avanzado, metastásico ALK (+) (quinasa del linfoma anaplásico), previamente tratado.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a crizotinib o a cualquiera de los excipientes.

**Precauciones y advertencias:** hepatotoxicidad, enfermedad pulmonar intersticial (neumonitis), prolongación del intervalo QT, bradicardia, insuficiencia renal.

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:

- Inserto versión 17.0 de Enero 15 de 2016.
- Información para prescribir versión 17.0 de Enero 15 de 2016

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto versión 17.0 de Enero 15 de 2016 y la información para prescribir versión 17.0 de Enero 15 de 2016 para los productos de la referencia.

### 3.13.8 ERIVEDGE CAPSULAS DURAS 150 mg

Expediente : 20048393  
 Radicado : 2016060634  
 Fecha : 06/05/2016  
 Interesado : Productos Roche S.A

Composición: Cada capsula dura contiene 150 mg de vismodegib

Forma farmacéutica: Cada cápsula

Indicaciones: Erivedge (vismodegib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma baso celular avanzado en los que la cirugía no es adecuada.

Contraindicaciones: erivedge está contraindicado en las mujeres lactantes durante el tratamiento y hasta 7 meses después de recibir la última dosis, ya que podría causar graves defectos del desarrollo en los lactantes y niños amamantados. Precauciones y advertencias: muerte embrionofetal o defectos congénitos graves: erivedge puede causar muerte embrionofetal o defectos congénitos graves cuando se administra a mujeres embarazadas. Se ha demostrado que los inhibidores de la vía hedgehog, como erivedge, son embriotóxicos o teratógenos en múltiples especies animales, y pueden causar graves defectos de la línea media, adactilia y otras malformaciones irreversibles en el embrión o el feto. Erivedge no debe usarse durante el embarazo, salvo en casos graves potencialmente mortales en los que el beneficio esperado para la paciente sea mayor que el riesgo para el feto. Embarazo: pacientes de sexo femenino: las mujeres embarazadas no deben tomar erivedge, dado el riesgo de muerte embrionofetal o de defectos congénitos graves causados por erivedge, salvo en casos graves potencialmente mortales, en los que el beneficio esperado para la paciente sea mayor que el riesgo para el feto. Las mujeres en edad de procrear deben utilizar 2 métodos



anticonceptivos aceptables (incluido un método de barrera aceptable con espermicida, cuando sea posible) durante el tratamiento y hasta 7 meses después de concluir la administración. Se aconsejará a cada paciente acerca de los métodos anticonceptivos disponibles. Se considera que los siguientes métodos de anticoncepción primaria son aceptables, siempre que resulten apropiados desde el punto de vista médico: anticonceptivos hormonales combinados, implante hormonal subcutáneo, parche hormonal, anticonceptivos hormonales (sistema intrauterino de liberación de levonorgestrel, acetato de medroxiprogesterona depot), ligadura de trompas, vasectomía y dispositivo intrauterino (DIU). Los siguientes son métodos aceptables de anticoncepción secundaria (métodos de barrera): cualquier preservativo masculino (con espermicida cuando sea posible) o diafragma (con espermicida cuando sea posible). Se realizará una prueba de embarazo en el consultorio o en laboratorio en los 7 días anteriores al inicio del tratamiento con erivedge y mensualmente durante el tratamiento. Si la paciente queda embarazada, debe notificárselo inmediatamente al médico que la atiende para que éste evalúe la situación y asesore a la paciente convenientemente.

Pacientes de sexo masculino: los pacientes varones, cuando mantengan relaciones sexuales, deben usar preservativos con espermicida (cuando sea posible) mientras sigan el tratamiento con erivedge y hasta 2 meses después de recibir la última dosis, incluso aunque se hayan sometido a una vasectomía. Efectos sobre el desarrollo posnatal: en ratas tratadas con vismodegib se han observado efectos adversos irreversibles en los dientes en crecimiento, así como el cierre prematuro de la placa epifisaria. Mujeres lactantes: no se sabe en qué medida pasa el vismodegib a la leche materna. Dado que puede causar graves defectos del desarrollo, está contraindicada la lactancia en las mujeres que estén bajo tratamiento con vismodegib o que lo hayan tomado en los 7 últimos meses. Donación de sangre: los pacientes no deben donar sangre o productos sanguíneos mientras sigan el tratamiento y durante los 7 meses posteriores a la administración de la última dosis de erivedge.

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:

- Inserto versión CDS 6.0 de Abril 2016
- Información para prescribir versión CDS 6.0 de Abril 2016

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto versión CDS 6.0 de Abril 2016 y la información para prescribir versión CDS 6.0 de Abril 2016 para el producto de la referencia.

### 3.13.9 DOXU PLUS 10/250 mg

Expediente : 20086913  
 Radicado : 2016055476  
 Fecha : 27/04/2016  
 Interesado : Laboratorio Lafrancol S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta contiene 10 mg de Hidrocodona bitartrato disesquihidrato + 250 mg de Naproxeno.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

Indicaciones: Analgésico: indicado para el manejo del dolor agudo o crónico de cualquier etiología, de intensidad moderado a severo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos o A sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema Angioneurótico. Reacciones alérgicas conocidas al ácido acetil salicílico o a Cualquiera de los aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y Antecedentes de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática o renal (Depuración de creatinina <30 ml/min). Depresión respiratoria, estados Asmáticos. Tercer trimestre de embarazo y lactancia.

