

Contenido	
ACTA No. 11 DE 2025 Tercera parte.....	3
ORDEN DEL DÍA.....	3
1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM.....	3
3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS	4
3.1.3 Producto Nuevo	4
3.1.3.1 ALTUXERIN® 25 mg TABLETAS RECUBIERTAS.....	4
ALTUXERIN® 50 mg TABLETAS RECUBIERTAS	4
3.1.3.2 ALTUXERINMET® 100MG.....	17
ALTUXERINMET® 50MG	17
3.1.3.3 CIPDIAPTIN ® 25 mg.....	35
3.1.3.4 CIPDIAPTIN ® 50 mg.....	37
3.1.3.5 CIPDIAPTIN ® 100 mg.....	39
3.1.3.6 GLIPTANEX® 50 mg.....	50
3.1.3.7 LAZADINA®	52
3.1.3.8 NEUROFREE® XR 100	65
3.1.3.9 NEUROFREE® XR 50	73
3.1.3.10 MILESA® 10.....	81
3.1.3.11 APIXAN® 5mg.....	101
APIXAN® 2.5mg.....	101
3.1.3.12 LINAMAX 5 MG	102
3.1.3.13 LINAMAX DUO ® 2.5 mg / 850 mg.....	111
3.1.3.14 LINAMAX DUO ® 2.5 mg / 1000 mg.....	128
3.1.3.15 TOFANIB®	145
3.1.3.16 POMIDA®.....	148
3.1.3.17 DIMESTIG® 50 mg TABLETAS RECUBIERTAS.....	149
DIMESTIG® 100 mg TABLETAS RECUBIERTAS	149
3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica.....	153
3.1.5.1 DENSIMET ® 4000 U.I.....	153
3.1.5.2 ACROL® 200 mg	159

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co

   

@Invimacolombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

3.1.5.3	DICLOFENACO RETARD 100 mg	162
3.1.5.4	ZOLPIDEM HEMITARTRATO 5 mg	164
3.1.5.5	PROLEVO® 137 mcg.....	177
3.1.5.6	BETASERC® OD 48mg	180
3.1.9	Modificación de dosificación y posología	183
3.1.9.1	ABRAXANE.....	183

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 11 DE 2025 Tercera parte

SESIÓN ORDINARIA DEL 28, 29, 30, 31 DE OCTUBRE Y 04, 05, 06, 07 DE
NOVIEMBRE DE 2025

ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
 3. TEMAS A TRATAR
-
- 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS
 - 3.1.3 Producto Nuevo
 - 3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica
 - 3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración
 - 3.1.9 Modificación de dosificación y posología

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 08:00 horas se inicia la sesión ordinaria de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, en la sala virtual, previa verificación del quórum:

Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. José Gilberto Orozco Díaz
Dra. Jenny Patricia Clavijo Rojas
Dr. José Julián López Gutiérrez
Dr. Manuel Javier Torres Sánchez
Dr. Andrey Forero Espinosa
Dra. Ana Maria Riaño Sanchez
Dr. William Saza Londoño
Dra. Gloria Cecilia Peñuela Sánchez
Dr. Julian Antonio Eljach Pacheco

Secretario:

Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

N/A

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.3 Producto Nuevo

3.1.3.1 ALTUXERIN® 25 mg TABLETAS RECUBIERTAS ALTUXERIN® 50 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20220732
20220750
Radicado : 20211301164 / 20251193607
20211301173 / 20251195342
Fecha : 24/07/2025
25/07/2025
Interesado : Sandoz GmbH

Composición:

Cada tableta recubierta contiene sitagliptina clorhidrato 25 mg

Cada tableta recubierta contiene sitagliptina clorhidrato 50 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Monoterapia

Sitagliptina está indicada 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

Sitagliptina está indicada 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

Sitagliptina está indicada 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

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



@Invimacolombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Sitagliptina está indicada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control de la glicemia en combinación con un agonista de PPAR 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

Sitagliptina está indicada en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control de la glicemia en combinación con metformina y un agonista PPAR cuando la terapia dual con esos agentes más dieta y ejercicio no proporciona un control glicémico adecuado.

Terapia combinada con metformina y una sulfonilúrea

Sitagliptina está indicada 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 más dieta y ejercicio no proporcionan un control glicémico adecuado.

Terapia combinada con insulina

Sitagliptina está indicada 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).

Solicitud: el interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2025005018 y 2025005015, solicitando la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto, allegado mediante radicado No. 20251193607, 20251195342
- Plan de Gestión de Riesgo, allegado mediante radicado No. 20251193607, 20251195342

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20211301164 / 20251193607 / 20211301173 / 20251195342 se presenta respuesta a Auto No. 2025005018 y 2025005015, solicitando la aprobación de: 1) evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario y 2) inserto, plan de gestión de riesgo (PGR) e informe periódico de seguridad (PSUR) allegados mediante Radicados No. 20251193607 y 20251195342; asimismo solicita inclusión en norma farmacológica para sitagliptina clorhidrato tabletas recubiertas por 25 mg y 50 mg (Altuxerin®).

Presentó estudio de bioequivalencia *in vivo* para la concentración de 100 mg versus el medicamento de referencia para Colombia, el cual fue aprobado; los estudios de bioexención por proporcionalidad de dosis de los medicamentos con concentraciones de 25 y 50 mg también fueron aprobados, allega PSUR para el periodo de 4-08-2020 a 3-08-2023, en el que informa amplia exposición en la fase

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

posterior a la comercialización al medicamento, sin que hayan surgido y persistan nuevas señales de seguridad.

La Sala encuentra que la información farmacológica (información para prescribir) allegada no concuerda con la información más actualizada del producto comparador de referencia para sitagliptina establecido en el anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016; por tanto, por lo anterior, la Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición:

Cada tableta recubierta contiene sitagliptina clorhidrato monohidrato equivalente a 25 mg de sitagliptina

Cada tableta recubierta contiene sitagliptina clorhidrato monohidrato equivalente a 50 mg de sitagliptina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Monoterapia está 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 ppary, está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control de la glicemia en combinación con un agonista de ppary (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 ppary, está indicado en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control de la glicemia en combinación con metformina y un agonista ppary (por ejemplo, la tiazolidinediona)

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co

   

@Invimacolombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

cuando la terapia dual con esos agentes más dieta y ejercicio no proporciona un control glicémico adecuado.

Terapia combinada con metformina y una sulfonilúrea, está 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 más dieta y ejercicio no proporcionan un control glicémico adecuado.

Terapia combinada con insulina, está 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).

Dosificación / grupo etario:

Posología

La dosis es de 100 mg de sitagliptina una vez al día. Cuando se usa en combinación con metformina y un agonista pparry debe mantenerse la dosis de metformina y/o del agonista PPARY y sitagliptina administrarse de forma concomitante. Cuando sitagliptina se usa en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver precauciones y advertencias) Si se omite una dosis de sitagliptina, debe tomarse en cuanto el paciente se acuerde. No debe tomarse una dosis doble el mismo día.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Cuando se considera el uso de sitagliptina en combinación con otro medicamento antidiabético, las condiciones de su uso en pacientes con insuficiencia renal deben ser controladas.

En pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular – TFG ≥ 60 a < 90 ml/min), no se requiere un ajuste de dosis.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG ≥ 45 a < 60 ml/min), no se requiere un ajuste de dosis.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG ≥ 30 a < 45 ml/min) la dosis de sitagliptina es 50 mg una vez al día.

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co

   

@Invimacolombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

En pacientes con insuficiencia renal grave (TFG ≥ 15 a < 30 ml/min) o con enfermedad renal terminal (ERT) (TFG < 15 ml/min), incluidos aquellos que requieren hemodiálisis o diálisis peritoneal, la dosis de sitagliptina es 25 mg una vez al día. El tratamiento puede ser administrado sin tener en cuenta el tiempo de diálisis.

Debido a que hay un ajuste de dosis basado en la función renal, se recomienda una evaluación de la función renal antes de iniciar el tratamiento con sitagliptina y posteriormente de forma periódica.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado sitagliptina en pacientes con insuficiencia hepática grave y se debe tener cuidado.

Sin embargo, dado que sitagliptina se elimina principalmente por vía renal, no se espera que la insuficiencia hepática grave afecte a la farmacocinética de sitagliptina.

Pacientes de edad avanzada

No se precisa un ajuste de dosis en función de la edad.

Población pediátrica

Sitagliptina no se debe utilizar en niños y adolescentes de 10 a 17 años debido a su escasa eficacia. No se ha estudiado el uso de sitagliptina en pacientes pediátricos menores de 10 años.

Forma de administración

Sitagliptina puede tomarse con o sin alimentos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Generales

No debe utilizarse sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 1 ni en el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Pancreatitis aguda

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



@Invimacolombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

El uso de inhibidores de la DPP-4 se ha asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal grave y persistente. Se ha observado la desaparición de la pancreatitis después de la interrupción de la sitagliptina (con o sin tratamiento de apoyo), pero muy raramente han sido notificados casos de pancreatitis necrosante o hemorrágica y/o muerte. Si hay sospecha de pancreatitis, tanto la administración de sitagliptina como la de otros medicamentos potencialmente sospechosos debe ser interrumpida; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento con sitagliptina. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Hipoglucemia cuando se usa en combinación con otros medicamentos antihiper glucemiantes

En los ensayos clínicos de Sitagliptina en monoterapia y en terapia combinada con medicamentos con un efecto hipoglucemiante no conocido (p.ej., metformina y/o un agonista PPAR γ), los índices de hipoglucemia notificados con sitagliptina fueron similares a los índices de los pacientes tratados con placebo. Se ha observado hipoglucemia cuando se usa sitagliptina en combinación con insulina o una sulfonilurea. Por tanto, puede considerarse dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver dosificación / grupo etario).

Insuficiencia renal

Sitagliptina se excreta por vía renal. Para lograr concentraciones de sitagliptina en plasma similares a las de los pacientes con función renal normal, se recomiendan dosis menores en pacientes con TFG < 45 ml/min, así como en pacientes con ERT que requieren hemodiálisis o diálisis peritoneal (ver dosificación / grupo etario).

Cuando se considera el uso de sitagliptina en combinación con otro medicamento antidiabético, las condiciones de su uso en pacientes con insuficiencia renal deben ser controladas.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han recogido notificaciones postcomercialización de reacciones graves de hipersensibilidad en pacientes tratados con sitagliptina. Estas reacciones incluyen anafilaxia, angioedema y enfermedades exfoliativas de la piel, incluido el síndrome de Stevens-Johnson. La aparición de estas reacciones ocurrió en los tres primeros meses desde el inicio del tratamiento, algunos casos sucedieron después de la primera dosis. Si hay sospecha de una reacción de hipersensibilidad, se debe

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



@Invimacolombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

interrumpir el tratamiento con sitagliptina. Se deben evaluar otras causas potenciales del acontecimiento e iniciar un tratamiento alternativo para la diabetes.

Penfigoide bulloso

Hay informes de postcomercialización de penfigoide bulloso en pacientes que toman inhibidores de la DPP-4 incluyendo sitagliptina. En caso de sospecha de penfigoide bulloso, el tratamiento con sitagliptina se debe interrumpir.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Interacciones:

Efectos de otros fármacos sobre sitagliptina

Los datos clínicos descritos a continuación sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas por la coadministración de medicamentos es bajo.

Los ensayos *in vitro* indicaron que la principal enzima responsable del limitado metabolismo de sitagliptina es la CYP3A4, con contribución de la CYP2C8. En pacientes con función renal normal, el metabolismo, incluyendo la vía de la CYP3A4, sólo tiene un pequeño papel en el aclaramiento de sitagliptina. El metabolismo puede tener una función más importante en la eliminación de sitagliptina en el curso de la insuficiencia renal grave o una enfermedad renal terminal (ERT). Por esta razón, es posible que los inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej. ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina) puedan alterar la farmacocinética de sitagliptina en pacientes con insuficiencia renal grave o con ERT. El efecto de los inhibidores potentes de la CYP3A4, en caso de insuficiencia renal, no se ha evaluado en un ensayo clínico.

Los ensayos *in vitro* de transporte mostraron que sitagliptina es un sustrato de la glucoproteína p y del transportador de aniones orgánicos-3 (OAT3). El transporte de sitagliptina mediado por OAT3 fue inhibido *in vitro* por probenecid, aunque el riesgo de interacciones clínicamente significativas se considera bajo. No se ha evaluado *in vivo* la administración concomitante de inhibidores de OAT3.

Metformina: La coadministración de dosis repetidas de 1.000 mg de metformina dos veces al día con 50 mg de sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2.

Ciclosporina: Se llevó a cabo un ensayo para evaluar el efecto de la ciclosporina, un potente inhibidor de la glucoproteína p, sobre la farmacocinética de sitagliptina. La coadministración de una dosis oral única de 100 mg de sitagliptina y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina aumentó los valores de AUC y Cmax de sitagliptina en aproximadamente el 29% y el 68%, respectivamente. Estos cambios en la farmacocinética de sitagliptina no se consideraron clínicamente significativos. El aclaramiento renal de sitagliptina no se alteró de forma significativa. Por tanto, no es de esperar que se produzcan interacciones importantes con otros inhibidores de la glucoproteína p.

Efectos de sitagliptina sobre otros fármacos

Digoxina: Sitagliptina tuvo un efecto pequeño sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina. Después de la administración concomitante de 0,25 mg de digoxina con 100 mg de sitagliptina al día durante 10 días, el AUC plasmático de digoxina aumentó una media de 11% y la Cmax plasmática una media de 18%. No se recomienda ajustar la dosis de digoxina. Sin embargo, se debe vigilar a los pacientes con riesgo de toxicidad por digoxina cuando se administren de forma concomitante sitagliptina y digoxina.

Los datos *in vitro* sugieren que sitagliptina ni inhibe ni induce las isoenzimas del CYP450. En los ensayos clínicos, sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de metformina, gliburida, simvastatina, rosiglitazona, warfarina o anticonceptivos orales, proporcionando evidencia de una escasa propensión a causar interacciones *in vivo* con sustratos de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 y transportador de cationes orgánicos (OCT). Sitagliptina puede ser un inhibidor moderado de la glucoproteína p *in vivo*.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos adecuados sobre el uso de sitagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción a dosis altas. Se desconoce el riesgo potencial para el ser humano. Ante la falta de datos en humanos, no debe utilizarse sitagliptina durante el embarazo.

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co


@Invimacolombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Lactancia

Se desconoce si sitagliptina se excreta en la leche materna humana. Los estudios realizados en animales han mostrado la excreción de sitagliptina en la leche materna. No debe utilizarse Sitagliptina durante la lactancia.

Fertilidad

Los datos en animales no sugieren un efecto del tratamiento con sitagliptina sobre la fertilidad masculina y femenina. Los datos en humanos son insuficientes.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de sitagliptina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, al conducir o utilizar máquinas, debe tenerse en cuenta que se han notificado casos de mareos y somnolencia.

Además, se debe avisar a los pacientes acerca del riesgo de hipoglucemia cuando se usa sitagliptina en combinación con una sulfonilurea o con insulina.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Se han notificado reacciones adversas graves, incluyendo pancreatitis y reacciones de hipersensibilidad. Se ha notificado hipoglucemia en combinación con sulfonilurea (4.7% - 13.8%) e insulina (9.6%) (ver precauciones y advertencias).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se indican a continuación (Tabla 1) clasificadas por sistemas y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Frecuencia de reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos controlados con placebo de sitagliptina en monoterapia y en la experiencia postcomercialización

Reacción adversa	Frecuencia de la reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
trombocitopenia	Rara
Trastornos del sistema inmunológico	
reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas*,†	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
hipoglucemia†	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	
dolor de cabeza	Frecuente
mareo	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
enfermedad pulmonar intersticial*	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	
estreñimiento	Poco frecuente
vómitos*	Frecuencia no conocida
pancreatitis aguda*,†,‡	Frecuencia no conocida
pancreatitis hemorrágica mortal y no mortal y pancreatitis necrosante*,†	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
prurito*	Poco frecuente
angioedema*,†	Frecuencia no conocida
erupción cutánea*,†	Frecuencia no conocida
urticaria*,†	Frecuencia no conocida
vasculitis cutánea*,†	Frecuencia no conocida
enfermedades exfoliativas de la piel incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson*,†	Frecuencia no conocida
penfigoide bulloso*	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
artralgia*	Frecuencia no conocida
mialgia*	Frecuencia no conocida
dolor de espalda*	Frecuencia no conocida
artropatía*	Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios	
función renal alterada*	Frecuencia no conocida
insuficiencia renal aguda*	Frecuencia no conocida

* Las reacciones adversas fueron identificadas a través de la vigilancia postcomercialización.

† Ver precauciones y advertencias

‡ Ver a continuación Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Además de las reacciones adversas relacionadas con el medicamento descritas anteriormente, las reacciones adversas notificadas independientemente de la relación causal con el medicamento y que se producen en al menos un 5%, y más frecuentemente en pacientes tratados con sitagliptina, fueron, infección del tracto

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



@InvimaColombia



Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

respiratorio superior y nasofaringitis. Otras reacciones adversas notificadas independientemente de la relación causal con el medicamento que se produjeron con más frecuencia en los pacientes tratados con sitagliptina (sin alcanzar el nivel del 5%, pero que se produjeron con una incidencia superior al 0.5% y más alta en el grupo de sitagliptina que en el grupo control) fueron artrosis y dolor en las extremidades.

Algunas reacciones adversas se observaron con mayor frecuencia en los estudios de uso combinado de sitagliptina con otros medicamentos antidiabéticos que en los estudios de sitagliptina en monoterapia. Reacciones adversas como hipoglucemia (muy frecuente con la combinación de sulfonilurea y metformina), gripe (frecuente con insulina (con o sin metformina)), náusea y vómitos (frecuentes con metformina), flatulencia (frecuente con metformina o pioglitazona), estreñimiento (frecuente con la combinación de sulfonilurea y metformina), edema periférico (frecuente con pioglitazona o la combinación de pioglitazona y metformina), somnolencia y diarrea (poco frecuentes con metformina) y sequedad de boca (poco frecuente con insulina (con o sin metformina)).

Población pediátrica

En los ensayos clínicos realizados con sitagliptina en pacientes pediátricos de 10 a 17 años con diabetes mellitus tipo 2, el perfil de reacciones adversas fue comparable al observado en adultos.

Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS

El Estudio de Evaluación de los Resultados Cardiovasculares con Sitagliptina (TECOS) incluyó 7.332 pacientes tratados con sitagliptina, 100 mg al día (o 50 mg al día si la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) basal era ≥ 30 y < 50 ml/min/1,73 m²) y 7.339 pacientes tratados con placebo en la población por intención de tratar. Ambos tratamientos se añadieron al tratamiento habitual con el fin de conseguir los objetivos regionales estándares de HbA1c y factores de riesgo cardiovascular. La incidencia global de acontecimientos adversos graves en los pacientes que estaban recibiendo sitagliptina fue similar a la de los pacientes que recibieron placebo.

En la población por intención de tratar, entre los pacientes que utilizaban insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 2.7% en los pacientes tratados con sitagliptina y de 2.5% en los pacientes tratados con placebo; entre los pacientes que no estaban utilizando insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 1.0% en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0.7% en los pacientes tratados con placebo. La

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

incidencia de acontecimientos de pancreatitis confirmados por adjudicación fue de 0.3% en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0.2 % en los pacientes tratados con placebo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

Sobredosis:

Durante los ensayos clínicos controlados en pacientes sanos, fueron administradas dosis únicas de hasta 800 mg de sitagliptina. En un ensayo con una dosis de 800 mg de sitagliptina, se observaron aumentos mínimos del QTc, que no se consideraron clínicamente relevantes. No hay experiencia con dosis mayores de 800 mg en ensayos clínicos. En ensayos clínicos de Fase I a dosis múltiples, no se observaron reacciones adversas clínicas relacionadas con dosis de hasta 600 mg de sitagliptina por día durante periodos de hasta 10 días y dosis de 400 mg de sitagliptina por día durante periodos de hasta 28 días.

En caso de sobredosis, es razonable emplear las medidas de soporte habituales, p. ej., eliminar el material no absorbido del tubo digestivo, realizar un seguimiento clínico (incluso hacer un electrocardiograma) y, en caso necesario, instaurar un tratamiento de soporte.

Sitagliptina se dializa modestamente. En los ensayos clínicos, se eliminó aproximadamente el 13,5 % de la dosis durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas. Si es clínicamente apropiado, puede considerarse una hemodiálisis prolongada. Se desconoce si sitagliptina es dializable mediante diálisis peritoneal.

Adicionalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

Norma Farmacológica: 8.2.3.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
A10BH01	SITAGLIPTINA CLORHIDRATO MONOHIDRATO EQUIVALENTE A SITAGLIPTINA	TABLETA RECUBIERTA	25 mg
A10BH01	SITAGLIPTINA CLORHIDRATO MONOHIDRATO EQUIVALENTE A SITAGLIPTINA	TABLETA RECUBIERTA	50 mg

Asimismo, la Sala encuentra que:

ALTUXERIN® 25 mg TABLETAS RECUBIERTAS:

Una vez revisada la documentación allegada mediante Radicado 20211301169 del 31/12/2021 y 20211301164 de 31/12/2021, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos, se recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vivo* en condiciones de ayuno del producto ALTUXERIN® 100 mg TABLETAS RECUBIERTAS (CLORHIDRATO DE SITAGLIPTINA MONOHIDRATO EQUIVALENTE A 100 MG DE SITAGLIPTINA), fabricado por Lek Pharmaceuticals d.d.; con domicilio en Verovškova ulica 57, Liubliana, 1526, Eslovenia, frente al producto de referencia Januvia® 100 mg (Sitagliptina) Tableta recubiertas de Merck Sharp & Dohme Pty Limited, Australia.

Asimismo, evaluado el estudio de Bioexención por proporcionalidad de dosis allegado mediante Radicado 20211301164 de 31/12/2021, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante auto No. 2025005018 de 31/12/2021, se recomienda aprobar el estudio de bioexención por proporcionalidad de dosis del producto ALTUXERIN® 25 mg TABLETAS RECUBIERTAS (CLORHIDRATO DE SITAGLIPTINA MONOHIDRATO EQUIVALENTE A 25 MG DE SITAGLIPTINA), fabricado por Lek Pharmaceuticals d.d.; con domicilio en Verovškova ulica 57, Liubliana, 1526, Eslovenia; frente al Biólote ALTUXERIN® 100 mg TABLETAS RECUBIERTAS (CLORHIDRATO DE SITAGLIPTINA MONOHIDRATO EQUIVALENTE A 100 MG DE SITAGLIPTINA), fabricado por Lek Pharmaceuticals d.d.; con domicilio en Verovškova ulica 57, Liubliana, 1526, Eslovenia.

ALTUXERIN® 50 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Una vez revisada la documentación allegada mediante Radicado 20211301169 del 31/12/2021 y 20211301173 de 31/12/2021, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos, se recomienda aprobar el estudio de

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co





 @Invimacolombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

bioequivalencia *in vivo* en condiciones de ayuno del producto ALTUXERIN® 100 mg TABLETAS RECUBIERTAS (CLORHIDRATO DE SITAGLIPTINA MONOHIDRATO EQUIVALENTE A 100 MG DE SITAGLIPTINA), fabricado por Lek Pharmaceuticals d.d.; con domicilio en Verovškova ulica 57, Liubliana, 1526, Eslovenia, frente al producto de referencia Januvia® 100 mg (Sitagliptina) Tableta recubiertas de Merck Sharp & Dohme Pty Limited, Australia.

Asimismo, evaluado el estudio de Bioexención por proporcionalidad de dosis allegado mediante radicado 20251195342 de 25/07/2025, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante auto No. 2025005015 de 31/12/2021, se recomienda aprobar el estudio de bioexención por proporcionalidad de dosis del producto ALTUXERIN® 50 mg TABLETAS RECUBIERTAS (CLORHIDRATO DE SITAGLIPTINA MONOHIDRATO EQUIVALENTE A 50 MG DE SITAGLIPTINA), fabricado por Lek Pharmaceuticals d.d.; con domicilio en Verovškova ulica 57, Liubliana, 1526, Eslovenia; frente al Biolote ALTUXERIN® 100 mg TABLETAS RECUBIERTAS (CLORHIDRATO DE SITAGLIPTINA MONOHIDRATO EQUIVALENTE A 100 MG DE SITAGLIPTINA), fabricado por Lek Pharmaceuticals d.d.; con domicilio en Verovškova ulica 57, Liubliana, 1526, Eslovenia.

En cuanto a la solicitud de evaluación del plan de gestión de riesgos-PGR, este se aclarará en el acto administrativo.

3.1.3.2 ALTUXERINMET® 100MG ALTUXERINMET® 50MG

Expediente : 20220786
20225026
Radicado : 20211301187 / 20251203612 / 20251249919
20221057237 / 20241103811 / 20251218404
Fecha : 01/08/2025
29/04/2024
Interesado : Sandoz GmbH

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene sitagliptina clorhidrato 100 mg + metformina clorhidrato 1000 mg

Cada tableta de liberación prolongada contiene sitagliptina clorhidrato 50 mg + metformina clorhidrato 1000 mg

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

- ALTUXERIN MET® tabletas de liberación prolongada 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.
- ALTUXERIN MET® tabletas de liberación prolongada está indicado como parte de una terapia de triple combinación con una sulfonilurea y como complemento de la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con cualquiera de los dos o de los tres agentes siguientes: Metformina, sitagliptina o una sulfonilurea.
- ALTUXERIN MET® tabletas de liberación prolongada está indicado como parte de una terapia de triple combinación con agonistas PPARγ (p. ej., tiazolidinedionas) y como complemento a la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con cualquiera dos o de los tres agentes siguientes: Metformina, sitagliptina o un agonista PPARγ.
- ALTUXERIN MET® tabletas de liberación prolongada 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.

Solicitud: el interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2025005897 y 2024002187, solicitando la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario
- Información para prescribir Versión Julio 2025, allegado mediante radicado No. 20251249919, 20251218404
- Inserto Versión Julio 2025, allegado mediante radicado No. 20251249919, 20251218404

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2025005897 y 2024002187, solicitando la aprobación de evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario, aprobación de información para prescribir e inserto Versión Julio 2025, allegados mediante Radicado No. 20251249919, 20251218404 e inclusión en norma farmacológica, para los medicamentos Altuxerinmet® 100 mg y Altuxerinmet® 50 mg, principio activo sitagliptina clorhidrato + metformina.

La Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario, con la siguiente información así:

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene sitagliptina clorhidrato 100 mg + metformina clorhidrato 1000 mg

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co


@InvimaColombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Cada tableta de liberación prolongada contiene sitagliptina clorhidrato 50 mg + metformina clorhidrato 1000 mg

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

Sitagliptina/metformina 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.

Sitagliptina/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.

Sitagliptina/metformina está indicado como parte de una terapia de triple combinación con agonistas ppary (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.

Sitagliptina/metformina 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.

Dosificación y grupo etario:

Posología

La dosis del tratamiento antihiper glucémico con sitagliptina/metformina se debe individualizar basándose en la pauta posológica actual del paciente, su eficacia y tolerancia, sin superar la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg de sitagliptina.

Adultos con función renal normal (TFG $\geq$ 90 ml/min)

Posología para pacientes que no se controlen adecuadamente con su dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

En pacientes no controlados adecuadamente con metformina en monoterapia, la dosis inicial habitual consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (100 mg de dosis diaria total) junto con la dosis de metformina que ya esté tomando el paciente.

Posología para pacientes que ya se les esté tratando con la combinación de sitagliptina y metformina

En pacientes que cambian desde la administración conjunta de sitagliptina y metformina, sitagliptina/metformina se debe iniciar a la dosis de sitagliptina y metformina que ya estuvieran tomando.

Posología para pacientes que no se controlen adecuadamente con la terapia de combinación doble con la dosis máxima tolerada de metformina junto con una sulfonilurea

La dosis consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente. Cuando sitagliptina/metformina se usa en combinación con una sulfonilurea, puede ser necesaria una dosis menor de la sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Posología para pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por la dosis máxima tolerada de metformina y un agonista PPAR γ

La dosis consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente.

Posología para pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por insulina y la dosis máxima tolerada de metformina

La dosis consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente. Cuando sitagliptina/metformina se usa en combinación con insulina, puede ser necesaria una dosis menor de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Para las diferentes dosis de metformina, sitagliptina/metformina está disponible en concentraciones de 50 mg de sitagliptina junto con 850 mg de metformina hidrocloreto o junto con 1 000 mg de metformina hidrocloreto.

Todos los pacientes deben continuar con su dieta recomendada con una distribución adecuada de la ingesta de hidratos de carbono durante el día.

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co

   
@Invimacolombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario ningún ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular [TFG] ≥ 60 ml/min). Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento con medicamentos que contengan metformina y, al menos, una vez al año a partir de entonces. En pacientes expuestos a un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, p. ej., cada 3-6 meses.

La dosis máxima diaria de metformina se debe dividir preferiblemente en 2-3 dosis diarias. Se deben revisar los factores que puedan incrementar el riesgo de acidosis láctica antes de considerar el inicio con metformina en pacientes con TFG < 60 ml/min.

Si no se dispone de la dosis adecuada de sitagliptina/metformina, se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija.

<u>TFG ml/min</u>	<u>Metformina</u>	<u>Sitagliptina</u>
60-89	La dosis máxima diaria es de 3000 mg Se puede considerar la reducción de la dosis con relación al deterioro de la función renal.	La dosis máxima diaria es 100 mg.
45-59	La dosis máxima diaria es de 2000 mg La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	La dosis máxima diaria es 100 mg.
30-44	La dosis máxima diaria es de 1 000 mg La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	La dosis máxima diaria es 50 mg.
< 30	Metformina está contraindicada.	La dosis máxima diaria es 25 mg.

Insuficiencia hepática

No se debe usar sitagliptina/metformina en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada

Como la metformina y la sitagliptina se excretan por el riñón, sitagliptina/metformina se debe usar con precaución a medida que la edad aumenta. Es necesaria la

monitorización de la función renal para ayudar a prevenir la acidosis láctica asociada a la metformina, especialmente en los ancianos.

Población pediátrica

Sitagliptina/metformina no se debe utilizar en niños y adolescentes de 10 a 17 años debido a su escasa eficacia. No se ha estudiado el uso de sitagliptina/metformina en pacientes pediátricos menores de 10 años.

Forma de administración

Sitagliptina/metformina se debe administrar dos veces al día con las comidas para reducir las reacciones adversas gastrointestinales asociadas a la metformina.

Contraindicaciones:

Sitagliptina/metformina está contraindicado en pacientes con:

- hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes
- cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética)
- pre-coma diabético
- insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min)
- problemas agudos con capacidad para alterar la función renal, como:
 - deshidratación
 - infección grave
 - shock
 - administración intravascular de agentes de contraste yodados
- enfermedad aguda o crónica que puede producir hipoxia tisular, como:
 - insuficiencia cardíaca o respiratoria
 - infarto de miocardio reciente
 - shock
- insuficiencia hepática
- intoxicación aguda por alcohol, alcoholismo
- lactancia

Precauciones y advertencias:

General

Sitagliptina/metformina no se debe usar en pacientes con diabetes tipo 1 y no se debe utilizar para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co

   
@Invimacolombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Pancreatitis aguda

El uso de inhibidores de la DPP-4 se ha asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal grave y persistente. Se ha observado la desaparición de la pancreatitis después de la interrupción de la sitagliptina (con o sin tratamiento de apoyo), pero muy raramente han sido notificados casos de pancreatitis necrosante o hemorrágica y/o muerte. Si hay sospecha de pancreatitis, tanto la administración de sitagliptina/metformina como la de otros medicamentos potencialmente sospechosos debe ser interrumpida; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento con sitagliptina/metformina. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave que se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), la metformina se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar con un profesional sanitario.

Los medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y AINEs) se deben iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier proceso asociado a hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica.

Se debe informar a los pacientes o a los cuidadores acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo ($< 7,35$), niveles de lactato plasmático aumentados (> 5 mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico y del cociente lactato/piruvato.

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Pacientes con enfermedades mitocondriales conocidas o con sospecha de enfermedades mitocondriales:

En los pacientes con enfermedades mitocondriales conocidas, como el síndrome de encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios similares a ictus (MELAS) y la diabetes de herencia materna y sordera (MIDD), no se recomienda el uso de metformina debido al riesgo de exacerbación de la acidosis láctica y de complicaciones neurológicas que pueden provocar un empeoramiento de la enfermedad.

En caso de signos y síntomas indicativos de síndrome de MELAS o de MIDD tras la toma de metformina, se debe retirar inmediatamente el tratamiento con metformina y realizar una rápida evaluación diagnóstica.

Función renal

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento y, de forma regular a partir de entonces. Sitagliptina/metformina está contraindicado en pacientes con TFG < 30 ml/min y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal.

Hipoglucemia

Los pacientes que reciben sitagliptina/metformina en combinación con una sulfonilurea o con insulina pueden tener el riesgo de padecer hipoglucemia. Por tanto, puede ser necesario realizar una reducción de la dosis de la sulfonilurea o insulina.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves en pacientes tratados con sitagliptina en informes poscomercialización. Entre estas reacciones están anafilaxia, angioedema y enfermedades exfoliativas de la piel, como el síndrome de Stevens-Johnson. La aparición de estas reacciones se produjo en los primeros 3 meses después del inicio del tratamiento con sitagliptina y algunos casos se produjeron después de la primera dosis. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, se debe suspender el tratamiento con sitagliptina/metformina, se debe valorar las posibles causas del acontecimiento y se debe instaurar un tratamiento alternativo para la diabetes.

Penfigoide bulloso

Hay informes de poscomercialización de penfigoide buloso en pacientes que toman inhibidores de la DPP-4 incluyendo sitagliptina. En caso de sospecha de penfigoide buloso, el tratamiento con sitagliptina/metformina se debe interrumpir.

Cirugía

Sitagliptina/metformina se debe suspender en el momento de la cirugía con anestesia general, espinal o epidural. El tratamiento se puede reanudar pasadas 48 horas desde la cirugía o tras la reanudación de la nutrición oral, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Administración de medios de contraste yodados

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, que puede ocasionar la acumulación de metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Por tanto, la administración de sitagliptina/metformina se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

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

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

Déficit de vitamina B12

La metformina puede reducir los niveles séricos de vitamina B12. El riesgo de niveles bajos de vitamina B12 aumenta con el incremento de la dosis de metformina, la duración del tratamiento y/o en pacientes con factores de riesgo conocidos que causan déficit de vitamina B12. En caso de sospecha de déficit de vitamina B12 (como anemia o neuropatía), se debe vigilar los niveles séricos de vitamina B12. Podría ser necesario el control periódico de la vitamina B12 en pacientes con factores de riesgo de déficit de vitamina B12. Se debe continuar el tratamiento con metformina mientras se tolere, no esté contraindicado y se proporcione un tratamiento correctivo apropiado para el déficit de vitamina B12 en línea con las actuales guías clínicas.

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Interacciones:

La administración conjunta de dosis múltiples de sitagliptina (50 mg dos veces al día) junto con metformina (1 000 mg dos veces al día) no alteró significativamente la farmacocinética de la sitagliptina ni de la metformina en pacientes con diabetes tipo 2.

No se han realizado estudios de interacciones farmacocinéticas de sitagliptina/metformina con otros medicamentos; sin embargo, sí se han realizado dichos estudios con los principios activos individualmente, es decir, con sitagliptina y metformina por separado.

Uso concomitante no recomendado

Alcohol

La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, especialmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática.

Medios de contraste yodados

La administración de sitagliptina/metformina se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Combinaciones que requieren precauciones de empleo

Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los diuréticos del asa. Cuando se inicien o se utilicen estos productos en combinación con metformina, es necesario supervisar de manera estrecha la función renal.

El uso concomitante de medicamentos que interfieren con los sistemas frecuentes de transporte tubular renal implicados en la eliminación renal de metformina (p. ej., el transportador 2 de catión orgánico [OCT2]/inhibidores de extrusión de

multifármacos y toxinas [MATE] tales como ranolazina, vandetanib, dolutegravir y cimetidina) podría aumentar la exposición sistémica a metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Considerar los beneficios y los riesgos del uso concomitante. Cuando se coadministran tales medicamentos, se debe considerar realizar una vigilancia estrecha del control glucémico, el ajuste de dosis dentro de la posología recomendada y cambios en el tratamiento diabético.

Los glucocorticoides (administrados tanto por vías sistémicas como locales), los agonistas beta-2 y los diuréticos tienen actividad hiperglucémica intrínseca. Se debe informar al paciente y se debe realizar una monitorización más frecuente de la glucemia, especialmente al comienzo del tratamiento con dichos medicamentos. Si es necesario, se deberá ajustar la dosis del medicamento antihiperglucémico durante el tiempo que dure la administración conjunta con cualquiera de los otros medicamentos y al suspenderlos.

Los inhibidores de la ECA (IECA) pueden reducir los niveles de glucemia. Si es necesario, se deberá ajustar la dosis del medicamento antihiperglucémico durante el tiempo que dure la administración conjunta con el IECA y al suspenderlo.

Efectos de otros medicamentos sobre la sitagliptina

Los datos in vitro y clínicos descritos a continuación sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas después de la administración conjunta de otros medicamentos es bajo.

Los estudios in vitro indicaron que la enzima principal responsable del metabolismo limitado de la sitagliptina es el CYP3A4, con contribución del CYP2C8. En pacientes con función renal normal, el metabolismo, incluido el que se produce a través de CYP3A4, desempeña sólo un pequeño papel en el aclaramiento de la sitagliptina. El metabolismo puede desempeñar un papel más importante en la eliminación de la sitagliptina en el contexto de una insuficiencia renal grave o una enfermedad renal terminal (ERT). Por esta razón, es posible que los inhibidores potentes de CYP3A4 (es decir, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina) puedan alterar la farmacocinética de la sitagliptina en pacientes con insuficiencia renal grave o ERT. No se han evaluado los efectos de los inhibidores potentes de CYP3A4 en el contexto de la insuficiencia renal en un estudio clínico.

Los estudios de transporte in vitro demostraron que la sitagliptina es un sustrato de la glucoproteína P y del transportador de aniones orgánicos-3 (OAT3). El transporte de la sitagliptina mediado por OAT3 fue inhibido in vitro por el probenecid, aunque el

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

riesgo de interacciones clínicamente significativas se considera que es bajo. No se ha evaluado in vivo la administración concomitante de inhibidores de OAT3.

Ciclosporina: Se realizó un estudio para evaluar el efecto de la ciclosporina, un potente inhibidor de la glucoproteína P, sobre la farmacocinética de la sitagliptina. La administración conjunta de una dosis oral única de 100 mg de sitagliptina y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina aumentó el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de la sitagliptina en aproximadamente un 29 % y un 68 %, respectivamente. Estos cambios en la farmacocinética de la sitagliptina no se consideraron clínicamente significativos. El aclaramiento renal de la sitagliptina no se alteró significativamente. Por tanto, no serían de esperar interacciones significativas con otros inhibidores de la glucoproteína P.

Efectos de la sitagliptina sobre otros medicamentos

Digoxina: Sitagliptina tuvo un efecto pequeño sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina. Después de la administración concomitante de 0,25 mg de digoxina con 100 mg de sitagliptina al día durante 10 días, el AUC plasmático de digoxina aumentó una media de 11 % y la $C_{m\acute{a}x}$ plasmática una media de 18 %. No se recomienda ajustar la dosis de digoxina. Sin embargo, se debe vigilar a los pacientes con riesgo de toxicidad por digoxina cuando se administren de forma concomitante sitagliptina y digoxina.

Los datos in vitro sugieren que la sitagliptina no inhibe ni induce las isoenzimas CYP450. En ensayos clínicos, la sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de la metformina, la gliburida, la simvastatina, la rosiglitazona, la warfarina o los anticonceptivos orales, aportando pruebas in vivo de una baja propensión para producir interacciones con sustratos de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 y el transportador de cationes orgánicos (OCT). La sitagliptina podría ser un inhibidor leve de la glucoproteína P in vivo.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo

No existen datos adecuados sobre la utilización de sitagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han demostrado toxicidad para la reproducción con dosis altas de sitagliptina.

Datos limitados sugieren que el uso de metformina en mujeres embarazadas no se asocia con un incremento del riesgo de malformaciones congénitas. Los estudios en

animales no muestran efectos dañinos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal.

No se debe utilizar sitagliptina/metformina durante el embarazo. Si la paciente desea quedarse embarazada o si se produce un embarazo, el tratamiento se debe interrumpir y cambiar a la paciente lo antes posible a un tratamiento con insulina.

Lactancia

No se han realizado estudios en animales durante la lactancia con los principios activos combinados de este medicamento. En estudios realizados con los principios activos individualmente, tanto la sitagliptina como la metformina se excretan en la leche de ratas lactantes. La metformina se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Se desconoce si la sitagliptina se excreta en la leche materna. Por tanto, no se debe usar sitagliptina/metformina en mujeres que se encuentren en periodo de lactancia.

Fertilidad

Los datos en animales no sugieren un efecto del tratamiento con sitagliptina sobre la fertilidad masculina y femenina. Los datos en humanos son insuficientes.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La influencia de sitagliptina/metformina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, al conducir o utilizar máquinas, se debe tener en cuenta que se han notificado mareos y somnolencia con la utilización de sitagliptina.

Además, se debe avisar a los pacientes acerca del riesgo de hipoglucemia cuando se usa sitagliptina/metformina en combinación con una sulfonilurea o con insulina.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

No se han realizado estudios clínicos terapéuticos con los comprimidos de sitagliptina/metformina, pero se ha demostrado la bioequivalencia de sitagliptina/metformina con la administración conjunta de sitagliptina y metformina. Se han notificado reacciones adversas graves, incluyendo pancreatitis y reacciones de hipersensibilidad. Se ha notificado hipoglucemia en combinación con sulfonilurea (13,8 %) e insulina (10,9 %).