Precauciones: se recomienda iniciar el tratamiento con las dosis más bajas. El Uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) incrementa el riesgo de Úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación del inserto allegado mediante el Radicado No. 2016055476, 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 ajustar la posología a administrar “una tableta cada 8 a 12 horas” teniendo en cuenta que la asociación se fundamenta en la disminución de la concentración de cada uno de los principios activos.

Adicionalmente la Sala considera que el interesado debe incluir en contraindicaciones cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).

### 3.13.10 DOXU 5/250 mg

Expediente : 20086917  
Radicado : 2016055437  
Fecha : 27/04/2016  
Interesado : Laboratorio Lafrancol S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta contiene 5mg de Hidrocodona bitartrato disesquihidrato + 250mg de Naproxeno.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Analgésico: indicado para el manejo del dolor agudo o crónico de cualquier etiología, de intensidad moderado a severo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas conocidas al ácido acetil salicílico o a cualquiera de los aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedentes de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática o renal (depuración de creatinina <30 ml/min). Depresión respiratoria, estados asmáticos. Tercer trimestre de embarazo y lactancia. Precauciones: se recomienda iniciar el tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación del inserto allegado mediante el Radicado No. 2016055437, 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 ajustar la posología a administrar “una tableta cada 8 a 12 horas” teniendo en cuenta que la asociación se fundamenta en la disminución de la concentración de cada uno de los principios activos.

Adicionalmente la Sala considera que el interesado debe incluir en contraindicaciones cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).

### 3.13.11 XELJANZ 5mg

Expediente : 20059967  
Radicado : 2016061788  
Fecha : 10/05/2016  
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene citrato de Tofacitinib 8,078mg equivalente a Tofacitinib 5mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Xeljanz® (Tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que han presentado respuesta inadecuada a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDS).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. No debe ser usado en combinación con fármacos modificadores de la enfermedad reumatoidea de origen biológico o inmunosupresores potentes tales como azatioprina y ciclosporina.

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:

- Inserto versión 9.0 de Febrero 10 de 2016
- Información para prescribir versión 9.0 de Febrero 10 de 2016

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto versión 9.0 de Febrero 10 de 2016 y la información para prescribir versión 9.0 de Febrero 10 de 2016 para el producto de la referencia.

### 3.13.12 TRALER POEN

Expediente : 20067043  
Radicado : 2016063825  
Fecha : 13/05/2016  
Interesado : Scandinavia Pharma Ltda.

Composición: Cada mL contiene 15mg de Bepostatina Besilato

Forma farmacéutica: Solución oftálmica



Indicaciones: Tratamiento del prurito asociado con conjuntivitis alérgica.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

Precauciones: hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Embarazo y lactancia.

Advertencias: es posible que tenga la visión temporalmente inestable después de aplicar este medicamento. No manejar, ni use maquinaria, ni lleve a cabo ninguna actividad que requiera tener buena visión; hasta estar seguro de que puede realizar estas actividades sin peligro. Se puede colocar los lentes de contacto después de 10 minutos de usar el medicamento. No use lentes de contacto si sus ojos están enrojecidos. No debe usar este medicamento para tratar la irritación relacionada con el uso de lentes de contacto.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación del inserto versión No. 2 08/MAR/16 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 el inserto versión No. 2 08/MAR/16 para el producto de la referencia.

### 3.13.13 JEVTANA

Expediente : 20039453  
 Radicado : 2016064647  
 Fecha : 16/05/2016  
 Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada frasco ampolla con 1.5 mL de solución concentrada contiene 60mg de Cabazitaxel Acetona Solvato (como forma libre de solvente, anhidro).

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión.

Indicaciones: Jevtana es un inhibidor de los microtúbulos indicado en combinación con prednisona y prednisolona para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico refractario a hormonas, que hayan recibido previamente un régimen de tratamiento que contenga docetaxel.

Contraindicaciones: No utilizarse en pacientes con: o recuento de neutrófilos = 1500 /mm<sup>3</sup> o antecedentes de hipersensibilidad severa a cabazitaxel, polisorbato 80 o

cualquiera de los componentes de la fórmula. O no debe administrarse a pacientes con compromiso hepático. (bilirrubina = 1 x límite superior de lo normal (LSN), o AST y/o ALT = 1,5 x LSN). O se han informado muertes por neutropenia. Se deben realizar recuentos sanguíneos frecuentes para monitorear la existencia de neutropenia en todos los pacientes que reciban jevtana. No administrar jevtana si los recuentos de neutrófilos son = 1500 células/ m3. Opuede ocurrir hipersensibilidad severa que puede incluir erupciones cutáneas/eritema generalizado, hipotensión y broncoespasmo. Discontinuar jevtana inmediatamente si ocurren reacciones severas y administrar el tratamiento apropiado.

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:

- Inserto versión CCDS V7\_Jevtana\_sav006/ Feb.16
- Información para prescribir versión CCDS V7\_Jevtana\_sav006/ Feb.16

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

### 3.13.14 CYMBALTA® 30 mg CAPSULAS

Expediente : 19951544  
 Radicado : 2015097015 / 2016059473  
 Fecha : 04/05/2016  
 Interesado : Eli Lilly Interamerica INC

Composición: Cada capsula 30mg de Duloxetine.

Forma farmacéutica: Capsula de liberación prolongada

Indicaciones: Tratamiento del desorden depresivo mayor. Manejo del dolor neuropático asociado con la neuropatía periférica de origen diabético.

Manejo del desorden de ansiedad generalizada.

Tratamiento de la fibromialgia con o sin depresión

Contraindicaciones: embarazo, lactancia, menores de 18 años. Hipersensibilidad, alergia a la duloxetine o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Inhibidores de la monoamino oxidasa. Está contraindicado el uso concomitante en pacientes que toman inhibidores de la monoamino oxidasa. Glaucoma de ángulo estrecho no controlado.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016000864, emitido mediante Acta No. 22 de 2015 numeral 3.13.4 con el fin de continuar con el proceso de aprobación del inserto versión 3.1 de 11 de Febrero de 2016 CDS03DIC14, para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 22 de 2015, numeral 3.13.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto versión 3.1 de 11 de Febrero de 2016 CDS03DIC14 para el producto de la referencia.

### 3.13.15 CYMBALTA 60 mg CAPSULAS

Expediente : 19951543  
 Radicado : 2015097016 / 2016038751  
 Fecha : 28/03/2016  
 Interesado : Eli Lilly Interamerica INC

Composición: Cada cápsula contiene 60mg de Duloxetina.

Forma farmacéutica: Capsula de liberación prolongada

Indicaciones: Tratamiento del desorden depresivo mayor. Manejo del dolor neuropático asociado con la neuropatía periférica de origen diabético.

Manejo del desorden de ansiedad generalizada.

Tratamiento de la fibromialgia con o sin depresión.

Contraindicaciones: Embarazo, lactancia, menores de 18 años. Hipersensibilidad, alergia a la duloxetina o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Inhibidores de la monoamino oxidasa. Está contraindicado el uso concomitante en pacientes que toman inhibidores de la monoamino oxidasa. Glaucoma de ángulo estrecho no controlado.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016001061, emitido mediante Acta No. 22 de 2015, numeral 3.13.4 con el fin de continuar con el proceso de aprobación del inserto versión 3.1 de 11 de Febrero de 2016 CDS03DIC14, para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 22 de 2015, numeral 3.13.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto versión 3.1 de 11 de Febrero de 2016 CDS03DIC14 para el producto de la referencia.

### 3.13.16 BYDUREON® PEN

Expediente : 20033981  
 Radicado : 2016018091 / 2016067731  
 Fecha : 20/05/2016  
 Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S.

Composición: Cada pen-prellenado de liberación prolongada contiene 2mg Exenatida

Forma farmacéutica: Polvo para reconstitución a suspensión inyectable de liberación prolongada.

Indicaciones: Bydureon® pen está indicado para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en combinación con: Metformina, sulfonilúrea, tiazolidinediona, metformina y sulfonilúrea, metformina y tiazolidinediona en adultos que no han alcanzado control glicémico adecuado con dosis de tolerancia máxima de estas terapias orales.

Contraindicaciones: Bydureon® pen está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a exenatida o a alguno de los componentes del producto.

Advertencias y precauciones:

Úsese solo por indicación y bajo supervisión médica. Bydureon® pen no debe usarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética. Bydureon® pen no debe administrarse por inyección intravenosa o intramuscular.

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:

- Inserto para el usuario Fuente: Doc ID-003133281 Versión 2.0 Fecha de preparación de la versión: Mayo de 2016.
- Información para el prescriptor Clave: 2-2016, fecha de preparación de la versión Mayo de 2016

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



aprobar el inserto para el usuario Fuente: Doc ID-003133281 Versión 2.0 Fecha de preparación de la versión: Mayo de 2016 y la información para el prescriptor Clave: 2-2016, fecha de preparación de la versión Mayo de 2016 para el producto de la referencia.

### 3.14. INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

#### A) PRODUCTOS DE SOSTENÉIS

##### 3.14.1 XALATAN® 50 µg/mL SOLUCIÓN OFTÁLMICA

Expediente : 213704  
 Radicado : 2016044792  
 Fecha : 07/04/2016  
 Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada mL de solución oftálmica contiene 50 mcg de Latanoprost

Forma farmacéutica: Solución oftálmica.

Indicaciones: (Del registro) Reducción de la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular.

Contraindicaciones: (Del registro) Hipersensibilidad al medicamento. Puede producir hiperpigmentación del iris. Uso exclusivo de especialista.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la información para prescribir basada en CDS versión 8.0 de enero 12 de 2016, 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 la información para prescribir basada en CDS versión 8.0 de enero 12 de 2016 para el producto de la referencia.

##### 3.14.2 FELDENE® 20 mg FELDENE FLASH 20 mg TABLETAS FELDENE® INTRAMUSCULAR 40 mg

Expediente : 19961189, 45777, 224257  
 Radicado : 2016060427, 2016060428, 2016060429

Fecha : 05/05/2016  
Interesado : Pfizer S.A.S.