Tabla de reacciones adversas

Sitagliptina y metformina

A continuación, se enumeran las reacciones adversas por término preferido de MedDRA, por el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia absoluta (Tabla 1). Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Frecuencia de reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos controlados con placebo de sitagliptina y metformina en monoterapia, y en la experiencia postcomercialización

Reacción adversa	Frecuencia de la reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
trombocitopenia	Rara
Trastornos del sistema inmunológico	
reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas*†	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
hipoglucemia†	Frecuente
disminución/déficit de Vitamina B12†	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	
somnolencia	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
enfermedad pulmonar intersticial*	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	
diarrea	Poco frecuente
náuseas	Frecuente
flatulencia	Frecuente

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co






Línea anticorrupción: (601) 242 5040
 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60
  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

estreñimiento	Poco frecuente	
dolor abdominal superior	Poco frecuente	
vómitos	Frecuente	
pancreatitis aguda^{*,†,‡}	Frecuencia conocida	no
pancreatitis hemorrágica mortal y no mortal y pancreatitis necrosante^{*,†}	Frecuencia conocida	no
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
prurito[*]	Poco frecuente	
angioedema^{*,†}	Frecuencia conocida	no
erupción cutánea^{*,†}	Frecuencia conocida	no
urticaria^{*,†}	Frecuencia conocida	no
vasculitis cutánea^{*,†}	Frecuencia conocida	no
enfermedades exfoliativas de la piel incluyendo síndrome de Stevens-Johnson^{*,†}	Frecuencia conocida	no
penfigoide bulloso[*]	Frecuencia conocida	no
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
artralgia[*]	Frecuencia conocida	no
mialgia[*]	Frecuencia conocida	no
dolor en una extremidad[*]	Frecuencia conocida	no
dolor de espalda[*]	Frecuencia conocida	no
artropatía[*]	Frecuencia conocida	no
Trastornos renales y urinarios		
función renal alterada[*]	Frecuencia conocida	no
insuficiencia renal aguda[*]	Frecuencia conocida	no

*Las reacciones adversas fueron identificadas a través de la vigilancia poscomercialización.

†Ver sección precauciones y advertencias

‡Ver a continuación Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS.

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Algunas reacciones adversas se observaron con mayor frecuencia en los estudios de uso combinado de sitagliptina y metformina con otros medicamentos antidiabéticos que en los estudios de sitagliptina y metformina en monoterapia. Reacciones adversas como hipoglucemia (muy frecuentes con sulfonilurea o insulina), estreñimiento (frecuentes con sulfonilurea), edema periférico (frecuentes con pioglitazona) y cefalea y sequedad de boca (poco frecuentes con insulina).

Sitagliptina

En ensayos en monoterapia en los que se administraron 100 mg de sitagliptina sola una vez al día comparados con placebo, las reacciones adversas notificadas fueron dolor de cabeza, hipoglucemia, estreñimiento y mareos.

Entre estos pacientes, los acontecimientos adversos notificados independientemente de su relación causal con la medicación que se produjeron en al menos el 5 % fueron las infecciones de vías respiratorias superiores y la nasofaringitis. Además, se notificaron casos de artrosis y dolor en la extremidad con frecuencias definidas como poco frecuentes (> 0,5 % superior entre los usuarios de sitagliptina con respecto a la ocurrida en el grupo control).

Metformina

Los síntomas gastrointestinales fueron notificados como muy frecuentes en los estudios clínicos y en el uso poscomercialización de metformina. Síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida de apetito se producen con más frecuencia durante el inicio del tratamiento y desaparecen espontáneamente en la mayoría de los casos. Otras reacciones adversas asociadas con metformina incluyen sabor metálico (frecuente); acidosis láctica, trastornos de la función hepática, hepatitis, urticaria, eritema y prurito (muy raras). Las categorías de frecuencia se basan en la información disponible de la Ficha Técnica de metformina en la UE.

Población pediátrica

En los estudios clínicos realizados con sitagliptina/metformina en pacientes pediátricos de 10 a 17 años con diabetes mellitus tipo 2, el perfil de reacciones adversas fue por lo general comparable al observado en adultos. En pacientes pediátricos con o sin insulina de base, la sitagliptina se asoció con un riesgo mayor de hipoglucemia.

Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

El Estudio de Evaluación de los Resultados Cardiovasculares con Sitagliptina (TECOS) incluyó 7 332 pacientes tratados con sitagliptina, 100 mg al día (o 50 mg al día si la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) basal era ≥ 30 y < 50 ml/min/1,73 m²) y 7 339 pacientes tratados con placebo en la población por intención de tratar. Ambos tratamientos se añadieron al tratamiento habitual con el fin de conseguir los objetivos regionales estándares de HbA1c y factores de riesgo cardiovascular. La incidencia global de acontecimientos adversos graves en los pacientes que estaban recibiendo sitagliptina fue similar a la de los pacientes que recibieron placebo.

En la población por intención de tratar, entre los pacientes que utilizaban insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 2,7 % en los pacientes tratados con sitagliptina y de 2,5 % en los pacientes tratados con placebo; entre los pacientes que no estaban utilizando insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 1,0 % en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0,7 % en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de acontecimientos de pancreatitis confirmados por adjudicación fue de 0,3% en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0,2 % en los pacientes tratados con placebo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

Sobredosis:

Durante estudios clínicos controlados en pacientes sanos, fueron administradas dosis únicas de hasta 800 mg de sitagliptina. En uno de los ensayos clínicos, se observaron aumentos mínimos del QTc, no considerados clínicamente relevantes, con una dosis de 800 mg de sitagliptina. No se dispone de experiencia de tratamiento en ensayos clínicos con dosis superiores a 800 mg. En ensayos a dosis múltiples fase I, no se observaron reacciones adversas clínicas relacionadas con la dosis con la administración de sitagliptina a dosis de hasta 600 mg al día durante períodos de hasta 10 días y 400 mg al día durante períodos de hasta 28 días.

Una sobredosis elevada de metformina (o riesgos coexistentes de acidosis láctica) puede producir acidosis láctica, que se considera una emergencia médica y se debe tratar en el hospital. El método más eficaz para eliminar el lactato y la metformina es la hemodiálisis.

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co


@InvimaColombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

En ensayos clínicos, aproximadamente el 13,5 % de la dosis se eliminó durante una sesión de hemodiálisis de duración de 3 a 4 horas. Puede valorarse la necesidad de realizar una hemodiálisis prolongada si se considera clínicamente adecuado. Se desconoce si la sitagliptina es dializable por diálisis peritoneal.

En caso de que se produzca una sobredosis, es razonable emplear las medidas de apoyo habituales, p. ej., eliminar el material no absorbido del tubo digestivo, emplear monitorización clínica (incluyendo la obtención de un electrocardiograma) e instaurar tratamiento de apoyo si es necesario.

Adicionalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

Norma Farmacológica: 8.2.3.0.N20

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
A10BD07	SITAGLIPTINA CLORHIDRATO MONOHIDRATO EQUIVALENTE A SITAGLIPTINA + METFORMINA CLORHIDRATO	TABLETA DE LIBERACIÓN PROLONGADA	50 mg + 1000 mg
A10BD07	SITAGLIPTINA CLORHIDRATO MONOHIDRATO EQUIVALENTE A SITAGLIPTINA + METFORMINA CLORHIDRATO	TABLETA DE LIBERACIÓN PROLONGADA	100 mg + 1000 mg

Asimismo, la Sala encuentra que:

ALTUXERINMET® 100MG

Una vez revisada la documentación allegada mediante Radicados 20211301187 / Radicado 20251249919 y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante auto No. 2025005897 de 13/05/2025, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia in vivo en condiciones de ayuno y alimentación del producto ALTUXERIN MET® SITAGLIPTINA 100 MG + METFORMINA CLORHIDRATO 1000 MG tabletas de liberación prolongada (SITAGLIPTINA CLORHIDRATO MONOHIDRATO EQUIVALENTE A SITAGLIPTINA + METFORMINA CLORHIDRATO), fabricado por Sandoz Private Limited. Plot No. 8-A/2 & 8-B, TTC Industrial Area, Kalwe Block, Village Dighe, Navi Mumbai, Thane 400708 Maharashtra State, India., frente al producto de referencia Janumet® RX (Sitagliptina [como fosfato

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co






Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60
  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

monohidrato]/metformina clorhidrato) de Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty Limited Level 1 Building A, 26 Talavera Road, Macquarie Park NSW 2113 Australia.

ALTUXERINMET® 50MG

Una vez revisada la documentación allegada mediante Radicados 20221057237 / Radicado 20251218404, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante auto No. 2024002187 de 13/05/2025, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioexención por proporcionalidad de dosis del del producto ALTUXERIN MET® SITAGLIPTINA 50 MG + METFORMINA CLORHIDRATO 1000 MG tabletas de liberación prolongada (SITAGLIPTINA CLORHIDRATO MONOHIDRATO EQUIVALENTE A SITAGLIPTINA + METFORMINA CLORHIDRATO), fabricado por Sandoz Private Limited. Plot No. 8-A/2 & 8-B, TTC Industrial Area, Kalwe Block, Village Dighe, Navi Mumbai, Thane 400708 Maharashtra State, India., frente al Biolote ALTUXERIN MET® SITAGLIPTINA 100 MG + METFORMINA CLORHIDRATO 1000 MG tabletas de liberación prolongada (SITAGLIPTINA CLORHIDRATO MONOHIDRATO EQUIVALENTE A SITAGLIPTINA + METFORMINA CLORHIDRATO), fabricado por Sandoz Private Limited. Plot No. 8-A/2 & 8-B, TTC Industrial Area, Kalwe Block, Village Dighe, Navi Mumbai, Thane 400708 Maharashtra State, India.

3.1.3.3 CIPDIAPTIN ® 25 mg

Expediente : 20213965
Radicado : 20211222567 / 20241227637 / 20241249987 / 20251169293
Fecha : 02/07/2025
Interesado : CIPLA LTD

Composición: Cada tableta recubierta contiene sitagliptina clorhidrato monohidrato equivalente a 25 mg de sitagliptina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Los comprimidos recubiertos de Sitagliptina están indicados para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2:

Como monoterapia:

- En pacientes controlados inadecuadamente con dieta y ejercicio por sí solos y para los que el uso de metformina no es adecuado debido a contraindicaciones o intolerancia.

Como terapia oral doble en combinación con:

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

📍 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 ☎ PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

- Metformina en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento de metformina sola, no proporcionen un control glucémico adecuado.
- Una sulfonilurea en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con la dosis máxima tolerada de una sulfonilurea sola, no proporcionen un control glucémico adecuado y cuando la metformina no sea adecuada debido a contraindicaciones o intolerancia.
- Un agonista del receptor gamma activado de proliferador de peroxisoma (PPAR γ) (por ejemplo, tiazolidindiona) cuando el uso de agonista PPAR γ es adecuado y en aquellos casos en los que la dieta y el ejercicio, junto al tratamiento de un agonista PPAR γ solo, no proporcionen un control glucémico adecuado.

Como terapia oral triple en combinación con:

- Una sulfonilurea y metformina en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual con estos medicamentos, no proporcionen un control glucémico adecuado.
- Un agonista PPAR γ y metformina cuando el uso de agonista PPAR γ es adecuado y en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual con estos medicamentos, no proporcionen un control glucémico adecuado.

Los comprimidos recubiertos de Sitagliptina están además indicados como terapia adicional a insulina (con o sin metformina) en los casos en los que la dieta y el ejercicio más una dosis estable de insulina, no proporcionen un control glucémico adecuado.

Solicitud: el interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2025004562 emitido mediante Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte numeral 3.1.7.32, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica de producto nuevo con fines de obtención de registro sanitario
- Información para prescribir Versión agosto-2024, allegado mediante radicado No. 20241249987
- Inserto Versión agosto-2024, allegado mediante radicado No. 20241249987

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20211222567 / 20241227637 / 20241249987 / 20251169293 se presenta respuesta a Auto No. 2025004562 emitido mediante Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte numeral 3.1.7.32, solicitando la aprobación de: 1) evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario y 2) inserto e información para prescribir para sitagliptina clorhidrato tabletas recubiertas por 25 mg (Cipdiaptin®).

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

La Sala encuentra que, una vez revisada la documentación allegada, recomienda negar el estudio de bioexención por proporcionalidad de dosis del producto CIPDIAPTIN® 25 mg (Sitagliptina Clorhidrato Monohidrato) Tableta recubierta fabricado por SAG MANUFACTURING, S.L.U. ubicado en Carretera Nacional 1, Km 36, 28750 San Agustín de Guadalix, 28750 Madrid España; frente al biolote CIPDIAPTIN® 100 mg (Sitagliptina Clorhidrato Monohidrato) Tableta recubierta del mismo fabricante.

Lo anterior, por cuanto:

1. No allegaron la respectiva validación de metodología analítica para cada uno de los medios de disolución requeridos pH 1.2, 4.5 y 6.8, así como tampoco allegaron justificación técnica alguna para la no presentación de éstos.

3.1.3.4 CIPDIAPTIN® 50 mg

Expediente : 20214089
Radicado : 20211223996 / 20241220142 / 20241232879
Fecha : 10/09/2024
Interesado : CIPLA LTD

Composición: Cada tableta recubierta contiene sitagliptina clorhidrato monohidrato equivalente a 50 mg de sitagliptina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Los comprimidos recubiertos de Sitagliptina están indicados para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2:

Como monoterapia:

- En pacientes controlados inadecuadamente con dieta y ejercicio por sí solos y para los que el uso de metformina no es adecuado debido a contraindicaciones o intolerancia.

Como terapia oral doble en combinación con:

- Metformina en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento de metformina sola, no proporcionen un control glucémico adecuado.
- Una sulfonilurea en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con la dosis máxima tolerada de una sulfonilurea sola, no proporcionen un control glucémico adecuado y cuando la metformina no sea adecuada debido a contraindicaciones o intolerancia.
- Un agonista del receptor gamma activado de proliferador de peroxisoma (PPAR γ) (por ejemplo, tiazolidindiona) cuando el uso de agonista PPAR γ es adecuado y en aquellos

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

casos en los que la dieta y el ejercicio, junto al tratamiento de un agonista PPAR γ solo, no proporcionen un control glucémico adecuado.

Como terapia oral triple en combinación con:

- Una sulfonilurea y metformina en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual con estos medicamentos, no proporcionen un control glucémico adecuado.
- Un agonista PPAR γ y metformina cuando el uso de agonista PPAR γ es adecuado y en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual con estos medicamentos, no proporcionen un control glucémico adecuado.

Los comprimidos recubiertos de Sitagliptina están además indicados como terapia adicional a insulina (con o sin metformina) en los casos en los que la dieta y el ejercicio más una dosis estable de insulina, no proporcionen un control glucémico adecuado.

Solicitud: el interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2024011985 emitido mediante Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte numeral 3.1.7.33, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica de producto nuevo con fines de obtención de registro sanitario
- Información para prescribir Versión agosto-2024, allegado mediante radicado No. 20241232879
- Inserto Versión agosto-2024, allegado mediante radicado No. 20241232879

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20211223996 / 20241220142 / 20241232879 se presenta respuesta a Auto No. 2024011985 emitido mediante Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte numeral 3.1.7.33, solicitando la aprobación de: 1) evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario y 2) inserto e información para prescribir para sitagliptina clorhidrato tabletas recubiertas por 50 mg (Cipdiaptin®).

La Sala encuentra que, una vez revisada la documentación allegada, recomienda negar el estudio de bioexención por proporcionalidad de dosis del producto CIPDIAPTIN® 50 mg (Sitagliptina Clorhidrato Monohidrato) Tableta recubierta fabricado por SAG MANUFACTURING, S.L.U. ubicado en Carretera Nacional 1, Km 36, 28750 San Agustín de Guadalix, 28750 Madrid España; frente al biolote CIPDIAPTIN® 100 mg (Sitagliptina Clorhidrato Monohidrato) Tableta recubierta del mismo fabricante.

Lo anterior, por cuanto:

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

1. No allegaron la respectiva validación de metodología analítica para cada uno de los medios de disolución requeridos pH 1.2 ,4.5 y 6.8, así como tampoco allegaron justificación técnica alguna para la no presentación de estás.

3.1.3.5 CIPDIAPTIN ® 100 mg

Expediente : 20213863
Radicado : 20211221824 / 20241220113 / 20241254935 / 20251144602
Fecha : 29/05/2025
Interesado : CIPLA LTD

Composición: Cada tableta recubierta contiene sitagliptina clorhidrato monohidrato equivalente a 100 mg de sitagliptina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Los comprimidos recubiertos de Sitagliptina están indicados para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2:

Como monoterapia:

- En pacientes controlados inadecuadamente con dieta y ejercicio por sí solos y para los que el uso de metformina no es adecuado debido a contraindicaciones o intolerancia.

Como terapia oral doble en combinación con:

- Metformina en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento de metformina sola, no proporcionen un control glucémico adecuado.
- Una sulfonilurea en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con la dosis máxima tolerada de una sulfonilurea sola, no proporcionen un control glucémico adecuado y cuando la metformina no sea adecuada debido a contraindicaciones o intolerancia.
- Un agonista del receptor gamma activado de proliferador de peroxisoma (PPAR γ) (por ejemplo, tiazolidindiona) cuando el uso de agonista PPAR γ es adecuado y en aquellos casos en los que la dieta y el ejercicio, junto al tratamiento de un agonista PPAR γ solo, no proporcionen un control glucémico adecuado.

Como terapia oral triple en combinación con:

- Una sulfonilurea y metformina en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual con estos medicamentos, no proporcionen un control glucémico adecuado.
- Un agonista PPAR γ y metformina cuando el uso de agonista PPAR γ es adecuado y en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual con estos medicamentos, no proporcionen un control glucémico adecuado.

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Los comprimidos recubiertos de Sitagliptina están además indicados como terapia adicional a insulina (con o sin metformina) en los casos en los que la dieta y el ejercicio más una dosis estable de insulina, no proporcionen un control glucémico adecuado.

Solicitud: el interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2025003180 emitido mediante Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte numeral 3.1.7.31 para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica de producto nuevo con fines de obtención de registro sanitario
- Información para prescribir Versión agosto-2024, allegado mediante radicado No. 20251144602
- Inserto Versión agosto-2024, allegado mediante radicado No. 20251144602

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2025003180 emitido mediante Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte numeral 3.1.7.31 para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica de producto nuevo con fines de obtención de registro sanitario, aprobación de información para prescribir e inserto Versión agosto-2024, allegados mediante Radicado No. 20251144602, para el medicamento Cipdiaptin® 100 mg, principio activo sitagliptina clorhidrato monohidrato equivalente a 100 mg de sitagliptina.

La Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición:

Cada tableta recubierta contiene sitagliptina clorhidrato monohidrato equivalente a 100 mg de sitagliptina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Monoterapia está 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

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

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 ppary, está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control de la glicemia en combinación con un agonista de ppary (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 ppary, está indicado en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control de la glicemia en combinación con metformina y un agonista ppary (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, está 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 más dieta y ejercicio no proporcionan un control glicémico adecuado.

Terapia combinada con insulina, está 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).

Dosificación / grupo etario:

Posología

La dosis es de 100 mg de sitagliptina una vez al día. Cuando se usa en combinación con metformina y un agonista ppary debe mantenerse la dosis de metformina y/o del agonista PPARY y sitagliptina administrarse de forma concomitante. Cuando sitagliptina se usa en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver precauciones y advertencias) Si se omite una dosis de

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

📍 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 ☎ PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

sitagliptina, debe tomarse en cuanto el paciente se acuerde. No debe tomarse una dosis doble el mismo día.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Cuando se considera el uso de sitagliptina en combinación con otro medicamento antidiabético, las condiciones de su uso en pacientes con insuficiencia renal deben ser controladas.

En pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular – TFG ≥ 60 a < 90 ml/min), no se requiere un ajuste de dosis.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG ≥ 45 a < 60 ml/min), no se requiere un ajuste de dosis.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG ≥ 30 a < 45 ml/min) la dosis de sitagliptina es 50 mg una vez al día.

En pacientes con insuficiencia renal grave (TFG ≥ 15 a < 30 ml/min) o con enfermedad renal terminal (ERT) (TFG < 15 ml/min), incluidos aquellos que requieren hemodiálisis o diálisis peritoneal, la dosis de sitagliptina es 25 mg una vez al día. El tratamiento puede ser administrado sin tener en cuenta el tiempo de diálisis.

Debido a que hay un ajuste de dosis basado en la función renal, se recomienda una evaluación de la función renal antes de iniciar el tratamiento con sitagliptina y posteriormente de forma periódica.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado sitagliptina en pacientes con insuficiencia hepática grave y se debe tener cuidado.

Sin embargo, dado que sitagliptina se elimina principalmente por vía renal, no se espera que la insuficiencia hepática grave afecte a la farmacocinética de sitagliptina.

Pacientes de edad avanzada

No se precisa un ajuste de dosis en función de la edad.

Población pediátrica

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Sitagliptina no se debe utilizar en niños y adolescentes de 10 a 17 años debido a su escasa eficacia. No se ha estudiado el uso de sitagliptina en pacientes pediátricos menores de 10 años.

Forma de administración

Sitagliptina puede tomarse con o sin alimentos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Generales

No debe utilizarse sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 1 ni en el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Pancreatitis aguda

El uso de inhibidores de la DPP-4 se ha asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal grave y persistente. Se ha observado la desaparición de la pancreatitis después de la interrupción de la sitagliptina (con o sin tratamiento de apoyo), pero muy raramente han sido notificados casos de pancreatitis necrosante o hemorrágica y/o muerte. Si hay sospecha de pancreatitis, tanto la administración de sitagliptina como la de otros medicamentos potencialmente sospechosos debe ser interrumpida; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento con sitagliptina. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Hipoglucemia cuando se usa en combinación con otros medicamentos antihiper glucemiantes

En los ensayos clínicos de Sitagliptina en monoterapia y en terapia combinada con medicamentos con un efecto hipoglucemiante no conocido (p.ej., metformina y/o un agonista PPAR γ), los índices de hipoglucemia notificados con sitagliptina fueron similares a los índices de los pacientes tratados con placebo. Se ha observado hipoglucemia cuando se usa sitagliptina en combinación con insulina o una sulfonilurea. Por tanto, puede considerarse dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver dosificación / grupo etario).

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co


@InvimaColombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Insuficiencia renal

Sitagliptina se excreta por vía renal. Para lograr concentraciones de sitagliptina en plasma similares a las de los pacientes con función renal normal, se recomiendan dosis menores en pacientes con TFG < 45 ml/min, así como en pacientes con ERT que requieren hemodiálisis o diálisis peritoneal (ver dosificación / grupo etario).

Cuando se considera el uso de sitagliptina en combinación con otro medicamento antidiabético, las condiciones de su uso en pacientes con insuficiencia renal deben ser controladas.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han recogido notificaciones postcomercialización de reacciones graves de hipersensibilidad en pacientes tratados con sitagliptina. Estas reacciones incluyen anafilaxia, angioedema y enfermedades exfoliativas de la piel, incluido el síndrome de Stevens-Johnson. La aparición de estas reacciones ocurrió en los tres primeros meses desde el inicio del tratamiento, algunos casos sucedieron después de la primera dosis. Si hay sospecha de una reacción de hipersensibilidad, se debe interrumpir el tratamiento con sitagliptina. Se deben evaluar otras causas potenciales del acontecimiento e iniciar un tratamiento alternativo para la diabetes.

Penfigoide bulloso

Hay informes de postcomercialización de penfigoide bulloso en pacientes que toman inhibidores de la DPP-4 incluyendo sitagliptina. En caso de sospecha de penfigoide bulloso, el tratamiento con sitagliptina se debe interrumpir.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Interacciones:

Efectos de otros fármacos sobre sitagliptina

Los datos clínicos descritos a continuación sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas por la coadministración de medicamentos es bajo.

Los ensayos *in vitro* indicaron que la principal enzima responsable del limitado metabolismo de sitagliptina es la CYP3A4, con contribución de la CYP2C8. En pacientes con función renal normal, el metabolismo, incluyendo la vía de la CYP3A4,

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

sólo tiene un pequeño papel en el aclaramiento de sitagliptina. El metabolismo puede tener una función más importante en la eliminación de sitagliptina en el curso de la insuficiencia renal grave o una enfermedad renal terminal (ERT). Por esta razón, es posible que los inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej. ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina) puedan alterar la farmacocinética de sitagliptina en pacientes con insuficiencia renal grave o con ERT. El efecto de los inhibidores potentes de la CYP3A4, en caso de insuficiencia renal, no se ha evaluado en un ensayo clínico.

Los ensayos *in vitro* de transporte mostraron que sitagliptina es un sustrato de la glucoproteína p y del transportador de aniones orgánicos-3 (OAT3). El transporte de sitagliptina mediado por OAT3 fue inhibido *in vitro* por probenecid, aunque el riesgo de interacciones clínicamente significativas se considera bajo. No se ha evaluado *in vivo* la administración concomitante de inhibidores de OAT3.

Metformina: La coadministración de dosis repetidas de 1.000 mg de metformina dos veces al día con 50 mg de sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2.

Ciclosporina: Se llevó a cabo un ensayo para evaluar el efecto de la ciclosporina, un potente inhibidor de la glucoproteína p, sobre la farmacocinética de sitagliptina. La coadministración de una dosis oral única de 100 mg de sitagliptina y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina aumentó los valores de AUC y C_{max} de sitagliptina en aproximadamente el 29% y el 68%, respectivamente. Estos cambios en la farmacocinética de sitagliptina no se consideraron clínicamente significativos. El aclaramiento renal de sitagliptina no se alteró de forma significativa. Por tanto, no es de esperar que se produzcan interacciones importantes con otros inhibidores de la glucoproteína p.

Efectos de sitagliptina sobre otros fármacos

Digoxina: Sitagliptina tuvo un efecto pequeño sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina. Después de la administración concomitante de 0,25 mg de digoxina con 100 mg de sitagliptina al día durante 10 días, el AUC plasmático de digoxina aumentó una media de 11% y la C_{max} plasmática una media de 18%. No se recomienda ajustar la dosis de digoxina. Sin embargo, se debe vigilar a los pacientes con riesgo de toxicidad por digoxina cuando se administren de forma concomitante sitagliptina y digoxina.

Los datos *in vitro* sugieren que sitagliptina ni inhibe ni induce las isoenzimas del CYP450. En los ensayos clínicos, sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de metformina, gliburida, simvastatina, rosiglitazona, warfarina o anticonceptivos orales, proporcionando evidencia de una escasa propensión a causar interacciones *in vivo* con sustratos de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 y transportador de cationes orgánicos (OCT). Sitagliptina puede ser un inhibidor moderado de la glucoproteína p *in vivo*.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos adecuados sobre el uso de sitagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción a dosis altas. Se desconoce el riesgo potencial para el ser humano. Ante la falta de datos en humanos, no debe utilizarse sitagliptina durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si sitagliptina se excreta en la leche materna humana. Los estudios realizados en animales han mostrado la excreción de sitagliptina en la leche materna. No debe utilizarse Sitagliptina durante la lactancia.

Fertilidad

Los datos en animales no sugieren un efecto del tratamiento con sitagliptina sobre la fertilidad masculina y femenina. Los datos en humanos son insuficientes.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de sitagliptina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, al conducir o utilizar máquinas, debe tenerse en cuenta que se han notificado casos de mareos y somnolencia.

Además, se debe avisar a los pacientes acerca del riesgo de hipoglucemia cuando se usa sitagliptina en combinación con una sulfonilurea o con insulina.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Se han notificado reacciones adversas graves, incluyendo pancreatitis y reacciones de hipersensibilidad. Se ha notificado hipoglucemia en combinación con sulfonilurea (4.7% - 13.8%) e insulina (9.6%) (ver precauciones y advertencias).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se indican a continuación (Tabla 1) clasificadas por sistemas y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Frecuencia de reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos controlados con placebo de sitagliptina en monoterapia y en la experiencia postcomercialización

Reacción adversa	Frecuencia de la reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
trombocitopenia	Rara
Trastornos del sistema inmunológico	
reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas*,†	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
hipoglucemia†	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	
dolor de cabeza	Frecuente
mareo	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
enfermedad pulmonar intersticial*	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	
estreñimiento	Poco frecuente
vómitos*	Frecuencia no conocida
pancreatitis aguda*,†,‡	Frecuencia no conocida
pancreatitis hemorrágica mortal y no mortal y pancreatitis necrosante*,†	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
prurito*	Poco frecuente
angioedema*,†	Frecuencia no conocida
erupción cutánea*,†	Frecuencia no conocida
urticaria*,†	Frecuencia no conocida
vasculitis cutánea*,†	Frecuencia no conocida

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co





 @invimacolombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60
  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

enfermedades exfoliativas de la piel incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson*,†	Frecuencia no conocida
penfigoide bulloso*	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
artralgia*	Frecuencia no conocida
mialgia*	Frecuencia no conocida
dolor de espalda*	Frecuencia no conocida
artropatía*	Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios	
función renal alterada*	Frecuencia no conocida
insuficiencia renal aguda*	Frecuencia no conocida

* Las reacciones adversas fueron identificadas a través de la vigilancia postcomercialización.

† Ver precauciones y advertencias

‡ Ver a continuación Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Además de las reacciones adversas relacionadas con el medicamento descritas anteriormente, las reacciones adversas notificadas independientemente de la relación causal con el medicamento y que se producen en al menos un 5%, y más frecuentemente en pacientes tratados con sitagliptina, fueron, infección del tracto respiratorio superior y nasofaringitis. Otras reacciones adversas notificadas independientemente de la relación causal con el medicamento que se produjeron con más frecuencia en los pacientes tratados con sitagliptina (sin alcanzar el nivel del 5%, pero que se produjeron con una incidencia superior al 0.5% y más alta en el grupo de sitagliptina que en el grupo control) fueron artrosis y dolor en las extremidades.

Algunas reacciones adversas se observaron con mayor frecuencia en los estudios de uso combinado de sitagliptina con otros medicamentos antidiabéticos que en los estudios de sitagliptina en monoterapia. Reacciones adversas como hipoglucemia (muy frecuente con la combinación de sulfonilurea y metformina), gripe (frecuente con insulina (con o sin metformina)), náusea y vómitos (frecuentes con metformina), flatulencia (frecuente con metformina o pioglitazona), estreñimiento (frecuente con la combinación de sulfonilurea y metformina), edema periférico (frecuente con pioglitazona o la combinación de pioglitazona y metformina), somnolencia y diarrea (poco frecuentes con metformina) y sequedad de boca (poco frecuente con insulina (con o sin metformina)).

Población pediátrica

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

En los ensayos clínicos realizados con sitagliptina en pacientes pediátricos de 10 a 17 años con diabetes mellitus tipo 2, el perfil de reacciones adversas fue comparable al observado en adultos.

Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS

El Estudio de Evaluación de los Resultados Cardiovasculares con Sitagliptina (TECOS) incluyó 7.332 pacientes tratados con sitagliptina, 100 mg al día (o 50 mg al día si la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) basal era ≥ 30 y < 50 ml/min/1,73 m²) y 7.339 pacientes tratados con placebo en la población por intención de tratar. Ambos tratamientos se añadieron al tratamiento habitual con el fin de conseguir los objetivos regionales estándares de HbA1c y factores de riesgo cardiovascular. La incidencia global de acontecimientos adversos graves en los pacientes que estaban recibiendo sitagliptina fue similar a la de los pacientes que recibieron placebo.

En la población por intención de tratar, entre los pacientes que utilizaban insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 2.7% en los pacientes tratados con sitagliptina y de 2.5% en los pacientes tratados con placebo; entre los pacientes que no estaban utilizando insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 1.0% en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0.7% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de acontecimientos de pancreatitis confirmados por adjudicación fue de 0.3% en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0.2 % en los pacientes tratados con placebo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

Sobredosis:

Durante los ensayos clínicos controlados en pacientes sanos, fueron administradas dosis únicas de hasta 800 mg de sitagliptina. En un ensayo con una dosis de 800 mg de sitagliptina, se observaron aumentos mínimos del QTc, que no se consideraron clínicamente relevantes. No hay experiencia con dosis mayores de 800 mg en ensayos clínicos. En ensayos clínicos de Fase I a dosis múltiples, no se observaron reacciones adversas clínicas relacionadas con dosis de hasta 600 mg de sitagliptina

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co


@InvimaColombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

por día durante periodos de hasta 10 días y dosis de 400 mg de sitagliptina por día durante periodos de hasta 28 días.

En caso de sobredosis, es razonable emplear las medidas de soporte habituales, p. ej., eliminar el material no absorbido del tubo digestivo, realizar un seguimiento clínico (incluso hacer un electrocardiograma) y, en caso necesario, instaurar un tratamiento de soporte.

Sitagliptina se dializa modestamente. En los ensayos clínicos, se eliminó aproximadamente el 13,5 % de la dosis durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas. Si es clínicamente apropiado, puede considerarse una hemodiálisis prolongada. Se desconoce si sitagliptina es dializable mediante diálisis peritoneal.

Adicionalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

Norma Farmacológica: 8.2.3.0.N10

Asimismo, la Sala encuentra que, una vez revisada la documentación allegada, recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vivo* en condiciones de ayuno para el producto CIPDIAPTIN® 100mg (Sitagliptina Clorhidrato Monohidrato) Tableta recubierta fabricado por SAG MANUFACTURING, S.L.U. ubicado en Carretera Nacional 1, Km 36, 28750 San Agustin de Guadalix, 28750 Madrid España; frente al producto de referencia JANUVIA® 100 mg tableta recubierta, fabricado por Merck Sharp & Dohme Ltd España.

3.1.3.6 GLIPTANEX® 50 mg

Expediente : 20218464
Radicado : 20211281151 / 20221009229 / 20241118693 / 20251125049
Fecha : 12/05/2025
Interesado : EXELTIS S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene sitagliptina clorhidrato monohidrato equivalente a sitagliptina 50 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Sitagliptina está indicado en pacientes adultos con Diabetes tipo II, para mejorar el control glucémico:

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co

   
@invimacolombia

Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Monoterapia:

- Pacientes en quienes la dieta y el ejercicio por si solos no han logrado un control adecuado y para los que el uso de Metformina no es viable, debido a contraindicaciones o intolerancia.

Duoterapia:

- Metformina para los pacientes en quienes la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento con metformina sola, no brindan un control glucémico adecuado.
- Sulfonilurea para los pacientes en quienes la dieta y el ejercicio, junto con la dosis máxima tolerada de una sulfonilurea sola, no brinden un control glucémico adecuado y cuando la metformina no sea adecuada debido a contraindicaciones o intolerancia.
- Tiazolidinadiona para los pacientes en quienes la dieta y el ejercicio, junto con una Tiazolidinadiona sola, no ofrezcan un control glucémico adecuado y cuando la metformina no sea adecuada debido a contraindicaciones o intolerancia.

Triterapia:

- Sulfonilurea y metformina en los pacientes en quienes la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual, no brinden un control glucémico adecuado.
- Tiazolidinadiona y metformina en los pacientes en quienes la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual, no proporcionen un control glucémico adecuado.
- Sitagliptina está indicado como terapia adicional a Insulina (con o sin metformina) para los pacientes en quienes la dieta y el ejercicio más una dosis adecuada de insulina, no proporcionen un control glucémico adecuado.

Solicitud: el interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición a la Resolución No. 2025015026 del 21/04/2025, con el fin de que se revoque el artículo primero y en su lugar continuar con la solicitud de aprobación de evaluación farmacológica y registro sanitario nuevo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta recurso de reposición a la Resolución No. 2025015026 del 21/04/2025, con el fin de que se revoque el artículo primero y en su lugar continuar con la solicitud de aprobación de evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario, para el medicamento Gliptanex® 50 mg, principio activo sitagliptina clorhidrato monohidrato equivalente a sitagliptina 50 mg.

La Sala encuentra que, una vez revisados los argumentos allegados en el recurso de reposición, ratifica el concepto del Acta No. 13 de 2024 SEM numeral 3.1.3.2, en el sentido de recomendar negar los estudios de bioexención por proporcionalidad de dosis para el producto GLIPTANEX® 50 mg (Sitagliptina Clorhidrato) tableta recubierta fabricado por Laboratorios Liconsa S.A. Avda. Miralcampo,7, Pol. Ind.

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



@Invimacolombia



Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Miralcampo, Azuqueca de Henares, 19200 Guadalajara, España, toda vez que la información solicitada en el Acta No. 13 de 2023, numeral 3.1.3.4., no fue allegada dentro de los términos establecidos en el auto 2024003441 del 06/03/2024.

El interesado indica que, allegó la información a través de anexos al expediente (20241215378 del 23/08/2024, 20241219040 del 27/08/2024 y 20241220357 del 28/08/2024), sin embargo, no procede el estudio de dichos anexos ya que fueron Radicados posterior a los términos establecidos en el auto 2024003441 del 06/03/2024, es decir, posterior a abril de 2024.

3.1.3.7 LAZADINA®

Expediente : 20220533
Radicado : 20221007729 / 20241188599
Fecha : 26/07/2024
Interesado : GENBIE S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 500 mg de abiraterona acetato

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Abiraterona en combinación con prednisona o prednisolona, está indicado para:

- El tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (MCRPC, por sus siglas en inglés) que sean asintomáticos o levemente sintomáticos, tras el fracaso con el tratamiento de privación de andrógenos.
- El tratamiento del cáncer de próstata metastásico avanzado (cáncer de próstata resistente a la castración) en pacientes que han recibido quimioterapia previa conteniendo un taxano.

Abiraterona está indicado en combinación con prednisona o prednisolona y con terapia de privación de andrógenos (ADT, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico de alto riesgo sin tratamiento hormonal previo (MHNCP, por sus siglas en inglés) o para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas (MHSPC, por sus siglas en inglés) de diagnosticado reciente de alto riesgo

Solicitud: el interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2024008761 emitido mediante Acta No. 13 de 2023 SEM numeral 3.1.3.5, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario
- Información para prescribir, allegado mediante radicado No. 20241188599
- Inserto, allegado mediante radicado No. 20241188599

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2024008761 emitido mediante Acta No. 13 de 2023 SEM numeral 3.1.3.5, para continuar con la aprobación de evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario y aprobación de información para prescribir e inserto allegados mediante radicado No. 20241188599, para el medicamento Lazadina®, principio activo abiraterona acetato 500 mg.

La Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de referencia con la siguiente información:

Composición: Cada tableta recubierta contiene 500 mg de abiraterona acetato

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Abiraterona en combinación con prednisona o prednisolona, está indicado para:

- El tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (MCRPC, por sus siglas en inglés) que sean asintomáticos o levemente sintomáticos, tras el fracaso con el tratamiento de privación de andrógenos.
- El tratamiento del cáncer de próstata metastásico avanzado (cáncer de próstata resistente a la castración) en pacientes que han recibido quimioterapia previa conteniendo un taxano.

Abiraterona está indicado en combinación con prednisona o prednisolona y con terapia de privación de andrógenos (ADT, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico de alto riesgo sin tratamiento hormonal previo (MHNCP, por sus siglas en inglés) o para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas (MHSPC, por sus siglas en inglés) de diagnosticado reciente de alto riesgo.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al acetato de abiraterona o alguno de los excipientes.
- Insuficiencia hepática grave (Clase C de Child-Pugh).
- Abiraterona con prednisona o prednisolona está contraindicado en combinación con Ra-223.
- En mujeres que están en embarazo o podrían potencialmente embarazarse.

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

📍 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 ☎ PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Precauciones y advertencias:

Hipertensión, hipopotasemia, retención de líquidos e Insuficiencia cardíaca por exceso de Mineralocorticoides.

Acetato de abiraterona puede causar Hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos como consecuencia del aumento de las concentraciones de Mineralocorticoides resultantes de la inhibición del CYP17.

La administración simultánea de un corticosteroide suprime el efecto de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), reduciendo con ello la incidencia y la gravedad de estas reacciones adversas. Este medicamento se debe Administrar con precaución a pacientes con enfermedades subyacentes que puedan verse agravadas por elevaciones de la presión arterial, hipopotasemia (p. Ej., pacientes tratados con glucósidos cardíacos) o retención de líquidos (p. Ej., pacientes con insuficiencia cardíaca), angina de pecho grave o inestable, infarto de miocardio reciente o arritmia ventricular y pacientes con insuficiencia renal grave.

Acetato de abiraterona se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular. Los ensayos fase III realizados con acetato de abiraterona excluyeron a pacientes con hipertensión no controlada, cardiopatía clínicamente significativa evidenciada por infarto de miocardio, o episodios trombóticos arteriales en los últimos 6 meses, angina grave o inestable, insuficiencia cardíaca de clase III o IV de la New York Heart Association (NYHA) (Estudio 301) o insuficiencia cardíaca de clase II a IV (estudio 302) o fracción de eyección cardíaca < 50%.

En el estudio 302 se excluyó a los pacientes con fibrilación auricular u otras arritmias cardíacas con necesidad de tratamiento médico. No se ha establecido la seguridad en pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) < 50 % o insuficiencia cardíaca de clase III o IV de la NYHA (en el estudio 301) o insuficiencia cardíaca de clase II a IV de la NYHA (en el estudio 302).

Antes de tratar a pacientes con un riesgo significativo de insuficiencia cardíaca congestiva (p.ej., historial de insuficiencia cardíaca, hipertensión no controlada, o episodios cardíacos tales como cardiopatía isquémica), se debe considerar la obtención de una evaluación de la función cardíaca (p.ej., electrocardiograma).

Antes del tratamiento con acetato de abiraterona, se debe tratar la insuficiencia cardíaca y optimizar la función cardíaca. Se debe corregir y controlar la hipertensión, la hipopotasemia y la retención de líquidos. durante el tratamiento, se debe monitorizar la presión arterial, la potasemia, la retención de líquidos (aumento de peso, edema periférico) y otros signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva cada dos semanas durante 3 meses, posteriormente una vez al mes y se deben corregir las anomalías. Se ha observado prolongación del intervalo QT en

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co


@InvimaColombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

pacientes que experimentan hipopotasemia asociada al tratamiento con acetato de abiraterona. Se debe evaluar la función cardíaca como está clínicamente indicado, establecer su manejo adecuado y considerar suspender este tratamiento si hay un descenso clínicamente significativo en la función cardíaca.