**Composición:**

Cada cápsula contiene 20 mg de piroxicam

Cada tableta contiene 20 mg de piroxicam

Cada mL de solución inyectable contiene piroxicam 20 mg

**Forma farmacéutica:**

Cápsula dura

Tableta de disolución rápida

Solución para uso intramuscular

**Indicaciones:** Antiinflamatorio

**Contraindicaciones:**

- Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes.
- Asma, urticaria, reacciones alérgicas a ácido acetilsalicílico u otros aines; se han reportado reacciones anafilácticas severas, incluso fatales.
- Manejo del dolor posoperatorio de cirugía de revascularización coronaria.

**Advertencias**

- Los aines podrían aumentar el riesgo de eventos tromboticos de origen cardiovascular; infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular potencialmente fatales. El antecedente de enfermedad cardiovascular, la presencia de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular y los tratamientos prolongados con aines aumentan el riesgo.
- Los aines podrían aumentar el riesgo de eventos adversos serios de tipo gastrointestinal, especialmente en adultos mayores; incluyendo sangrado, ulceración y perforación gastrointestinal, potencialmente fatales. El consumo de alcohol y tabaco aumentan el riesgo.
- Estos medicamentos deben utilizarse por prescripción facultativa con la menor dosis terapéutica necesaria y por el menor tiempo requerido.

**Precauciones:**

- No se recomienda el uso de aines en pacientes con enfermedad renal avanzada. No se recomienda el uso concomitante de IECAS, diuréticos tiazídicos o diuréticos de asa, puesto que aumenta el riesgo de toxicidad y lesión renal.
- Se han reportado reacciones hepáticas severas y potencialmente fatales; incluyendo elevación de las enzimas hepáticas, ictericia, hepatitis fulminante, necrosis hepática y falla hepática. Se recomienda estrecha vigilancia médica y suspender inmediatamente el tratamiento.

- Usar con precaución en pacientes con trastornos de la coagulación o en aquellos recibiendo medicamentos anticoagulantes. Se recomienda estrecha vigilancia médica.
- Podrían presentarse reacciones cutáneas potencialmente fatales; incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens Johnson y necrosis epidérmica tóxica.
- No se recomienda el uso de aines en pacientes con asma y rinitis (con o sin pólipos nasales) con antecedentes de broncoespasmo asociado al uso de ácido acetilsalicílico u otros aines, dado el riesgo de broncoespasmo severo y potencialmente fatal.
- evitar el uso de aines durante el tercer trimestre de embarazo.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la información para prescribir basada en CDS versión 11.0 de febrero 08 de 2016 para los productos de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la información para prescribir basada en CDS versión 11.0 de febrero 08 de 2016 para los productos de la referencia.

### 3.14.3 PROFENID® COMPRIMIDOS 100 mg BI-PROFENID® COMPRIMIDOS 150 mg

Expediente : 19918722 / 19962938  
Radicado : 2016065403 / 2016065404  
Fecha : 17/05/2016  
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

#### Composición:

Cada Tableta con cubierta entérica contiene 100 mg de Ketoprofeno.

Cada Comprimido de Liberación prolongada contiene 150 mg de Ketoprofeno

#### Forma farmacéutica:

Tableta con cubierta entérica con película

Comprimido de Liberación prolongada.

Indicaciones: Antiinflamatorio, analgésico.

#### Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes.
- Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico.
- Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines.

- Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.
- Disfunción hepática severa.
- Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).
- Este producto puede aumentar los efectos anticoagulantes de la cumarina.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la información para prescribir CCDS V8 LRC 11 febrero 2.016. Revisión abril 2016, para los productos de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la información para prescribir CCDS V8 LRC 11 febrero 2.016. Revisión abril 2016, para los productos de la referencia.

### 3.14.4 PROFENID® JARABE

Expediente : 19904774  
 Radicado : 2016066268  
 Fecha : 18/05/2016  
 Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada 100 mL contiene 100 mg de Ketoprofeno.

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Alivio sintomático de la fiebre y/o dolor en niños entre los seis meses y los once años de edad.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes.
- Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico.
- Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines.
- Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.
- Disfunción hepática severa.
- Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).

Advertencias:

- Tercer trimestre de embarazo y lactancia.
- Insuficiencia renal grave. (Depuración de creatinina <30 ml/ min)
- Insuficiencia hepática moderada.-se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas.



-El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de Información para prescribir CCDS V7 LRC 11 febrero 2016. Revisión abril 2016 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 la información para prescribir CCDS V7 LRC 11 febrero 2016. Revisión abril 2016 para el producto de la referencia.

### 3.14.5 BLEOMICINA

Expediente : 20092577  
Radicado : 2016065557  
Fecha : 18/05/2016  
Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S

Composición: Cada ampolla contiene 15UI de Bleomicina (Sulfato)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de carcinoma de células escamosas, carcinoma testicular y linfomas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, grupos etarios menores hasta que se demuestre su inocuidad. Reacciones de tipo anafiláctico concomitante. Adminístrese con precaución en pacientes con alteraciones hepáticas, renales y pulmonares. Uso concomitante con otros antineoplásicos.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la aprobación de la información para prescribir versión 01 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 la información para prescribir versión 01 para el producto de la referencia.

**3.14.6      HIDRASEC® 30 mg GRANULADO PARA SUSPENSION ORAL  
HIDRASEC® 10 mg GRANULADO PARA SUSPENSION ORAL  
HIDRASEC® 100 mg CAPSULAS**

Expediente : 20047510 / 20047511 / 20047512  
Radicado : 2016067658 / 2016067662 / 2016067665  
Fecha : 20/05/2016  
Interesado : Ferrer Colombia S.A.S

**Composición:**

Cada sobre por 3g contiene 30mg de Racecadotril

Cada sobre por 3g contiene 10mg de Racecadotril

Cada capsula contiene 100mg de Racecadotril

**Forma farmacéutica:**

Granulado para suspensión

Cápsulas

Indicaciones: Terapia adjunta a la rehidratación oral o parenteral en el tratamiento de la diarrea aguda en niños.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento o a algún otro ingrediente de la formulación. No debe usarse en personas con intolerancia a la fructosa, síndrome de absorción deficiente de glucosa/galactosa o deficiencia de sacarasa isomaltasa.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la información para prescribir versión 2.0 mayo de 2016, para los productos de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la información para prescribir versión 2.0 mayo de 2016, para los productos de la referencia

**3.14.7      KETOPROFENO INYECTABLE 100mg/2mL**

Expediente : 1982997  
Radicado : 2015130729 / 2016049633  
Fecha : 15/04/2016  
Interesado : Genfar S.A.

Composición: Cada ampolla de 2mL contiene Ketoprofeno 100mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Antiinflamatorio, analgésico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Bronco espasmos rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a ácido acetilsalicílico o aines. Úlcera péptica sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. Puede aumentar los efectos anticoagulantes de la cumarina. Tercer trimestre de embarazo y lactancia.

Advertencias: durante el primer y segundo trimestre de embarazo, no debe administrarse a no ser de que se considere estrictamente necesario, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min), insuficiencia hepática moderada. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros.

Precauciones: debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares, principalmente hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016002303, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de la vía de administración.
- Información para prescribir versión GLU-V2.0-LRC- 5 Rev abril 2016

Nueva vía de administración:

Ketoprofeno inyectable en ampolla se administra estrictamente por vía intramuscular (IM). Una dosis diaria de 100 a 200mg (1 a 2 ampollas). La administración de Ketoprofeno inyectable debe realizarse intramuscular profunda y lento, bajo condiciones estrictamente asépticas en el cuadrante superior – externo del glúteo. Si es necesario repetir la administración se sugiere cambio del sitio de aplicación. En caso de presentarse dolor agudo en el momento de la aplicación debe suspenderse inmediatamente. En caso de prótesis de cadera la inyección debe aplicarse en el glúteo opuesto. La duración del tratamiento es de 2 a 3 días. La dosis diaria debe ser dividida en 2 o 3 administraciones.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la nueva vía de administración:

**Nueva vía de administración:**

**Ketoprofeno inyectable en ampolla se administra estrictamente por vía intramuscular (IM). Una dosis diaria de 100 a 200mg (1 a 2 ampollas). La administración de Ketoprofeno inyectable debe realizarse intramuscular profunda y lento, bajo condiciones estrictamente asépticas en el cuadrante superior – externo del glúteo. Si es necesario repetir la administración se sugiere cambio del sitio de aplicación. En caso de presentarse dolor agudo en el momento de la aplicación debe suspenderse inmediatamente. En caso de prótesis de cadera la inyección debe aplicarse en el glúteo opuesto. La duración del tratamiento es de 2 a 3 días. La dosis diaria debe ser dividida en 2 o 3 administraciones.**

**Adicionalmente la Sala considera que la información para prescribir debe conservar en precauciones: debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares, principalmente hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria.**

### **3.14.8 STILNOX TABLETAS X 10 mg**

Expediente : 52015  
 Radicado : 2015046091 / 2016030012  
 Fecha : 08/03/2016  
 Interesado : Sanofi-Aventis De Colombia S.A.

Composición:  
 Cada tableta contiene 10 mg de zolpidem tartrato

Forma Farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Hipnótico.

Contraindicaciones: Menores de 15 años. Embarazo, lactancia, uso simultáneo con alcohol y otros depresores, miastenia gravis. Puede disminuir la habilidad para manejar vehículos, la dosis para ancianos debe ser menor que para adultos. El tratamiento va de dos a cinco días para insomnio ocasional y de dos a tres semanas para insomnio pasajero. El insomnio crónico debe ser decidido únicamente por el especialista.



El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la respuesta al Auto No. 2015013081 emitido mediante Acta No. 13 de 2015, numeral 3.14.20, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la Información para Prescribir Zolpidem CCDSV10 LRC 31/Marzo/2015. Revisión febrero 2016, para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 13 de 2015, numeral 3.14.20., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la Información para Prescribir Zolpidem CCDSV10 LRC 31/Marzo/2015. Revisión febrero 2016 para el producto de la referencia.

### 3.14.9 STILNOX® CR 6.25 mg

Expediente : 19983381  
 Radicado : 2015046093 / 2016029320  
 Fecha : 07/03/2016  
 Interesado : Sanofi-Aventis De Colombia S.A.

Composición:  
 Cada tableta de liberación prolongada contiene:  
 Capa 1: 3 mg de tartrato de zolpidem  
 Capa 2: 3.25 mg de tartrato de zolpidem

Forma Farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Hipnótico.