Hepatotoxicidad e insuficiencia hepática

En ensayos clínicos controlados se observaron importantes elevaciones de las enzimas hepáticas que obligaron a suspender el tratamiento o a modificar la dosis. Se debe medir las concentraciones de transaminasas séricas antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes. Si aparecen síntomas o signos clínicos indicativos de hepatotoxicidad, se debe medir inmediatamente las transaminasas séricas. Si en cualquier momento la ALT o la AST aumentan más de 5 veces por encima del LSN, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento y monitorizar muy estrechamente la función hepática. Una vez que las pruebas de la función hepática vuelvan al valor basal del paciente, se podrá reanudar el tratamiento a dosis reducidas. Si los pacientes desarrollan hepatotoxicidad grave (ALT o AST 20 veces por encima del LSN) en cualquier momento durante el tratamiento, se debe suspender el mismo y no se debe reanudar en estos pacientes. Los pacientes con hepatitis vírica activa o sintomática fueron excluidos de los ensayos clínicos; en consecuencia, no existen datos que respalden el uso de acetato de abiraterona en esta población.

No hay datos sobre la seguridad ni eficacia clínica de dosis múltiples de acetato de abiraterona cuando se administra a pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (clase B o C de Child-Pugh). Se debe evaluar con precaución el uso de acetato de abiraterona en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en los cuales el beneficio debe superar claramente el posible riesgo. Acetato de abiraterona no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (contraindicado). Durante la comercialización se han notificado casos raros de insuficiencia hepática aguda y hepatitis fulminante, algunos con desenlace mortal.

Retirada de corticosteroides y respuesta a situaciones de estrés

Se recomienda precaución y monitorizar la insuficiencia adrenocortical si los pacientes dejan de tomar prednisona o prednisolona. Si se mantiene el tratamiento con acetato de abiraterona después de retirar los corticosteroides, se debe controlar en los pacientes la aparición de síntomas por exceso de mineralocorticoides. En pacientes tratados con prednisona o prednisolona que se vean sometidos a más estrés de lo habitual, puede estar indicado un aumento de la dosis de corticosteroides antes, durante y después de la situación estresante.

Densidad ósea

En los hombres con cáncer de próstata metastásico avanzado (cáncer de próstata resistente a castración) la densidad ósea puede estar reducida. El uso de acetato de abiraterona en combinación con un glucocorticoide puede aumentar este efecto.

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Uso previo de ketoconazol

En pacientes previamente tratados con ketoconazol para cáncer de próstata se pueden esperar menores tasas de respuesta.

Hiperglucemia

El uso de glucocorticoides puede aumentar la hiperglucemia, por lo que se debe medir con frecuencia la glucemia en pacientes diabéticos.

Hipoglucemia

Se han notificado casos de hipoglucemia cuando se administró abiraterona más prednisona/prednisolona en pacientes con diabetes preexistente tratados con pioglitazona o repaglinida; por lo tanto, se debe monitorizar la glucemia en pacientes diabéticos.

Uso con quimioterapia

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del uso concomitante de acetato de abiraterona con quimioterapia citotóxica.

Intolerancia a los excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de LAPP o mal absorción de glucosagalactosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento también contiene más de 1 mmol (o 27,2 mg) de sodio por dosis de cuatro comprimidos, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Riesgos potenciales

En hombres con cáncer de próstata metastásico puede aparecer anemia y disfunción sexual incluyendo a aquellos en tratamiento con acetato de abiraterona.

Efectos sobre el músculo esquelético

Se han notificado casos de miopatía en pacientes tratados con acetato de abiraterona. Algunos pacientes tuvieron rabdomiólisis con insuficiencia renal. La mayoría de los casos se desarrollaron en el primer mes de tratamiento y se recuperaron tras la retirada del tratamiento con acetato de abiraterona. Se recomienda precaución en los pacientes tratados simultáneamente con medicamentos asociados con casos de miopatía/rabdomiólisis.

Interacciones con otros medicamentos

Debido al riesgo de disminución de la exposición a abiraterona, durante el tratamiento se deben evitar los inductores potentes del CYP3A4 a menos que no exista alternativa terapéutica.

Combinación de abiraterona y prednisona/prednisolona con Ra-223

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

El tratamiento con abiraterona y prednisona/prednisolona en combinación con Ra-223 está contraindicado debido a un aumento del riesgo de fracturas y una tendencia a una mayor mortalidad entre los pacientes con cáncer de próstata asintomáticos o levemente sintomáticos tal y como se observó en ensayos clínicos.

Se recomienda que el tratamiento posterior con Ra-223 no se inicie durante al menos 5 días después de la última administración de abiraterona en combinación con prednisona/prednisolona.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

No hay datos relativos al uso de acetato de abiraterona en mujeres embarazadas, por lo que no se debe utilizar este medicamento en mujeres en edad fértil.

Anticoncepción en hombres y mujeres

Se desconoce si la abiraterona o sus metabolitos están presentes en el semen. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar un preservativo. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar preservativo conjuntamente con otro método anticonceptivo eficaz. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.

Embarazo

Acetato de abiraterona no se debe utilizar en mujeres y está contraindicado en mujeres embarazadas o que puedan estarlo.

Lactancia

Abiraterona no está indicado en mujeres.

No se sabe si el acetato de abiraterona se excreta en leche materna o sus metabolitos se segregan en la leche materna humana.

Fertilidad:

Afectó a la fertilidad de ratas macho y hembra, pero estos efectos fueron totalmente reversibles.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de abiraterona sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideraron estar razonablemente

asociados con el uso de acetato de abiraterona basado en la evaluación exhaustiva de la información disponible del evento adverso. Una relación causal con acetato de abiraterona no puede ser establecida de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos son conducidos bajo condiciones muy variantes, las tasas observadas de la reacción adversa en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser directamente comparadas con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y puede no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

En un análisis de la reacción adversa de los estudios compuestos de Fase 3 con Abiraterona Acetato, las reacciones adversas que se observaron en $\geq 10\%$ de los pacientes fueron hipertensión, edema periférico, hipocalemia, infección del tracto urinario e incremento del aspartato aminotransferasa y/o incremento de la alanina aminotransferasa.

Abiraterona puede causar hipertensión, hipocalemia y retención de líquidos como una consecuencia farmacodinámica de su mecanismo de acción. En estudios de fase 3, los efectos mineralocorticoides esperados se observaron con más frecuencia en pacientes tratados con Abiraterona acetato frente a los pacientes tratados con el placebo: la hipocalemia 18% frente al 8%, hipertensión 22% frente al 16% y retención de líquidos (edema periférico) 23% frente al 17%, respectivamente. En los pacientes tratados con Abiraterona acetato, se observó hipocalemia de grado 3 y 4 en el 6% y el 2% de los pacientes, hipertensión de grado 3 y 4 en el 8% y el 5% de los pacientes y edema por retención de líquidos de grado 3 y 4 en el 1% y el 1% de los pacientes, respectivamente. Los efectos mineralocorticoides generalmente pudieron ser manejados con éxito en términos médicos. El uso concomitante de un corticosteroide reduce la incidencia y la severidad de estas reacciones adversas.

En estudios de pacientes con cáncer de próstata metastásico avanzado que estaban utilizando un agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) o que fueron tratados previamente con orquiectomía, se administró Abiraterona acetato a una dosis diaria de 1000 mg en combinación con prednisona o prednisolona a dosis bajas (5 o 10 mg diarios).

En la tabla 1 se muestran las reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia de $\geq 1\%$ (todos los grados):

Tabla 1: Reacciones adversas en $\geq 1\%$ de los pacientes en los estudios clínicos ^a.

	1000 mg de Abiraterona acetato diariamente con prednisona o prednisolona n = 2659 ^b		
Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 3 %
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración			
Edema periférico	20	< 1	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hipocalcemia	20	5	< 1
Hipertrigliceridemia	1	0	0
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto urinario	10	2	< 1
Trastornos hepatobiliares			
ALT incrementada y/o AST Incrementada ^c	13	4	< 1
Trastornos vasculares			
Hipertensión	21	6	0
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento			
Fracturas ^d	7	2	< 1
Trastornos cardíacos			
Insuficiencia cardíaca ^e	1	< 1	< 1
Angina de pecho	2	< 1	0
Arritmia	1	0	0
Fibrilación auricular	3	1	< 1
Taquicardia	2	< 1	0
Trastornos renales y urinarios			
Hematuria	7	1	0
Trastornos gastrointestinales			
Dispepsia	6	0	0

a Todos los pacientes estaban utilizando un agonista de la LHRH o se habían sometido a una orquiectomía.

b n = pacientes en los que se ha evaluado la seguridad

c ALT incrementado y/o AST incrementado incluye ALT incrementado, AST incrementado y función anormal hepática.

d Fracturas incluye osteoporosis y todas las fracturas, a excepción de las fracturas patológicas e Insuficiencia cardíaca incluye insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción ventricular izquierda y disminución de la fracción de eyección

La reacción adversa, insuficiencia suprarrenal, ocurrió en los estudios clínicos de fase 3 a una tasa de 0.3% en los pacientes que recibieron Abiraterona acetato y con una tasa del 0.1% en los pacientes que recibieron el placebo.

Efectos cardiovasculares

Los tres estudios de Fase 3 excluyeron a los pacientes con hipertensión no controlada, enfermedad cardíaca clínicamente significativa como el evidenciado por infarto de miocardio, eventos tromboticos arteriales en los últimos 6 meses, angina severa o inestable, insuficiencia cardíaca de clase III o IV de la NYHA (Estudio 301) o

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



@InvimaColombia



Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

insuficiencia cardíaca de clase II a IV (Estudios 3011 y 302) o medición de la fracción de eyección cardíaca $< 50\%$. Todos los pacientes enrolados (pacientes tratados con el activo y con el placebo) fueron tratados concomitantemente con terapia de privación de andrógenos, predominantemente con el uso de agonistas de la LHRH, la cual se ha asociado con diabetes, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte cardíaca súbita. La incidencia de reacciones adversas cardiovasculares en los estudios de fase 3 en los pacientes que recibieron Abiraterona acetato frente a los que recibieron el placebo fue la siguiente: fibrilación auricular 2.6% frente al 2.0%, taquicardia 1.9% frente al 1.0%, angina de pecho: 1.7% frente al 0.8%, insuficiencia cardíaca 0.7% frente al 0.2% y arritmia 0.7% frente al 0.5%.

Hepatotoxicidad

Se han reportado hepatotoxicidad asociada al fármaco con la elevación de ALT, AST y bilirrubina total en pacientes tratados con Abiraterona acetato a lo largo de los estudios clínicos de fase 3 se ha reportado hepatotoxicidad de grado 3 y 4 (por ejemplo, incrementos de ALT o AST $> 5 \times \text{LSN}$ o incrementos de bilirrubina $> 1.5 \times \text{LSN}$) en aproximadamente 6% de los pacientes que recibieron Abiraterona acetato típicamente durante los 3 primeros meses después de iniciar el tratamiento.

En el Estudio 3011, se observó hepatotoxicidad de grado 3 o 4 en el 8.4% de los pacientes tratados con Abiraterona acetato. Diez pacientes que recibieron Abiraterona fueron discontinuados debido a hepatotoxicidad; dos presentaron hepatotoxicidad de grado 2, seis presentaron hepatotoxicidad de grado 3 y dos presentaron hepatotoxicidad de grado 4. Ningún paciente murió de hepatotoxicidad en el Estudio 3011. En los estudios clínicos de fase 3, los pacientes cuyos valores basales de ALT o AST estaban elevados tenían más probabilidades de experimentar elevaciones en la prueba de función hepática que aquellos con valores iniciales normales. Cuando se observaron elevaciones de ALT o AST $> 5 \times \text{LSN}$, o elevaciones de bilirrubina $> 3 \times \text{LSN}$, Abiraterona acetato se suspendió o se discontinuó. En dos casos ocurrieron incrementos significativos en las pruebas de función hepática. Estos dos pacientes con función hepática normal basal experimentaron elevaciones de ALT o AST de 15 a 40 $\times \text{LSN}$ y elevaciones de bilirrubina de 2 a 6 $\times \text{LSN}$. Después de la discontinuación de Abiraterona, ambos pacientes presentaron normalización de sus pruebas de función hepática y un paciente fue nuevamente tratado con Abiraterona sin recurrencia de las elevaciones.

En el Estudio 302, se observaron elevaciones de ALT o AST de grado 3 o 4 en 35 (6.5%) pacientes tratados con Abiraterona. Las elevaciones de la aminotransferasa se resolvieron en todos los pacientes excepto en 3 (2 con nueva metástasis hepática múltiple y 1 con elevación de AST aproximadamente 3 semanas después de la última dosis de Abiraterona). En los estudios clínicos de fase 3, se reportaron la discontinuación del tratamiento debido al incremento de ALT y AST o función hepática anormal en el 1.1 % de los pacientes tratados con Abiraterona y en el 0.6%

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

de los pacientes tratados con el placebo; no se reportaron muertes debido a los eventos de hepatotoxicidad.

En los estudios clínicos, se mitigó el riesgo de hepatotoxicidad excluyendo a los pacientes con hepatitis basal o alteraciones significativas en las pruebas de función hepática.

En el estudio 3011, se excluyeron a los pacientes con valores basales de ALT y AST $> 2.5 \times \text{LSN}$, bilirrubina $> 1.5 \times \text{LSN}$ o aquellos con hepatitis viral activa o sintomática o con enfermedad hepática crónica; ascitis o trastornos hemorrágicos secundarios a la insuficiencia hepática.

En el estudio 301, se excluyeron a los pacientes con valores basales de ALT y AST $\geq 2.5 \times \text{LSN}$ en ausencia de metástasis hepática y $> 5 \times \text{LSN}$ en presencia de metástasis hepática. En el estudio 302, los pacientes con metástasis hepática no fueron elegidos y se excluyeron a los pacientes con valores basales de ALT y AST $\geq 2.5 \times \text{LSN}$. Las pruebas de función hepática anormal realizadas en los pacientes que participaron en los estudios clínicos fueron manejadas estrictamente requiriendo la interrupción del tratamiento y permitiendo reanudar el tratamiento solo después que las pruebas de función hepática retornaran a los valores basales del paciente. Los pacientes con elevaciones de ALT o AST $> 20 \times \text{LSN}$ no fueron tratados nuevamente. Se desconoce la seguridad de reanudar del tratamiento en dichos pacientes. No se ha comprendido el mecanismo de la hepatotoxicidad asociado con Abiraterona acetato.

Experiencia posterior a la comercialización

A continuación, se describen las reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización en base a reportes espontáneos con Abiraterona. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo con la siguiente convención:

Poco frecuente $\geq 1/1000$ y $< 1/100$, Raro $\geq 1/10000$ y $< 1/1000$

Sistema de clasificación de órganos: Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raro: Alveolitis alérgica

Sistema de clasificación de órganos: Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo Poco frecuente: Rabdomiolisis, miopatía.

Sistema de clasificación de órganos: Trastornos hepatobiliares

Raro: Hepatitis fulminante, insuficiencia hepática aguda

Sistema de clasificación de órganos: Trastornos cardiacos

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co

   
@Invimacolombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Muy raro: Prolongación del intervalo QT y Torsades de Pointes (observado en pacientes que desarrollaron hipocalcemia o tenían condiciones cardiovasculares subyacentes).

Sobredosis

La experiencia de sobredosis con Abiraterona acetato en humanos es limitada. No existe ningún antídoto específico. En caso de sobredosis, se debe interrumpir la administración y adoptar medidas de apoyo general, incluyendo la monitorización de arritmias, hipopotasemia y signos y síntomas debidos a la retención de líquidos. Se debe evaluar también la función hepática.

Interacciones:

Efecto de los alimentos sobre acetato de abiraterona

La administración de Abiraterona con los alimentos incrementa significativamente la absorción de acetato de abiraterona. No se ha establecido la eficacia y la seguridad de Abiraterona cuando se administra con los alimentos. Abiraterona no se debe tomar con los alimentos.

Interacciones con otros fármacos

Potencial de otros fármacos que afectan las exposiciones a abiraterona

En un estudio clínico de interacción farmacocinética de sujetos sanos previamente tratados con un inductor potente del CYP3A4 (rifampicina, 600 mg una vez al día durante 6 días) seguido de una dosis única de acetato de abiraterona de 1000 mg, la media plasmática de la AUC_{∞} de abiraterona se redujo en un 55%.

Los inductores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital) durante el tratamiento con Abiraterona se deben evitar o usar con una cuidadosa evaluación de la eficacia clínica.

En un estudio separado de interacción farmacocinética clínica de sujetos sanos, coadministración de ketoconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, no hubo efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de abiraterona.

Potencial de Abiraterona para afectar las exposiciones a otros fármacos

La abiraterona es un inhibidor de las enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos CYP2D6 y CYP2C8. En un estudio clínico para determinar los efectos de acetato de abiraterona (más prednisona) sobre una única dosis de dextrometorfano, sustrato del CYP2D6, la exposición sistémica (AUC) de dextrometorfano se incrementó en aproximadamente 200%. La AUC_{24} para dextrometorfano, el metabolito activo del dextrometorfano, se incrementó aproximadamente en 33%.

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Se recomienda precaución cuando Abiraterona se administra con fármacos activados o metabolizados por CYP2D6, particularmente con fármacos que tienen un índice terapéutico estrecho. Se debe considerar la reducción de la dosis de los fármacos con índice terapéutico estrecho metabolizados por CYP2D6. En el mismo estudio para determinar los efectos del acetato de abiraterona (más prednisona) sobre una única dosis de teofilina, sustrato del CYP1A2, no se observó incremento de la exposición sistémica de teofilina.

En un estudio de interacción fármaco-fármaco del CYP2C8 en sujetos sanos, la AUC de pioglitazona se incrementó en un 46% y la AUC para M-III y M-IV, los metabolitos activos de la pioglitazona, disminuyeron un 10% cada uno, cuando pioglitazona se administró junto con una dosis única de 1000 mg de acetato de abiraterona. Aunque estos resultados indican que no se esperan incrementos clínicamente significativos en la exposición cuando Abiraterona se combina con fármacos que se eliminan predominantemente por CYP2C8, se debe monitorear en los pacientes signos de toxicidad relacionados con un sustrato del CYP2C8 con un índice terapéutico estrecho si se utiliza concomitantemente con Abiraterona.

Uso con Espironolactona

Espironolactona se une al receptor androgénico y puede elevar los niveles del antígeno prostático específico (PSA). No está recomendado el uso con Abiraterona.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

Posología

La dosis recomendada de Abiraterona es 1000 mg (dos tabletas de 500 mg) o (dos tabletas de 500 mg) como una dosis única diaria que no se debe tomar con los alimentos. Abiraterona debe tomarse con el estómago vacío, por lo menos una hora antes o por lo menos dos horas después de una comida. Las tabletas se deben ingerir enteras con agua.

Dosis de prednisona y prednisolona

Para cáncer de próstata metastásico sin tratamiento hormonal previo (mHNCP) o cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas (mHSPC) se utiliza Abiraterona con 5 mg diarios de prednisona o prednisolona.

Para cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC), se utiliza Abiraterona con 10 mg diarios de prednisona o prednisolona.

Monitoreo recomendado

Se debe medir la bilirrubina y las transaminasas séricas antes de iniciar el tratamiento con Abiraterona, cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento

y posteriormente una vez al mes. Se debe monitorear mensualmente la presión arterial, el potasio sérico y la retención de líquidos.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve preexistente. No existen datos sobre la eficacia y seguridad clínica de dosis múltiples de acetato de abiraterona cuando se administró a pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa (Child-Pugh Clase B o C). No se pueden predecir ajustes de dosis. Abiraterona se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada, solo si el beneficio claramente supera el posible riesgo. Abiraterona no se debe usar en pacientes con insuficiencia hepática severa.

En pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento con Abiraterona (incremento de la alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) 5 veces por encima del límite superior de normalidad, o incremento de la bilirrubina de 3 veces por encima del límite superior de normalidad), se debe suspender el tratamiento inmediatamente hasta que las pruebas de función hepática sean normales. Al reanudar el tratamiento, después que las pruebas de la función hepática hayan retornado a los valores basales del paciente, se puede administrar una dosis reducida de 500 mg una vez al día. En los pacientes que están siendo tratados nuevamente, se debe monitorear la bilirrubina y las transaminasas séricas al menos cada dos semanas durante tres meses y posteriormente una vez al mes. Si vuelve ocurrir hepatotoxicidad con la dosis reducida de 500 mg al día, discontinuar el tratamiento con Abiraterona. No se deben tomar las dosis reducidas con los alimentos.