Contraindicaciones: Menores de 15 años. Embarazo, lactancia, uso simultáneo con alcohol y otros depresores, miastenia gravis. Puede disminuir la habilidad para manejar vehículos, la dosis para ancianos debe ser menor que para adultos. El tratamiento va de dos a cinco días para insomnio ocasional y de dos a tres semanas para insomnio pasajero. El insomnio crónico debe ser decidido únicamente por el especialista.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la respuesta al Auto No. 2015012545 emitido mediante Acta No. 13 de 2015, numeral 3.14.20, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la Información para Prescribir Zolpidem CCDSV10 LRC 31/Marzo/2015. Revisión febrero 2016, para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 13 de 2015, numeral 3.14.20., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la Información para Prescribir Zolpidem CCDSV10 LRC 31/Marzo/2015. Revisión febrero 2016 para el producto de la referencia.

### 3.14.10 STILNOX® CR 12.5 mg.

Expediente : 19983380  
 Radicado : 2015046097 / 2016029318  
 Fecha : 07/03/2016  
 Interesado : Sanofi-Aventis De Colombia S.A.

#### Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene:

Capa 1: 6 mg de tartrato de zolpidem

Capa 2: 6.5 mg de tartrato de zolpidem

Forma Farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Hipnótico.

Contraindicaciones: Menores de 15 años. Embarazo, lactancia, uso simultáneo con alcohol y otros depresores, miastenia gravis. Puede disminuir la habilidad para manejar vehículos, la dosis para ancianos debe ser menor que para adultos. El tratamiento va de dos a cinco días para insomnio ocasional y de dos a tres semanas para insomnio pasajero. El insomnio crónico debe ser decidido únicamente por el especialista.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la respuesta al Auto No. 2015012546 emitido mediante Acta No. 13 de 2015, numeral 3.14.20, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la Información para Prescribir Zolpidem CCDSV10 LRC 31/Marzo/2015. Revisión febrero 2016, para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 13 de 2015, numeral 3.14.20., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la Información para Prescribir Zolpidem CCDSV10 LRC 31/Marzo/2015. Revisión febrero 2016, para el producto de la referencia.

### 3.14.11 DILTIASYN 120 mg CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 19929578  
Radicado : 2015087970 / 2016024513  
Fecha : 26/02/2016  
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S. A.

#### Composición:

Cada cápsula de liberación prolongada contiene 120 mg de Diltiazem Clorhidrato Microgranulos

#### Forma farmacéutica:

Cápsula de liberación prolongada

Indicaciones: Antianginoso, hipertensión leve y moderada.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, bloqueo auriculo-ventricular, insuficiencia hepática o renal. Adminístrese con precaución en pacientes con hipotensión, bradicardia e insuficiencia cardiaca congestiva, en pacientes geriátricos y en aquellos que reciben digitálicos y betabloqueadores.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016000479, emitido mediante Acta No. 20 de 2015, numeral 3.14.12, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la información para prescribir Diltiasyn® - Diltiazem según CCDS V09 LRC 16 Noviembre de 2.015, revisión Enero 2016, para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 20 de 2015, numeral 3.14.12., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la información para prescribir Diltiasyn® - Diltiazem según CCDS V09 LRC 16 Noviembre de 2.015, revisión Enero 2016, para el producto de la referencia.

Adicionalmente se aprueban los siguientes puntos:

-Modificación en la redacción de las indicaciones:

**Tratamiento de la hipertensión arterial leve y moderada en monoterapia o en combinación.**

**Manejo de la angina crónica estable (por cardiopatía isquémica) y angina debido a espasmo arterial coronario.**

**Nuevas Contraindicaciones:**

- Síndrome del seno enfermo, excepto en presencia de marcapasos ventricular funcional.
- Bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, excepto en presencia de marcapasos ventricular funcional.
- Bradicardia severa (menor de 40 latidos por minuto).
- Insuficiencia ventricular izquierda con congestión pulmonar.
- Hipersensibilidad a diltiazem o a los excipientes.
- Uso concomitante con dantroleno en infusión.
- Uso concomitante con ivabradina.

**3.14.12 DILTIA SYN LIBERACIÓN PROLONGADA 200 mg**

Expediente : 201779  
 Radicado : 2015087971 / 2016024504  
 Fecha : 26/02/2016  
 Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S. A.

Composición:  
 Cada cápsula contiene 200 mg de diltiazem clorhidrato

Forma farmacéutica:  
 Cápsula de liberación prolongada

Indicaciones: Antianginoso, hipertensión leve y moderada.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, bloqueo auriculo-ventricular, insuficiencia hepática o renal. Adminístrese con precaución en pacientes con hipotensión, bradicardia e insuficiencia cardiaca congestiva, en pacientes geriátricos y en aquellos que reciben digitálicos y betabloqueadores.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016000445, emitido mediante Acta No. 20 de 2015, numeral 3.14.12, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la información para prescribir Diltiasyn® - Diltiazem según CCDS V09 LRC 16 Noviembre de 2.015, revisión Enero 2016, para el producto de la referencia.



**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 20 de 2015, numeral 3.14.12., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la información para prescribir Diltiasyn® - Diltiazem según CCDS V09 LRC 16 Noviembre de 2.015, revisión Enero 2016, para el producto de la referencia.

Adicionalmente se aprueban los siguientes puntos:

**-Modificación en la redacción de las indicaciones:**

Tratamiento de la hipertensión arterial leve y moderada en monoterapia o en combinación.