Si los pacientes desarrollan hepatotoxicidad severa (ALT o AST 20 veces por encima del límite superior de normalidad) en cualquier momento durante la terapia, se debe discontinuar Abiraterona y los pacientes no deben ser tratados nuevamente con Abiraterona.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

Asimismo, la Sala encuentra que:

Revisada la documentación allegada mediante Radicado 20221007729, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos, se recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia in vivo en condiciones de ayuno del producto LAZADINA® (ABIRATERONA 500 MG TABLETA), fabricado por ZENTIVA, k.s.; con

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



@InvimaColombia



Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

domicilio en U Kabelovny 130, Dolní Měcholupy 102 37 Prague 10, Czech Republic; frente al producto de referencia Zytiga® (ABIRATERONA) 500 mg tabletas fabricado por Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, I-04100 Latina, Italy.

Que una vez evaluados los perfiles de disolución allegados mediante Radicado 20241188599 se recomienda aprobar los perfiles de disolución comparativos para el producto LAZADINA® (ABIRATERONA ACETATO 500 MG TABLETA), con el principio activo Acetato de Abiraterona con forma farmacéutica Tableta, fabricado por Delpharm Lille S.A.S; con domicilio en Parc D Activites Roubaix Ext22 Rue De Touflers CS 50070, Lys Lez, Lannoy Cedex, 59452, Francia, allegados como soporte de la modificación para el nuevo sitio de fabricación.

3.1.3.8 NEUROFREE® XR 100

Expediente : 20247244
Radicado : 20221285537 / 20251139553
Fecha : 26/05/2025
Interesado : EXELTIS S.A.S.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene tapentadol tartrato (167.81 mg) equivalente a tapentadol 100 mg

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

Tapentadol 100 mg se utiliza para:

- Alivio del dolor agudo de intensidad moderada a severa.
- Alivio del dolor crónico moderado a severo de origen oncológico.
- Alivio de agudizaciones de dolor crónico de intensidad de moderada a severa de origen no oncológico, como tratamiento a corto plazo.

Solicitud: el interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2025002057 emitido mediante Acta No. 09 de 2024 SEM numeral 3.1.4.1, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica de producto nuevo
- Inserto versión 1, allegado mediante radicado No. 20251139553

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

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupción@invima.gov.co

mediante Radicados 20221285537 / 20251139553 se presenta respuesta al Auto No. 2025002057 emitido mediante Acta No. 09 de 2024 SEM numeral 3.1.4.1, para continuar con la aprobación de evaluación farmacológica e inserto para tapentadol tartrato tabletas de liberación prolongada por 100 mg (inicialmente Tadoxol® XR 100, ahora Neurofree® XR 100). En el mencionado Auto se hicieron requerimientos respecto al estudio de bioequivalencia y se recomendó ajustar indicaciones a las conceptuadas por la Sala para los opioides y precisar las concentraciones a comercializar en Colombia.

En la respuesta al citado Auto informa que ajusta las indicaciones, precisa que las concentraciones a comercializar en Colombia son 50 y 100 mg, que cambia el nombre comercial de Tadoxol® XR 100 por Neurofree® XR 100.

La Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene tapentadol tartrato (167.81 mg) equivalente a tapentadol 100 mg

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

Tapentadol 100 mg se utiliza para:

- Alivio del dolor agudo de intensidad moderada a severa.
- Alivio del dolor crónico moderado a severo de origen oncológico.
- Alivio de agudizaciones de dolor crónico de intensidad de moderada a severa de origen no oncológico, como tratamiento a corto plazo.

Contraindicaciones:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a la sustancia activa, tapentadol, o a cualquier componente del producto.
- En situaciones en las que los fármacos con actividad agonista del receptor mu-opioide estén contraindicados, es decir pacientes con depresión respiratoria significativa (en escenarios en donde no haya monitoreo o con ausencia de equipo de resucitación) y pacientes con asma bronquial aguda o severa o hipercapnia.
- En cualquier paciente que padezca o se sospecha que padezca íleo paralítico.
- En pacientes con intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos de acción central o drogas psicotrópicas. En pacientes que se encuentren recibiendo inhibidores de la MAO o quienes los hayan estado tomado durante los últimos 14 días.

Precauciones y advertencias:

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co


@InvimaColombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Neurofree® XR.

Neurofree® XR tiene potencial de abuso. Esto debe considerarse cuando se prescribe o se suministra Neurofree® XR en situaciones donde exista una inquietud sobre un alto riesgo de uso incorrecto, abuso o uso recreativo. Todos los pacientes tratados con fármacos que tengan actividad agonista del receptor mu-opioide deberán ser monitoreados de forma cercana para detectar la aparición de signos de abuso y adicción.

Depresión respiratoria a dosis elevadas o en pacientes con sensibilidad a los agonistas del receptor opioide mu, Neurofree® XR puede producir depresión respiratoria relacionada con la dosis, por lo tanto, Neurofree® XR debe administrarse con precaución a pacientes con anomalías de las funciones respiratorias, deberán considerarse analgésicos no agonistas del receptor opioide mu alternativos y Neurofree® XR deberá ser empleado sólo bajo una estricta supervisión médica utilizando la dosis efectiva más baja en dichos pacientes. Si se presenta depresión respiratoria, deberá ser tratada como cualquier depresión respiratoria inducida por un agonista del receptor opioide mu. Traumatismo craneoencefálico y aumento en la presión intracraneal como ocurre con otros fármacos con actividad agonista del receptor opioide mu, Neurofree® XR no deberá utilizarse en pacientes que puedan ser particularmente susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de dióxido de carbono como quienes presenten evidencias de aumento en la presión intracraneal, trastornos en la conciencia o coma. Los analgésicos con actividad agonista del receptor opioide mu pueden ocultar el curso clínico de pacientes con traumatismo craneoencefálico.

Neurofree® XR debe utilizarse con precaución en pacientes con traumatismo craneoencefálico y tumores cerebrales.

Convulsiones: el Tapentadol no ha sido evaluado sistemáticamente en pacientes con un trastorno convulsivo, y dichos pacientes fueron excluidos de estudios clínicos; sin embargo, como ocurre con otros analgésicos con actividad agonista del receptor opioide mu Neurofree® XR debe ser prescrito con precaución en pacientes con un historial de trastornos convulsivos o cualquier condición que pueda poner al paciente en riesgo de sufrir convulsiones.

Insuficiencia renal: Tapentadol no ha sido estudiado en estudios controlados de eficacia en pacientes con insuficiencia renal severa, por lo tanto, no se recomienda el uso en esta población.

Insuficiencia hepática: un estudio de Tapentadol en sujetos con insuficiencia hepática mostró concentraciones séricas más elevadas que en personas con función hepática normal, Neurofree® XR deberá utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada, Tapentadol no ha sido estudiado en pacientes con

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

insuficiencia hepática severa y, por lo tanto, no se recomienda su uso en esta población.

Uso en enfermedad pancreática/tracto biliar: los fármacos con actividad agonista del receptor opioide mu pueden causar espasmo del esfínter de Oddi. Neurofree® XR deberá utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad del tracto biliar, incluyendo pancreatitis aguda. El uso de opiodes puede causar insuficiencia suprarrenal.

si usted o algún miembro de su familia tiene antecedentes de abuso o dependencia del alcohol, de medicamentos de venta con receta o de sustancias ilícitas (“adicción”),

si fuma,

si alguna vez ha tenido problemas con su estado de ánimo (depresión, ansiedad o un trastorno de la personalidad) o ha recibido tratamiento de un psiquiatra para otras enfermedades mentales.

Este medicamento contiene tapentadol, que es un medicamento opioide. El uso repetido de analgésicos opioides puede restarle eficacia al medicamento (puede acostumbrarse a él). También puede conllevar dependencia y abuso, lo que puede dar lugar a una sobredosis potencialmente mortal. Es importante que informe a su médico si piensa que puede haber desarrollado dependencia a Neurofree® XR 100 mg. Su uso (incluso a dosis terapéuticas) puede provocar una dependencia física, lo que quizá provoque que sufra efectos de abstinencia y una reaparición de sus problemas si deja de tomar repentinamente este tratamiento farmacológico.

Neurofree® XR 100 mg puede producir adicción a nivel físico y psicológico. Si tiene tendencia al abuso de medicamentos o tiene dependencia de medicamentos, debe tomar estos comprimidos únicamente durante cortos periodos de tiempo bajo una supervisión médica estricta.

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño: los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, como la apnea central del sueño (ACS) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS en función de la dosis. En pacientes que presenten ACS, se debe considerar disminuir la dosis total de opioides.

Conducción y uso de máquinas

Como los fármacos con actividad agonista del receptor opioide mu, Neurofree® XR puede tener una influencia importante en la capacidad para conducir y utilizar máquinas, debido al hecho de que puede afectar de manera adversa funciones del sistema nervioso central. Esto tendrá que anticiparse especialmente al inicio del tratamiento, en cualquier cambio en la dosificación, así como en conexión con el

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

alcohol o tranquilizantes, se deberá alertar a los pacientes respecto a la conducción de automóviles o el uso de máquinas.

Reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos o síntomas importantes a los que estar atento y qué hacer si usted está afectado por los mismos:

Este medicamento puede causar reacciones alérgicas. Los síntomas pueden consistir en respiración sibilante (especie de silbido al respirar), dificultad para respirar, inflamación de los párpados, cara o labios, erupción cutánea o picor, especialmente si afectan a todo el cuerpo.

Otro efecto adverso grave consiste en respirar más despacio o más débilmente de lo normal. Ocurre mayoritariamente en pacientes de edad avanzada o en pacientes debilitados.

Si presenta alguno de estos importantes síntomas consulte a su médico inmediatamente.

Efectos adversos que se pueden presentar:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas): náuseas, estreñimiento, mareos, somnolencia, cefalea (dolor de cabeza).

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas): disminución del apetito, ansiedad, depresión del estado de ánimo, dificultades para dormir, nerviosismo, inquietud, alteraciones en la atención, temblores, tics musculares, sofocos, falta de aliento, vómitos, diarrea, mala digestión, picores, aumento de la sudoración, erupciones cutáneas, sensación de debilidad, cansancio, sensación de cambio en la temperatura corporal, sequedad de las mucosas, acumulación de agua en los tejidos (edema).

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): reacción alérgica a medicamentos (incluyendo hinchazón bajo la piel, habón urticarial y en casos graves dificultad para respirar, disminución de la presión arterial, colapso o shock), pérdida de peso, desorientación, confusión, excitabilidad (agitación), alteraciones de la percepción, alteraciones del sueño, estado de ánimo eufórico, depresión del nivel de consciencia, deterioro de la memoria, deterioro mental, desvanecimiento, sedación, trastornos del equilibrio, dificultades para hablar, entumecimiento, sensaciones anormales en la piel (por ejemplo, hormigueo, picor), alteración de la visión, latidos cardíacos acelerados, latidos cardíacos lentos, palpitaciones, disminución de la presión arterial, malestar abdominal, sarpullido, retraso en el paso de la orina, orinar frecuentemente, disfunción sexual, síndrome de abstinencia a fármacos, sensación de malestar, irritabilidad.

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



@Invimacolombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

📍 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 ☎ PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas): dependencia al fármaco, alteración de pensamiento, crisis epilépticas, sensación de estar a punto de desmayarse, coordinación alterada, respiración lenta o poco profunda hasta niveles peligrosos (depresión respiratoria), alteración del vaciado gástrico, sensación de embriaguez, sensación de relajación.

Frecuencia no conocida: delirio.

En general, la posibilidad de tener pensamientos y comportamientos suicidas aumenta en pacientes con dolor crónico. Además, algunos medicamentos para tratar la depresión (con impacto en el sistema neurotransmisor del cerebro) pueden aumentar ese riesgo, especialmente al inicio del tratamiento. Aunque tapentadol también afecte a los neurotransmisores, a través de la experiencia en pacientes no se ha probado que aumente este riesgo.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Interacciones:

Uso de Neurofree® XR con otros medicamentos

Informe a su médico tratante si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento. Si tiene alguna duda sobre algún medicamento que el paciente está tomando y que pueda afectar al uso de Neurofree® XR, consulte a su médico tratante.

Esto es sumamente importante, ya que el uso de más de un medicamento al mismo tiempo puede potenciar o debilitar el efecto de los medicamentos tomados.

El riesgo de efectos secundarios aumenta si está tomando medicamentos que puedan provocar crisis convulsivas (ataques), como es el caso de ciertos antidepresivos o antipsicóticos. El riesgo de crisis convulsivas aumenta si toma Neurofree® XR de forma simultánea a estos medicamentos. Su médico le dirá si Neurofree® XR es adecuado para usted.

El uso concomitante de Neurofree® XR y medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados (ciertos comprimidos para dormir o tranquilizantes [p. ej., barbitúricos] o analgésicos como los opioides, la morfina y la codeína [también como medicamento para la tos], antipsicóticos, antihistamínicos H1, alcohol) aumenta el riesgo de somnolencia, dificultades respiratorias (depresión respiratoria), coma y puede ser potencialmente mortal. Debido a esto, solo se debe considerar el uso concomitante cuando no son posibles otras opciones de

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co

   
@Invimacolombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

tratamiento, sin embargo, si su médico le receta Neurofree® XR con medicamentos sedantes, deberá limitarle la dosis y la duración del tratamiento concomitante.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos sedantes que esté tomando y siga de forma rigurosa la recomendación de dosis de su médico. Puede ser útil informar a sus amigos y familiares sobre los signos y síntomas indicados anteriormente. Informe a su médico si experimenta alguno de estos síntomas.

Si está tomando un tipo de medicamento que afecta los niveles de serotonina (p.ej. ciertos medicamentos para tratar la depresión), hable con su médico antes de tomar Neurofree® XR ya que ha habido casos de "síndrome serotoninérgico". El síndrome serotoninérgico es un trastorno raro, pero potencialmente mortal. Los síntomas pueden ser contracciones involuntarias rítmicas de los músculos, incluyendo los músculos que controlan el movimiento del ojo, agitación, sudoración excesiva, temblores, reflejos exagerados, aumento de la tensión muscular y temperatura corporal por encima de 38 °C. Su médico le puede dar información adicional.

No se ha estudiado la administración conjunta de Tapentadol con otros tipos de medicamentos denominados agonistas/antagonistas mixtos de los receptores de los opioides μ (por ejemplo: pentazocina, nalbufina) ni con agonistas parciales de los opioides μ (por ejemplo, buprenorfina). Es posible que Neurofree® XR no tenga la misma eficacia si se administra junto con uno de estos medicamentos. Informe a su médico si está siendo tratado actualmente con uno de estos medicamentos.

La administración de Neurofree® XR junto con inhibidores o inductores potentes (por ejemplo, rifampicina, fenobarbital, hierba de San Juan) de determinadas enzimas que son necesarias para eliminar el tapentadol de su cuerpo, puede influir en la eficacia de tapentadol o puede causar efectos adversos, especialmente cuando se inicia o se suspende este otro tipo de medicación. Mantenga a su médico informado sobre todos los medicamentos que esté tomando.

Neurofree® XR no debe tomarse junto con inhibidores de la MAO (medicamentos para el tratamiento de la depresión). Informe a su médico si está tomando inhibidores de la MAO o si los ha tomado en los últimos 14 días.

Uso de Neurofree® XR con alimentos y bebidas

No consuma alcohol mientras esté tomando Neurofree® XR, porque en este caso algunos de sus efectos adversos, como la somnolencia, pueden aumentar. La toma de alimentos no influye en el efecto de este medicamento.

Poblaciones especiales:

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No tome este medicamento:

- Si está embarazada, a menos que su médico se lo haya indicado, si se usa durante periodos prolongados durante el embarazo, tapentadol puede provocar síntomas de abstinencia en el recién nacido, que puede poner en peligro la vida del recién nacido si no es detectado y tratado por un médico,
- Durante el parto, porque puede producir respiración lenta o poco profunda hasta niveles peligrosos (depresión respiratoria) en el recién nacido,
- Durante la lactancia, porque puede excretarse por la leche materna.

Pacientes de edad avanzada

En los pacientes de edad avanzada (de más de 65 años) habitualmente no es necesario ajustar la dosis. No obstante, la eliminación de tapentadol puede retrasarse y ser más lenta en determinados pacientes de este grupo de edad. Si esto le sucede a usted, puede que su médico le prescriba una pauta posológica diferente.

Enfermedades hepáticas y renales (insuficiencia hepática y renal)

Los pacientes con problemas hepáticos graves no deben tomar estos comprimidos. Si tiene problemas hepáticos moderados, su médico le prescribirá una pauta posológica diferente. En caso de problemas hepáticos leves no es necesario ajustar la dosis.

Los pacientes con problemas renales graves no deben tomar estos comprimidos. En caso de problemas renales leves o moderados no es necesario ajustar la dosis.

Uso en niños y adolescentes

Neurofree® XR no está indicado en niños y adolescentes de menos de 18 años.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

Adultos

La dosis recomendada es de 1 comprimido cada 12 horas. No se recomiendan dosis diarias totales superiores a 500 mg de tapentadol.

Puede que su médico le prescriba una dosis o una pauta posológica diferente y más adecuada si es necesario. Si cree que el efecto de estos comprimidos es demasiado fuerte o demasiado débil, consulte a su médico tratante.

Condición de venta: Venta con fórmula médica, Control especial, Uso Institucional

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Norma Farmacológica: 19.2.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

Asimismo, la Sala encuentra que una vez revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria a los requerimientos del Acta No. 09 de 2024 SEM numeral 3.1.4.1, recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia in vivo en condiciones de ayuno y en condiciones de alimentación para el producto TADOXOL® (Neurofree®) XR 100 Tableta De Liberación Extendida fabricado por G.L. Pharma GmbH, con domicilio en Industriestraße 1 8502 Lannach Austria; frente al producto de referencia Palexia® retard 100 mg tabletas de liberación prolongada fabricado por Grünenthal GmbH, Austria.

3.1.3.9 NEUROFREE® XR 50

Expediente : 20247946
Radicado : 20221285539 / 20251139589
Fecha : 26/05/2025
Interesado : EXELTIS S.A.S.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene tapentadol tartrato (83.905 mg) equivalente a tapentadol 50 mg

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

Tapentadol 50 mg se utiliza para:

- Alivio del dolor agudo de intensidad moderada a severa.
- Alivio del dolor crónico moderado a severo de origen oncológico.
- Alivio de agudizaciones de dolor crónico de intensidad de moderada a severa de origen no oncológico, como tratamiento a corto plazo.

Solicitud: el interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2025002056 emitido mediante Acta No. 09 de 2024 SEM numeral 3.1.4.2, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica de producto nuevo
- Inserto versión 1, allegado mediante radicado No. 20251139589

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co


@InvimaColombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20221285539 / 20251139589 se presenta respuesta al Auto No. 2025002056 emitido mediante Acta No. 09 de 2024 SEM numeral 3.1.4.2, para continuar con la aprobación de evaluación farmacológica e inserto para tapentadol tartrato tabletas de liberación prolongada por 50 mg (inicialmente Tadoxol® XR 50, ahora Neurofree® XR 50). En el mencionado Auto se hicieron requerimientos respecto al estudio de bioequivalencia y se recomendó ajustar indicaciones a las conceptuadas por la Sala para los opioides y precisar las concentraciones a comercializar en Colombia.

En la respuesta al citado Auto informa que ajusta las indicaciones, precisa que las concentraciones a comercializar en Colombia son 50 y 100 mg, que cambia el nombre comercial de Tadoxol® XR 50 por Neurofree® XR 50.

La Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene tapentadol tartrato (83.905 mg) equivalente a tapentadol 50 mg

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

Tapentadol 50 mg se utiliza para:

- Alivio del dolor agudo de intensidad moderada a severa.
- Alivio del dolor crónico moderado a severo de origen oncológico.
- Alivio de agudizaciones de dolor crónico de intensidad de moderada a severa de origen no oncológico, como tratamiento a corto plazo.

Contraindicaciones:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a la sustancia activa, tapentadol, o a cualquier componente del producto.
- En situaciones en las que los fármacos con actividad agonista del receptor mu-opioide estén contraindicados, es decir pacientes con depresión respiratoria significativa (en escenarios en donde no haya monitoreo o con ausencia de equipo de resucitación) y pacientes con asma bronquial aguda o severa o hipercapnia.
- En cualquier paciente que padezca o se sospecha que padezca íleo paralítico.
- En pacientes con intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos de acción central o drogas psicotrópicas. En pacientes que se encuentren recibiendo inhibidores de la MAO o quienes los hayan estado tomado durante los últimos 14 días.

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co


@InvimaColombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Precauciones y advertencias:

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Neurofree® XR.

Neurofree® XR tiene potencial de abuso. Esto debe considerarse cuando se prescribe o se suministra Neurofree® XR en situaciones donde exista una inquietud sobre un alto riesgo de uso incorrecto, abuso o uso recreativo. Todos los pacientes tratados con fármacos que tengan actividad agonista del receptor mu-opioide deberán ser monitoreados de forma cercana para detectar la aparición de signos de abuso y adicción.