Manejo de la angina crónica estable (por cardiopatía isquémica) y angina debido a espasmo arterial coronario.

**Nuevas Contraindicaciones:**

- Síndrome del seno enfermo, excepto en presencia de marcapasos ventricular funcional.
- Bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, excepto en presencia de marcapasos ventricular funcional.
- Bradicardia severa (menor de 40 latidos por minuto).
- Insuficiencia ventricular izquierda con congestión pulmonar.
- Hipersensibilidad a diltiazem o a los excipientes.
- Uso concomitante con dantroleno en infusión.
- Uso concomitante con ivabradina.

### 3.14.13 DILTIASYN LP 300mg

Expediente : 41102  
 Radicado : 2015087973 / 2016024518  
 Fecha : 26/02/2016  
 Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S. A.

**Composición:**

Cada cápsula contiene 300 mg de diltiazem clorhidrato equivalente a 431.72 mg de diltiazem clorhidrato microgránulos retard

**Forma farmacéutica:**

Cápsula de liberación prolongada

Indicaciones: Cardiopatía isquémica, hipertensión arterial leve y moderada

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, bloqueo auriculo-ventricular, adminístrese con precaución en pacientes con hipotensión, bradicardia e insuficiencia cardíaca congestiva.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016000448, emitido mediante Acta No. 20 de 2015, numeral 3.14.12, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la información para prescribir Diltiasyn® - Diltiazem según CCDS V09 LRC 16 Noviembre de 2.015, revisión Enero 2016, para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 20 de 2015, numeral 3.14.12., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la información para prescribir Diltiasyn® - Diltiazem según CCDS V09 LRC 16 Noviembre de 2.015, revisión Enero 2016 para el producto de la referencia.

Adicionalmente se aprueban los siguientes puntos:

-Modificación en la redacción de las indicaciones:

Tratamiento de la hipertensión arterial leve y moderada en monoterapia o en combinación.

Manejo de la angina crónica estable (por cardiopatía isquémica) y angina debido a espasmo arterial coronario.

Nuevas Contraindicaciones:

- Síndrome del seno enfermo, excepto en presencia de marcapasos ventricular funcional.
- Bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, excepto en presencia de marcapasos ventricular funcional.
- Bradicardia severa (menor de 40 latidos por minuto).
- Insuficiencia ventricular izquierda con congestión pulmonar.
- Hipersensibilidad a diltiazem o a los excipientes.
- Uso concomitante con dantroleno en infusión.
- Uso concomitante con ivabradina.

### 3.14.14 DILTIASYN TABLETAS

Expediente : 27112  
Radicado : 2015087975 / 2016025349  
Fecha : 09/07/2015  
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S. A.

Composición: Cada tableta contiene 60 mg de diltiazem clorhidrato

Forma farmacéutica:  
Tableta

Indicaciones: Antianginoso, hipertensión leve y moderada.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, bloqueo auriculo-ventricular, insuficiencia hepática o renal. Adminístrese con precaución en pacientes con hipotensión, bradicardia e insuficiencia cardíaca congestiva, en pacientes geriátricos y en aquellos que reciben digitálicos y betabloqueadores.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016000449, emitido mediante Acta No. 20 de 2015, numeral 3.14.12, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la información para prescribir Diltiasyn® - Diltiazem según CCDS V09 LRC 16 Noviembre de 2.015, revisión Enero 2016, para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 20 de 2015, numeral 3.14.12., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la información para prescribir Diltiasyn® - Diltiazem según CCDS V09 LRC 16 Noviembre de 2.015, revisión Enero 2016 para el producto de la referencia.

Adicionalmente se aprueban los siguientes puntos:

-Modificación en la redacción de las indicaciones:

**Tratamiento de la hipertensión arterial leve y moderada en monoterapia o en combinación.**

**Manejo de la angina crónica estable (por cardiopatía isquémica) y angina debido a espasmo arterial coronario.**

**Nuevas Contraindicaciones:**

- Síndrome del seno enfermo, excepto en presencia de marcapasos ventricular funcional.
- Bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, excepto en presencia de marcapasos ventricular funcional.
- Bradicardia severa (menor de 40 latidos por minuto).
- Insuficiencia ventricular izquierda con congestión pulmonar.
- Hipersensibilidad a diltiazem o a los excipientes.
- Uso concomitante con dantroleno en infusión.
- Uso concomitante con ivabradina.

### 3.12. ACLARACIONES

- 3.12.1. AVASTIN® CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION 100 mg/4 mL  
 AVASTIN® CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSIÓN 400 mg/16 mL

Expediente : 19956000/19956001  
 Radicado : 16068068  
 Fecha : 28/06/2016  
 Interesado : F. Hoffmann-La Roche LTD.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aclarar el concepto emitido en el Acta No. 03 de 2016, numeral 3.8.1., en el sentido de corregir la versión del inserto e información para prescribir versión CDS 31.0 de Septiembre de 2014 ya que fue presentada junto con la solicitud de ampliación de indicaciones.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 03 de 2016, numeral 3.8.1., en el sentido de indicar que la versión correcta del inserto e información para prescribir es CDS 31.0 de septiembre de 2014 y no como allí aparece.

Asimismo aclara que dicho concepto aplica para las dos concentraciones de Avastin® 100mg/4mL y 400mg/16mL



### 3.12.2. HAEMOPRESSIN

Expediente: 20105178

Radicado: 2016013021 / 2016015423

Fecha: 10/02/2016

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo de la información allegada mediante radicado 2016015423 del 10/02/2016.

### 3.12.3. FASLODEX® 250 mg/5 mL

Expediente : 19955642

Radicado : 2016006528

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 07 de 2016, numeral 3.13.13., en el sentido de indicar que la versión correcta del inserto profesional es Fuente: Doc ID-000162581 V 7.0 y no como allí aparece.

## 3.15. PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

### 3.15.1. RADICADO 2016062380

Expediente : 20109256

Fecha : 11/05/2016

Protocolo : AB07002 “Estudio prospectivo fase III, multicéntrico, randomizado, doble ciego, de dos grupos paralelos, controlado con placebo y de 96 semanas de duración, para comparar la eficacia y seguridad de masitinib a la dosis de 4.5 mg/kg/día con placebo en el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva o esclerosis múltiple secundaria progresiva sin recidiva”

Patrocinador: AB Science

Organización de Investigación por Contrato (CRO): Intrials

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora estudiar y aprobar el protocolo de la referencia.

Especialidad del protocolo : Neurología

Producto en investigación : AB1010 / masitinib

Forma farmacéutica : 100mg de masitinib, es decir 119mg de mesilato de masitinib; o 200mg de masitinib, es decir 238mg de mesilato de masitinib  
Indicación propuesta : Se definen 2 grupos paralelos en cada nivel de dosis.

Del mismo modo, solicita a la Sala aprobar la exportación de muestras biológicas e importación de suministros necesarios para el desarrollo del protocolo de la referencia.

Para tal fin se adjunta la siguiente información:

- Protocolo de investigación en idioma español e inglés
- Cuestionarios – Tarjeta de paciente
- Aprobación del protocolo y de los documentos relacionados por Comité de Ética en Investigación.
- Póliza de seguro / Certificado
- Manual del investigador (en idioma español e inglés)
- Formato ASS-RSAFM048 para la Presentación del Consentimiento Informado Usado en Investigación Clínica
- Consentimiento informado, aprobado por el Comité de Ética en Investigación.
- Certificado de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura del fabricante del producto en investigación.
- Formato ASS-RSA-FM088 para la Presentación de Estudios de Estabilidad de Medicamentos en Investigación.
- Etiqueta del producto en investigación.
- Carta sobre la No Aplicación de Certificado de Venta Libre.
- Formato ASS-RSA-FM050 para la presentación de nuevos centros de investigación certificados en BPC para el desarrollo de protocolos
- Formato ASS-RSA-FM051 de presentación y evaluación operativa y administrativa de investigadores [Investigador Principal / Investigador(es) Secundario(s)]
- Hoja de vida completa y certificada del investigador principal y de investigador(es) secundario(es) / Entrenamientos en BPC.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y previo concepto favorable del Comité de Ética en Investigación; la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar el protocolo de la referencia con los documentos de soporte relacionados competencia de la Sala.

El interesado debe allegar las cartas de los Comités de Ética para los otros Centros donde se desarrollará el protocolo referenciado.

Especialidad del protocolo : Neurología  
Producto en investigación : AB1010 / masitinib  
Forma farmacéutica : Comprimidos

**Indicación propuesta**

**: Esclerosis múltiple primaria progresiva o esclerosis múltiple secundaria progresiva sin recidiva**

**Adicionalmente ésta Sala considera adecuadas las cantidades de medicamentos y demás suministros listados en el presente radicado para los asuntos relacionados con el protocolo de la referencia, y está de acuerdo con la información relacionada sobre las muestras biológicas a exportar únicamente relacionadas con el protocolo de la referencia.**

**Se informa que la documentación relacionada, se remite al Grupo de Investigación Clínica de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, para lo de su competencia.**

Para dar cumplimiento al artículo 15 de la Resolución 2014033531 de 2014 se deja constancia en la presente acta que los asuntos relacionados en los numerales del 3.4. al 3.15., corresponden a casos relacionados con el otorgamiento, modificación, renovación, llamado revisión de oficio y o cualquier otro trámite asociado a registros sanitarios que requieren de la expedición del correspondiente acto administrativo por parte de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, lo anterior sin perjuicio de la revisión integral de la presente acta, que deberá surtirse al interior de dicha Dependencia.

Siendo las 13:00 del día 22 de Julio de 2016, se da por terminada la sesión ordinaria – virtual.

Se firma por los que en ella intervinieron:

**JORGE OLARTE CARO**  
Miembro SEMPB Comisión Revisora

**FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL G.**  
Miembro SEMPB Comisión Revisora

**JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ**  
Miembro SEMPB Comisión Revisora

**MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO**  
Miembro SEMPB Comisión Revisora

**LUCÍA DEL ROSARIO ARTEAGA DE  
GARCÍA**  
Miembro SEMPB Comisión Revisora

**MARIO FRANCISCO GUERRERO**  
Miembro SEMPB Comisión Revisora

**MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL**  
Secretaria Ejecutiva SEMPB Comisión Revisora

**LUZ HELENA FRANCO CHAPARRO**  
Secretaria Técnico de la Sala Especializada de Medicamentos  
y Productos Biológicos de la Comisión Revisora