Depresión respiratoria a dosis elevadas o en pacientes con sensibilidad a los agonistas del receptor opioide mu, Neurofree® XR puede producir depresión respiratoria relacionada con la dosis, por lo tanto, Neurofree® XR debe administrarse con precaución a pacientes con anomalías de las funciones respiratorias, deberán considerarse analgésicos no agonistas del receptor opioide mu alternativos y Neurofree® XR deberá ser empleado sólo bajo una estricta supervisión médica utilizando la dosis efectiva más baja en dichos pacientes. Si se presenta depresión respiratoria, deberá ser tratada como cualquier depresión respiratoria inducida por un agonista del receptor opioide mu. Traumatismo craneoencefálico y aumento en la presión intracraneal como ocurre con otros fármacos con actividad agonista del receptor opioide mu, Neurofree® XR no deberá utilizarse en pacientes que puedan ser particularmente susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de dióxido de carbono como quienes presenten evidencias de aumento en la presión intracraneal, trastornos en la conciencia o coma. Los analgésicos con actividad agonista del receptor opioide mu pueden ocultar el curso clínico de pacientes con traumatismo craneoencefálico.

Neurofree® XR debe utilizarse con precaución en pacientes con traumatismo craneoencefálico y tumores cerebrales.

Convulsiones: el Tapentadol no ha sido evaluado sistemáticamente en pacientes con un trastorno convulsivo, y dichos pacientes fueron excluidos de estudios clínicos; sin embargo, como ocurre con otros analgésicos con actividad agonista del receptor opioide mu Neurofree® XR debe ser prescrito con precaución en pacientes con un historial de trastornos convulsivos o cualquier condición que pueda poner al paciente en riesgo de sufrir convulsiones.

Insuficiencia renal: Tapentadol no ha sido estudiado en estudios controlados de eficacia en pacientes con insuficiencia renal severa, por lo tanto, no se recomienda el uso en esta población.

Insuficiencia hepática: un estudio de Tapentadol en sujetos con insuficiencia hepática mostró concentraciones séricas más elevadas que en personas con función

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



@InvimaColombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

hepática normal, Neurofree® XR deberá utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada, Tapentadol no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa y, por lo tanto, no se recomienda su uso en esta población.

Uso en enfermedad pancreática/tracto biliar: los fármacos con actividad agonista del receptor opiode mu pueden causar espasmo del esfínter de Oddi. Neurofree® XR deberá utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad del tracto biliar, incluyendo pancreatitis aguda. El uso de opiodes puede causar insuficiencia suprarrenal.

si usted o algún miembro de su familia tiene antecedentes de abuso o dependencia del alcohol, de medicamentos de venta con receta o de sustancias ilícitas (“adicción”),

si fuma,

si alguna vez ha tenido problemas con su estado de ánimo (depresión, ansiedad o un trastorno de la personalidad) o ha recibido tratamiento de un psiquiatra para otras enfermedades mentales.

Este medicamento contiene tapentadol, que es un medicamento opiode. El uso repetido de analgésicos opiodes puede restarle eficacia al medicamento (puede acostumbrarse a él). También puede conllevar dependencia y abuso, lo que puede dar lugar a una sobredosis potencialmente mortal. Es importante que informe a su médico si piensa que puede haber desarrollado dependencia a Neurofree® XR 100 mg. Su uso (incluso a dosis terapéuticas) puede provocar una dependencia física, lo que quizá provoque que sufra efectos de abstinencia y una reaparición de sus problemas si deja de tomar repentinamente este tratamiento farmacológico.

Neurofree® XR 100 mg puede producir adicción a nivel físico y psicológico. Si tiene tendencia al abuso de medicamentos o tiene dependencia de medicamentos, debe tomar estos comprimidos únicamente durante cortos periodos de tiempo bajo una supervisión médica estricta.

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño: los opiodes pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, como la apnea central del sueño (ACS) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opiodes aumenta el riesgo de ACS en función de la dosis. En pacientes que presenten ACS, se debe considerar disminuir la dosis total de opiodes.

Conducción y uso de máquinas

Como los fármacos con actividad agonista del receptor opiode mu, Neurofree® XR puede tener una influencia importante en la capacidad para conducir y utilizar máquinas, debido al hecho de que puede afectar de manera adversa funciones del

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

sistema nervioso central. Esto tendrá que anticiparse especialmente al inicio del tratamiento, en cualquier cambio en la dosificación, así como en conexión con el alcohol o tranquilizantes, se deberá alertar a los pacientes respecto a la conducción de automóviles o el uso de máquinas.

Reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos o síntomas importantes a los que estar atento y qué hacer si usted está afectado por los mismos:

Este medicamento puede causar reacciones alérgicas. Los síntomas pueden consistir en respiración sibilante (especie de silbido al respirar), dificultad para respirar, inflamación de los párpados, cara o labios, erupción cutánea o picor, especialmente si afectan a todo el cuerpo.

Otro efecto adverso grave consiste en respirar más despacio o más débilmente de lo normal. Ocurre mayoritariamente en pacientes de edad avanzada o en pacientes debilitados.

Si presenta alguno de estos importantes síntomas consulte a su médico inmediatamente.

Efectos adversos que se pueden presentar:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas): náuseas, estreñimiento, mareos, somnolencia, cefalea (dolor de cabeza).

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas): disminución del apetito, ansiedad, depresión del estado de ánimo, dificultades para dormir, nerviosismo, inquietud, alteraciones en la atención, temblores, tics musculares, sofocos, falta de aliento, vómitos, diarrea, mala digestión, picores, aumento de la sudoración, erupciones cutáneas, sensación de debilidad, cansancio, sensación de cambio en la temperatura corporal, sequedad de las mucosas, acumulación de agua en los tejidos (edema).

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): reacción alérgica a medicamentos (incluyendo hinchazón bajo la piel, habón urticarial y en casos graves dificultad para respirar, disminución de la presión arterial, colapso o shock), pérdida de peso, desorientación, confusión, excitabilidad (agitación), alteraciones de la percepción, alteraciones del sueño, estado de ánimo eufórico, depresión del nivel de consciencia, deterioro de la memoria, deterioro mental, desvanecimiento, sedación, trastornos del equilibrio, dificultades para hablar, entumecimiento, sensaciones anormales en la piel (por ejemplo, hormigueo, picor), alteración de la visión, latidos cardíacos acelerados, latidos cardíacos lentos, palpitaciones, disminución de la presión arterial, malestar abdominal, sarpullido, retraso en el paso de la orina, orinar

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

📍 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 ☎ PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

frecuentemente, disfunción sexual, síndrome de abstinencia a fármacos, sensación de malestar, irritabilidad.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas): dependencia al fármaco, alteración de pensamiento, crisis epilépticas, sensación de estar a punto de desmayarse, coordinación alterada, respiración lenta o poco profunda hasta niveles peligrosos (depresión respiratoria), alteración del vaciado gástrico, sensación de embriaguez, sensación de relajación.

Frecuencia no conocida: delirio.

En general, la posibilidad de tener pensamientos y comportamientos suicidas aumenta en pacientes con dolor crónico. Además, algunos medicamentos para tratar la depresión (con impacto en el sistema neurotransmisor del cerebro) pueden aumentar ese riesgo, especialmente al inicio del tratamiento. Aunque tapentadol también afecte a los neurotransmisores, a través de la experiencia en pacientes no se ha probado que aumente este riesgo.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Interacciones:

Uso de Neurofree® XR con otros medicamentos

Informe a su médico tratante si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento. Si tiene alguna duda sobre algún medicamento que el paciente está tomando y que pueda afectar al uso de Neurofree® XR, consulte a su médico tratante.

Esto es sumamente importante, ya que el uso de más de un medicamento al mismo tiempo puede potenciar o debilitar el efecto de los medicamentos tomados.

El riesgo de efectos secundarios aumenta si está tomando medicamentos que puedan provocar crisis convulsivas (ataques), como es el caso de ciertos antidepresivos o antipsicóticos. El riesgo de crisis convulsivas aumenta si toma Neurofree® XR de forma simultánea a estos medicamentos. Su médico le dirá si Neurofree® XR es adecuado para usted.

El uso concomitante de Neurofree® XR y medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados (ciertos comprimidos para dormir o tranquilizantes [p. ej., barbitúricos] o analgésicos como los opioides, la morfina y la codeína [también como medicamento para la tos], antipsicóticos, antihistamínicos

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

H1, alcohol) aumenta el riesgo de somnolencia, dificultades respiratorias (depresión respiratoria), coma y puede ser potencialmente mortal. Debido a esto, solo se debe considerar el uso concomitante cuando no son posibles otras opciones de tratamiento, sin embargo, si su médico le receta Neurofree® XR con medicamentos sedantes, deberá limitarle la dosis y la duración del tratamiento concomitante.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos sedantes que esté tomando y siga de forma rigurosa la recomendación de dosis de su médico. Puede ser útil informar a sus amigos y familiares sobre los signos y síntomas indicados anteriormente. Informe a su médico si experimenta alguno de estos síntomas.

Si está tomando un tipo de medicamento que afecta los niveles de serotonina (p.ej. ciertos medicamentos para tratar la depresión), hable con su médico antes de tomar Neurofree® XR ya que ha habido casos de "síndrome serotoninérgico". El síndrome serotoninérgico es un trastorno raro, pero potencialmente mortal. Los síntomas pueden ser contracciones involuntarias rítmicas de los músculos, incluyendo los músculos que controlan el movimiento del ojo, agitación, sudoración excesiva, temblores, reflejos exagerados, aumento de la tensión muscular y temperatura corporal por encima de 38 °C. Su médico le puede dar información adicional.

No se ha estudiado la administración conjunta de Tapentadol con otros tipos de medicamentos denominados agonistas/antagonistas mixtos de los receptores de los opioides μ (por ejemplo: pentazocina, nalbufina) ni con agonistas parciales de los opioides μ (por ejemplo, buprenorfina). Es posible que Neurofree® XR no tenga la misma eficacia si se administra junto con uno de estos medicamentos. Informe a su médico si está siendo tratado actualmente con uno de estos medicamentos.

La administración de Neurofree® XR junto con inhibidores o inductores potentes (por ejemplo, rifampicina, fenobarbital, hierba de San Juan) de determinadas enzimas que son necesarias para eliminar el tapentadol de su cuerpo, puede influir en la eficacia de tapentadol o puede causar efectos adversos, especialmente cuando se inicia o se suspende este otro tipo de medicación. Mantenga a su médico informado sobre todos los medicamentos que esté tomando.

Neurofree® XR no debe tomarse junto con inhibidores de la MAO (medicamentos para el tratamiento de la depresión). Informe a su médico si está tomando inhibidores de la MAO o si los ha tomado en los últimos 14 días.

Uso de Neurofree® XR con alimentos y bebidas

No consuma alcohol mientras esté tomando Neurofree® XR, porque en este caso algunos de sus efectos adversos, como la somnolencia, pueden aumentar. La toma de alimentos no influye en el efecto de este medicamento.

Poblaciones especiales:

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No tome este medicamento:

- Si está embarazada, a menos que su médico se lo haya indicado, si se usa durante periodos prolongados durante el embarazo, tapentadol puede provocar síntomas de abstinencia en el recién nacido, que puede poner en peligro la vida del recién nacido si no es detectado y tratado por un médico,
- Durante el parto, porque puede producir respiración lenta o poco profunda hasta niveles peligrosos (depresión respiratoria) en el recién nacido,
- Durante la lactancia, porque puede excretarse por la leche materna.

Pacientes de edad avanzada

En los pacientes de edad avanzada (de más de 65 años) habitualmente no es necesario ajustar la dosis. No obstante, la eliminación de tapentadol puede retrasarse y ser más lenta en determinados pacientes de este grupo de edad. Si esto le sucede a usted, puede que su médico le prescriba una pauta posológica diferente.

Enfermedades hepáticas y renales (insuficiencia hepática y renal)

Los pacientes con problemas hepáticos graves no deben tomar estos comprimidos. Si tiene problemas hepáticos moderados, su médico le prescribirá una pauta posológica diferente. En caso de problemas hepáticos leves no es necesario ajustar la dosis.

Los pacientes con problemas renales graves no deben tomar estos comprimidos. En caso de problemas renales leves o moderados no es necesario ajustar la dosis.

Uso en niños y adolescentes

Neurofree® XR no está indicado en niños y adolescentes de menos de 18 años.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

Adultos

La dosis recomendada es de 1 comprimido cada 12 horas. No se recomiendan dosis diarias totales superiores a 500 mg de tapentadol.

Puede que su médico le prescriba una dosis o una pauta posológica diferente y más adecuada si es necesario. Si cree que el efecto de estos comprimidos es demasiado fuerte o demasiado débil, consulte a su médico tratante.

Condición de venta: Venta con fórmula médica, Control especial, Uso Institucional

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Norma Farmacológica: 19.2.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

Asimismo, la Sala encuentra que una vez revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria a los requerimientos del Acta No. 09 de 2024 SEM numeral 3.1.4.2, recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia *in vivo* en condiciones de ayuno y en condiciones de alimentación para el producto TADOXOL® XR 50 Tableta De Liberación Extendida fabricado por G.L. Pharma GmbH, con domicilio en Industriestraße 1 8502 Lannach Austria; frente al producto de referencia Palexia® retard 50 mg tabletas de liberación prolongada fabricado por Grünenthal GmbH, Austria.

3.1.3.10 MILESA® 10

Expediente : 20256468
Radicado : 20231150255 / 20231228259 / 20251151780
Fecha : 06/06/2025
Interesado : LABORATORIOS LEGRAND S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene dapagliflozina manitol equivalente a dapagliflozina 10 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Diabetes Mellitus tipo 2:

Dapagliflozina está indicado como:

- Monoterapia: Dapagliflozina está indicado para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.
- Adición al tratamiento con otros fármacos: Dapagliflozina está indicado para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada con otros medicamentos hipoglicemiantes, incluyendo insulina, cuando éstos junto con la dieta y el ejercicio no proveen adecuado control glicémico.

Falla cardíaca:

Dapagliflozina está indicado en pacientes adultos como tratamiento complementario a la terapia estándar para el tratamiento de la falla cardíaca sintomática con fracción de eyección

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

reducida de menos del 40%, que vengan siendo controlados con terapia de base y con niveles plasmáticos elevados de péptido natriurético.

Enfermedad renal crónica:

Dapagliflozina está indicado como terapia de adición en pacientes adultos con enfermedad renal crónica con diabetes mellitus tipo 2 y/o enfermedad cardiovascular.

Solicitud: el interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2025004511 emitido mediante Acta No. 12 de 2024 SEM numeral 3.1.3.1, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia

- Evaluación farmacológica de producto nuevo con fines de obtención de registro sanitario
- Información para prescribir Versión 01 – Abril 2025, allegado mediante radicado No. 20251151780
- Inserto Versión 01 – Abril 2025, allegado mediante radicado No. 20251151780

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20231150255 / 20231228259 / 20251151780 se presenta respuesta al Auto No. 2025004511 emitido mediante Acta No. 12 de 2024 SEM numeral 3.1.3.1, para continuar con la aprobación de evaluación farmacológica, asimismo aprobación de inserto e información para prescribir para dapagliflozina 10 mg tableta recubierta.

La Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente la información así:

Composición: Cada tableta recubierta contiene dapagliflozina manitol equivalente a dapagliflozina 10 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones

Diabetes mellitus tipo 2

Dapagliflozina está indicado como:

- **Monoterapia:** Dapagliflozina está indicado para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.
- **Adición al tratamiento con otros fármacos:** Dapagliflozina está indicado para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada con otros medicamentos

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

hipoglicemiantes, incluyendo insulina, cuando éstos junto con la dieta y el ejercicio no proveen adecuado control glicémico.

Falla cardíaca

Dapagliflozina está indicado en pacientes adultos como tratamiento complementario a la terapia estándar para el tratamiento de la falla cardíaca sintomática, que vengan siendo controlados con terapia de base y con niveles plasmáticos elevados de péptido natriurético.

Enfermedad renal crónica

Dapagliflozina está indicado en pacientes adultos como tratamiento de la enfermedad renal crónica en riesgo de progresión

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ingrediente activo o a cualquiera de los excipientes.
Está contraindicado en pacientes en diálisis.

Precauciones y advertencias:

General

Dapagliflozina no debería utilizarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

Deterioro renal

Debido a experiencia limitada, no se recomienda iniciar tratamiento con dapagliflozina en pacientes con GFR < 25 mL/min.

La eficacia para la disminución de la glucosa de dapagliflozina es dependiente de la función renal, y se reduce en pacientes con GFR < 45 mL/min y está probablemente ausente en pacientes con deterioro renal severo.

En un estudio en pacientes con diabetes mellitus Tipo 2 con deterioro renal moderado (GFR < 60 mL/min), una proporción más alta de pacientes tratados con dapagliflozina presentó reacciones adversas de incremento en creatinina, fósforo, Hormona paratiroidea (PTH) e hipotensión, en comparación con el placebo.

Deterioro hepático

Existe experiencia limitada en estudios clínicos en pacientes con deterioro hepático. La exposición a dapagliflozina se incrementa en pacientes con deterioro hepático severo.

Se han notificado elevaciones de las transaminasas hepáticas en pacientes tratados con dapagliflozina en ensayos clínicos; sin embargo, no se ha establecido una relación causal con la dapagliflozina.

Uso en pacientes en riesgo de agotamiento de volumen y/o hipotensión

Debido a su mecanismo de acción, dapagliflozina incrementa la diuresis lo cual puede llevar a la modesta disminución en presión sanguínea observada en estudios clínicos. Ésta puede ser más pronunciada en pacientes con concentraciones de glucosa en sangre muy altas.

Debería tenerse precaución en pacientes en quienes una caída inducida por dapagliflozina en la presión sanguínea podría plantear un riesgo, tales como pacientes en terapia con antihipertensivos con una historia de hipotensión o pacientes adultos mayores.

En caso de enfermedades intercurrentes que pueden llevar a agotamiento de volumen (por ejemplo, enfermedad gastrointestinal), se recomienda monitoreo cuidadoso del estatus de volumen (por ejemplo, examen físico, medidas de presión sanguínea, ensayos de laboratorio que incluyen hematocrito y electrolitos). La interrupción temporal del tratamiento con dapagliflozina se recomienda para pacientes quienes desarrollan agotamiento de volumen hasta que se corrija el agotamiento.

Cetoacidosis diabética

Raros casos de Cetoacidosis diabética (DKA), que incluyen casos potencialmente fatales y fatales, se han reportado en pacientes tratados con inhibidores del Cotransportador sodio - glucosa 2 (SGLT2), incluyendo dapagliflozina. En una serie de casos, la presentación de la enfermedad fue atípica con valores de glucosa en sangre incrementados solamente de forma moderada, por debajo de 14 mmol/L (250 mg/dL).

El riesgo de cetoacidosis diabética debe considerarse en el evento de síntomas no específicos tal como náuseas, vómito, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad para respirar, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Los pacientes deberían ser valorados en cuanto a cetoacidosis de forma inmediata si ocurren estos síntomas, independiente del nivel de glucosa en sangre.

En pacientes donde se sospecha o diagnostica DKA, el tratamiento con dapagliflozina debería detenerse de forma inmediata.

El tratamiento debería interrumpirse en pacientes quienes se hospitalizan por procedimientos quirúrgicos mayores o enfermedades médicas graves y agudas. El monitoreo de cetonas se recomienda en estos pacientes. Se prefiere la medición de los niveles de cetona en sangre que en orina. El tratamiento con dapagliflozina puede reiniciarse cuando los valores de cetona sean normales y la condición del paciente se haya estabilizado.

Antes de iniciar dapagliflozina, los factores en la historia del paciente que pueden predisponer a cetoacidosis deberían considerarse.

Pacientes quienes pueden estar en mayor riesgo de DKA incluyen pacientes con una baja reserva de la función de células beta (por ejemplo, pacientes con diabetes tipo 2 con bajo Péptido C o Diabetes autoinmune latente en adultos (LADA) o pacientes con una historia de pancreatitis), pacientes con condiciones que llevan a ingesta de alimentos restringida o deshidratación severa, pacientes para quienes se reducen las dosis de insulina y pacientes con incremento en requerimientos de insulina debido a enfermedad médica aguda, cirugía o abuso de alcohol. Deberían utilizarse inhibidores de SGLT2 con precaución en estos pacientes.

No se recomienda el reinicio del tratamiento con inhibidores de SGLT2 en pacientes que experimentan DKA mientras están en tratamiento con el inhibidor de SGLT2, a menos que se identifique otro claro factor precipitante y se resuelva.

En los estudios de diabetes mellitus tipo 1 con dapagliflozina, se reportó DKA con frecuencia común. Dapagliflozina no debería utilizarse para tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1.

Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier)

Casos post mercadeo de fascitis necrotizante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) se han reportado en pacientes femeninas y masculinos que toman inhibidores de SGLT2. Esto es un evento raro pero grave y potencialmente fatal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento con antibióticos.

A los pacientes se les debería advertir buscar atención médica en caso de que experimenten una combinación de síntomas de dolor, dolor a la palpación, eritema, o hinchazón en el área genital o perineal, con fiebre o malestar. Sea consciente de que infección urogenital o absceso del perineo pueden preceder a la fascitis necrotizante. Si se sospecha gangrena de Fournier, Dapagliflozina debería suspenderse y debería instituirse pronto tratamiento (que incluya antibióticos y debridación quirúrgica).

Infecciones del tracto urinario

La excreción urinaria de glucosa puede estar asociada con un incremento en el riesgo de infección del tracto urinario; por lo tanto, la interrupción temporal de dapagliflozina debería considerarse al tratar pielonefritis o urosepsis.

Adultos mayores (≥ 65 años)

Los pacientes adultos mayores pueden estar en mayor riesgo de agotamiento de volumen y es más probable que sean tratados con diuréticos.

Es más probable que los pacientes adultos mayores presenten deterioro de la función renal, y/o sean tratados con productos medicinales antihipertensivos que pueden causar cambios en la función renal tal como Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE-I) y Bloqueadores del receptor de angiotensina II (ARB) tipo 1.

Para los pacientes adultos mayores aplican las mismas recomendaciones en cuanto a función renal que para todos los pacientes.

Insuficiencia cardíaca

La experiencia con dapagliflozina en clase IV de la NYHA es limitada.

Cardiomiopatía infiltrativa

Pacientes con cardiomiopatía infiltrativa no han sido estudiados.

Enfermedad renal crónica

No existe ninguna experiencia con dapagliflozina para el tratamiento de enfermedad renal crónica en pacientes sin diabetes quienes no presenten albuminuria. Los pacientes con albuminuria pueden beneficiarse más del tratamiento con dapagliflozina.

Aumento del hematocrito

Se ha observado un aumento del hematocrito con el tratamiento con dapagliflozina. Los pacientes con elevaciones pronunciadas del hematocrito deben ser monitorizados e investigados para detectar enfermedades hematológicas subyacentes.

Amputaciones de miembros inferiores

Un incremento en casos de amputación de miembros inferiores (principalmente de los dedos de los pies) se ha observado en estudios clínicos a largo plazo en diabetes mellitus Tipo 2 con Inhibidores de SGLT2. No se conoce si esto constituye un efecto de clase. Es importante aconsejar a los pacientes con diabetes sobre el cuidado preventivo de rutina de los pies.

Valoraciones de orina en laboratorio

Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que toman dapagliflozina presentarán ensayo positivo para glucosa en su orina.

Lactosa

Las tabletas contienen lactosa. Los pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a galactosa, deficiencia total de lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa no deberían tomar este producto medicinal.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existe ningún dato del uso de dapagliflozina en mujeres embarazadas. Estudios en ratas han mostrado toxicidad para el riñón en desarrollo en el periodo de tiempo que corresponde al segundo y tercer trimestre del embarazo humano. Por lo tanto, el

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

uso de dapagliflozina no se recomienda durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

Cuando se detecte el embarazo, el tratamiento con dapagliflozina debería suspenderse.

Lactancia materna

No se conoce si dapagliflozina y/o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Los datos farmacodinámicos / toxicológicos disponibles en animales han mostrado excreción de dapagliflozina / metabolitos en la leche, así como también efectos mediados farmacológicamente en la descendencia lactante. No puede excluirse un riesgo para los neonatos / infantes. Dapagliflozina no debería utilizarse durante la lactancia materna.

Fertilidad

El efecto de dapagliflozina sobre la fertilidad en humanos no ha sido estudiado. En ratas macho y hembra, dapagliflozina no mostró ningún efecto sobre la fertilidad a ninguna dosis ensayada.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

Sin embargo, se debe aconsejar a los pacientes que tomen precauciones al conducir u operar un vehículo o maquinaria potencialmente peligrosa debido al elevado riesgo de reacciones adversas relacionadas con la reducción del volumen intravascular, como mareos posturales, y al riesgo de hipoglucemia cuando Dapagliflozina se utiliza como tratamiento complementario con insulina o un secretagogo de insulina.

Dosificación

Diabetes mellitus Tipo 2

La dosis recomendada es de 10 mg de dapagliflozina una vez al día.

Cuando se usa dapagliflozina en combinación con insulina o un secretagogo de insulina, tal como una sulfonilurea, una dosis más baja de insulina o de secretagogo de insulina puede considerarse para reducir el riesgo de hipoglicemia.

Insuficiencia cardiaca

La dosis recomendada es de 10 mg de dapagliflozina una vez al día.

Enfermedad renal crónica

La dosis recomendada es de 10 mg de dapagliflozina una vez al día.

Poblaciones especiales

Deterioro renal

No se requiere ningún ajuste de dosis con base en la función renal.

Debido a experiencia limitada, no se recomienda iniciar tratamiento con dapagliflozina en pacientes con GFR < 25 mL/min.

En pacientes con diabetes mellitus Tipo 2, la eficacia para disminución de la glucosa de dapagliflozina se reduce cuando la Tasa de filtración glomerular (GFR) es < 45 mL/min y está probablemente ausente en pacientes con deterioro renal severo. Por lo tanto, en caso de que la GFR caiga por debajo de 45 mL/min, debería considerarse tratamiento adicional para disminución de la glucosa en pacientes con diabetes mellitus Tipo 2 en caso de que sea necesario control adicional de la glicemia.

Deterioro hepático

No es necesario ningún ajuste de dosis para pacientes con deterioro hepático leve o moderado. En pacientes con deterioro hepático severo, se recomienda una dosis inicial de 5 mg. Si es bien tolerada, la dosis puede incrementarse hasta 10 mg cuando sea indicado.

Adultos mayores (≥ 65 años)

No se recomienda ningún ajuste de dosis con base en la edad.

Población pediátrica

No se requiere ningún ajuste de dosis para el tratamiento de diabetes mellitus Tipo 2 en niños con edad de 10 años y mayores. No hay datos disponibles para niños por debajo de 10 años de edad.

La seguridad y eficacia de dapagliflozina en niños con edad de 0 a < 18 años aún no han sido establecidas. No hay datos disponibles.

Método de administración

Dapagliflozina puede tomarse de forma oral una vez al día en cualquier momento del día con o sin alimento. Las tabletas deben tragarse enteras.

Interacciones:

Interacciones farmacodinámicas

Diuréticos

Dapagliflozina puede aumentar el efecto diurético de la tiazida y diuréticos de asa y puede aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión.

Insulina y secretagogos de insulina

La insulina y secretagogos de insulina, tal como sulfonilureas, causan hipoglicemia. Por lo tanto, una dosis más baja de insulina o de un secretagogo de insulina puede

requerirse para reducir el riesgo de hipoglicemia cuando se utiliza en combinación con dapagliflozina en pacientes con diabetes mellitus Tipo 2.

Interacciones farmacocinéticas

El metabolismo de dapagliflozina es principalmente mediante conjugación con glucurónido mediada por UDP glucuronosiltransferasa 1A9 (UGT1A9).

En estudios *in vitro*, dapagliflozina no inhibió el citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ni indujo CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. Por lo tanto, no se espera que dapagliflozina altere la depuración metabólica de productos medicinales coadministrados que se metabolizan por medio de estas enzimas.

Efecto de otros productos medicinales sobre dapagliflozina

Estudios de interacción efectuados en sujetos saludables, que utilizan principalmente un diseño de dosis única, sugieren que la farmacocinética de dapagliflozina no se ve alterada por la Metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, voglibosa, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán, o simvastatina.

A continuación de la coadministración de dapagliflozina con rifampicina (un inductor de diversos transportadores activos y enzimas que metabolizan fármacos) se observó una disminución de 22 % en la exposición sistémica (AUC) a dapagliflozina, pero sin ningún efecto clínicamente significativo sobre la excreción urinaria de glucosa en 24 horas. No se recomienda ningún ajuste de dosis. No se espera un efecto clínicamente relevante con otros inductores (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital).

A continuación de la coadministración de dapagliflozina con ácido mefenámico (un inhibidor de UGT1A9), se observó un incremento de 55 % en la exposición sistémica a dapagliflozina, pero sin ningún efecto clínicamente significativo sobre la excreción urinaria de glucosa a 24 horas. No se recomienda ningún ajuste de dosis.

Evaluación in vitro de interacciones

El metabolismo de la dapagliflozina está mediado principalmente por la conjugación glucurónica dependiente de UGT1A9. El metabolito principal, dapagliflozina 3-O-glucurónido, no inhibe el SGLT2.

En estudios in vitro, ni la dapagliflozina ni su 3-O-glucurónido inhibieron el CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 ni 3A4, ni indujeron el CYP1A2, 2B6 ni 3A4. La dapagliflozina es un sustrato débil del transportador activo de la glucoproteína P (P-gp) y el 3-O-glucurónido de dapagliflozina es un sustrato del transportador activo OAT3. La dapagliflozina o el 3-O-glucurónido de dapagliflozina no inhibieron significativamente los transportadores activos de P-gp, OCT2, OAT1 u OAT3. En general, es poco probable que la dapagliflozina afecte la farmacocinética de medicamentos administrados simultáneamente que sean sustratos de P-gp, OCT2, OAT1 u OAT3.

Efecto de dapagliflozina sobre otros productos medicinales

Dapagliflozina puede incrementar la excreción renal de litio y los niveles de litio en sangre pueden disminuir. La concentración sérica de litio debería monitorearse de manera más frecuente después del inicio de dapagliflozina y los cambios de dosis. Refiera por favor el paciente al médico que prescribió litio con el fin de monitorear la concentración sérica de litio. En estudios de interacción efectuados en sujetos saludables, utilizando principalmente un diseño de dosis única, dapagliflozina no alteró la farmacocinética de Metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán, digoxina (un sustrato de Pgp) o warfarina (S-warfarina, un sustrato de CYP2C9), o los efectos anticoagulantes de la warfarina según se midieron por medio de INR. La combinación de una dosis única de dapagliflozina de 20 mg y simvastatina (un sustrato de CYP3A4) resultó en un incremento de 19 % en el AUC de simvastatina y un incremento de 31 % en el AUC de ácido de simvastatina. El incremento en las exposiciones de simvastatina y ácido de simvastatina no se considera clínicamente relevante.

Interferencia con el ensayo de 1,5-anidroglicitol (1,5-AG)

No se recomienda el monitoreo del control de glicemia con el ensayo de 1,5-AG ya que las medidas de 1,5-AG no son confiables en la valoración del control de glicemia en pacientes que toman Inhibidores de SGLT2. Se aconseja el uso de métodos alternativos para monitorear el control de la glicemia.

Interacciones farmacoconductuales

No se han estudiado específicamente los efectos del tabaquismo, la dieta y el consumo de alcohol sobre la farmacocinética de la dapagliflozina.

Población pediátrica

Estudios de interacción se ha llevado a cabo solamente en adultos.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Diabetes mellitus Tipo 2

En los estudios clínicos en diabetes tipo 2, más de 15,000 pacientes han sido tratados con dapagliflozina.

La valoración primaria de seguridad y tolerabilidad se efectuó en un análisis conjunto especificado previamente de 13 estudios a corto plazo (hasta 24 semanas) controlados por placebo con 2,360 sujetos tratados con dapagliflozina de 10 mg y 2,295 tratados con placebo. En el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina en diabetes mellitus Tipo 2 (estudio DECLARE), 8,574 pacientes recibieron dapagliflozina de 10 mg y 8,569 recibieron placebo durante una mediana de tiempo de exposición de 48 meses. En total, se presentaron 30,623 pacientes año de exposición a dapagliflozina.

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co

   
@InvimaColombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Las reacciones adversas reportadas de manera más frecuente a través de los estudios clínicos fueron las infecciones genitales.

Insuficiencia cardiaca

En el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (estudio DAPA-HF), 2,368 pacientes fueron tratados con dapagliflozina de 10 mg y 2,368 pacientes con placebo durante una mediana de tiempo de exposición de 18 meses. La población de pacientes incluyó pacientes con diabetes mellitus Tipo 2 y sin diabetes, y pacientes con $\text{eGFR} \geq 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$. En el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección ventricular izquierda $> 40 \%$ (DELIVER), 3,126 pacientes fueron tratados con dapagliflozina de 10 mg y 3,127 pacientes con placebo durante una mediana de tiempo de exposición de 27 meses. La población de pacientes incluyó pacientes con diabetes mellitus Tipo 2 y sin diabetes, y pacientes con $\text{eGFR} \geq 25 \text{ mL/min/1.73 m}^2$.

El perfil de seguridad general de dapagliflozina en pacientes con insuficiencia cardiaca fue consistente con el perfil de seguridad conocido de dapagliflozina.

Enfermedad renal crónica

En el estudio de resultados renales de dapagliflozina en pacientes con enfermedad renal crónica (DAPA-CKD), 2,149 pacientes fueron tratados con dapagliflozina de 10 mg y 2,149 pacientes con placebo durante una mediana de tiempo de exposición de 27 meses. La población de pacientes incluyó pacientes con diabetes mellitus Tipo 2 y sin diabetes, con $\text{eGFR} \geq 25$ a $\leq 75 \text{ mL/min/1.73 m}^2$. El tratamiento se continuaba si eGFR caía a niveles por debajo de $25 \text{ mL/min/1.73 m}^2$.

El perfil de seguridad general de dapagliflozina en pacientes con enfermedad renal crónica fue consistente con el perfil de seguridad conocido de dapagliflozina.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas en los estudios clínicos controlados con placebo y vigilancia post mercadeo. No se encontró que ninguna estuviera relacionada con la dosis. Las reacciones adversas enumeradas a continuación se clasifican de acuerdo a la frecuencia y Sistema órgano clase (SOC). Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo a la siguiente convención: Muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), no común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy rara ($< 1/10,000$), y no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas en estudios clínicos controlados con placebo^a y experiencia poscomercialización

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes*	Poco frecuentes**	Raros	Muy raros
<i>Infecciones e infestaciones</i>		Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas ^{*,b,c} Infección del tracto urinario ^{*,b,d}	Infección por hongos ^{**}		Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier) ^{b,i}

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con SU o insulina) ^b		Depleción del volumen ^{b,e} Sed ^{**}	Cetoacidosis diabética (cuando se emplea en diabetes mellitus tipo 2) ^{b,i,k}	
Trastornos del sistema nervioso		Mareos			
Trastornos gastrointestinales			Estreñimiento [*] Sequedad de boca ^{**}		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción ^j			Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda [*]			
Trastornos renales y urinarios		Disuria Poliuria ^{*,f}	Nicturia ^{**}		Nefritis tubulointersticial
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Prurito vulvovaginal ^{**} Prurito genital ^{**}		
Exploraciones complementarias		Aumento del hematocrito ^g Disminución del aclaramiento renal de creatinina durante el tratamiento inicial ^h Dislipidemia ^h	Aumento de la creatinina sanguínea durante el tratamiento inicial ^{*,b} Aumento de la urea sanguínea ^{**} Disminución de peso ^{**}		

^a La tabla muestra los datos de 24 semanas (corto plazo) independientemente del tratamiento de rescate glucémico.

^b Ver información adicional a continuación en la subsección correspondiente.

^c Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas incluyen, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: infección micótica vulvovaginal, infección vaginal, balanitis, infección fúngica genital, candidiasis vulvovaginal, vulvovaginitis, balanitis por *Candida*, candidiasis genital, infección genital, infección genital masculina, infección del pene, vulvitis, vaginitis bacteriana y absceso vulvar.

^d Infección del tracto urinario incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia notificada: infección del tracto urinario, cistitis, infección del tracto urinario por *Escherichia*, infección del tracto genitourinario, pielonefritis, trigonitis, uretritis, infección renal y prostatitis.

^e La depleción del volumen incluye, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: deshidratación, hipovolemia, hipotensión.

^f La poliuria incluye los siguientes términos preferentes: polaquiuria, poliuria, aumento de la diuresis.

^g La variación media del hematocrito respecto del valor inicial fue del 2,30% con dapagliflozina 10 mg frente al -0,33% con placebo. Los valores de hematocrito >55% fueron notificados en el 1,3% de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg frente al 0,4% de los sujetos con placebo.

4

ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

^h El porcentaje medio de cambio desde el valor inicial para dapagliflozina 10 mg frente a placebo, respectivamente, fue de: colesterol total 2,5% frente a -0,0%; colesterol HDL 6,0% frente a 2,7%; colesterol LDL 2,9% frente a -1,0%; triglicéridos -2,7% frente a -0,7%.

ⁱ Ver sección 4.4.

^j La reacción adversa fue identificada durante la vigilancia poscomercialización. Erupción incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia en los estudios clínicos: erupción, erupción generalizada, erupción prurítica, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción pustular, erupción vesicular y erupción eritematosa. En estudios clínicos controlados con activo o con placebo (dapagliflozina, N=5936, Control total, N=3403), la frecuencia de la erupción fue similar en dapagliflozina (1,4%) y en el control total (1,4%), respectivamente.

^k Notificada en el estudio de resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2 (DECLARE). La frecuencia se basa en el promedio anual.

^{*} Notificadas en $\geq 2\%$ de los sujetos y $\geq 1\%$ más y al menos 3 sujetos más tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo.

^{**} Notificadas por el investigador como posiblemente relacionadas, probablemente relacionadas o relacionadas con el tratamiento del ensayo y notificadas en $\geq 0,2\%$ de los sujetos y un $\geq 0,1\%$ más veces y en al menos 3 sujetos más tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas

En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, se notificó vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas en el 5,5% y 0,6% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de las infecciones fueron de leves a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y rara vez ocasionaron la interrupción del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres (8,4% y 1,2% para dapagliflozina y placebo, respectivamente) y los sujetos con antecedentes presentaban mayor probabilidad de infección recurrente.

En el estudio DECLARE, el número de pacientes con acontecimientos adversos graves de infecciones genitales fue bajo y equilibrado: 2 pacientes en cada uno de los grupos de dapagliflozina y placebo.

En el estudio DAPA-HF, ningún paciente informó de acontecimientos adversos graves por infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y uno en el grupo de placebo. Hubo 7 (0,3%) pacientes con acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones por infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo de placebo. En el estudio DELIVER, 1 paciente ($< 0,1\%$) en cada grupo de tratamiento notificó un acontecimiento adverso grave de infecciones genitales. Hubo 3 pacientes (0,1%) con acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones por infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo de placebo.

En el estudio DAPA-CKD, hubo 3 (0,1%) pacientes con acontecimientos adversos graves por infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo de placebo. Hubo 3 (0,1%) pacientes con acontecimientos adversos que dieron lugar a la interrupción debido a infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo de placebo. Los acontecimientos adversos graves de infecciones genitales o acontecimientos adversos que dieron lugar a la interrupción debido a infecciones genitales no se notificaron para ningún paciente sin diabetes.

Se han notificado casos de fimosis/fimosis adquirida concurrentes con infecciones genitales y, en algunos casos, fue necesaria la circuncisión.

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han notificado casos poscomercialización de gangrena de Fournier en pacientes tratados con inhibidores SGLT2, incluyendo dapagliflozina.

En el estudio DECLARE de 17.160 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y una mediana de tiempo de exposición de 48 meses, se reportaron un total de 6 casos de gangrena de Fournier, uno en el grupo tratado con dapagliflozina y 5 en el grupo con placebo.

Hipoglucemia

La frecuencia de hipoglucemia dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en los estudios clínicos en la diabetes mellitus.

Para estudios de dapagliflozina en monoterapia, de adición a metformina o de adición a sitagliptina (con o sin metformina), la frecuencia de episodios menores de hipoglucemia fue similar (< 5%) entre los grupos de tratamiento, incluido el grupo placebo hasta las 102 semanas de tratamiento. En todos los estudios, los acontecimientos mayores de hipoglucemia fueron poco frecuentes y comparables entre los grupos tratados con dapagliflozina o placebo. Los estudios con tratamientos de adición a sulfonilurea y de adición a insulina presentaron mayor incidencia de hipoglucemia.

En un estudio de adición a glimepirida, en las semanas 24 y 48, se notificaron episodios menores de hipoglucemia más frecuentemente en el grupo tratado con dapagliflozina 10 mg más glimepirida (6,0% y 7,9%, respectivamente) que en el grupo de placebo más glimepirida (2,1% y 2,1%, respectivamente).

En un estudio de adición a insulina se notificaron episodios de hipoglucemia grave en el 0,5% y 1,0% de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg más insulina en las semanas 24 y 104, respectivamente, y en el 0,5% de los sujetos de grupos tratados con placebo más insulina en las semanas 24 y 104. En las semanas 24 y 104, se notificaron episodios de hipoglucemia leve, respectivamente, en el 40,3% y 53,1% de

los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más insulina y en el 34,0% y 41,6% de los sujetos que recibieron placebo más insulina.

En un estudio de adición a metformina y una sulfonilurea, de hasta 24 semanas, no se notificaron episodios de hipoglucemia grave. Se notificaron episodios menores de hipoglucemia en el 12,8% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más metformina y una sulfonilurea y en el 3,7% de los que recibieron placebo más metformina y una sulfonilurea.

En el estudio DECLARE, no se observó un aumento del riesgo de hipoglucemia grave con la terapia de dapagliflozina en comparación con placebo. Se notificaron acontecimientos graves de hipoglucemia en 58 (0,7%) pacientes tratados con dapagliflozina y en 83 (1,0%) pacientes tratados con placebo.

En el estudio DAPA-HF se notificaron acontecimientos graves de hipoglucemia en 4 (0,2%) pacientes de ambos grupos de tratamiento, dapagliflozina y placebo. En el estudio DELIVER, se notificaron acontecimientos graves de hipoglucemia en 6 (0,2%) pacientes en el grupo de dapagliflozina y 7 (0,2%) en el grupo de placebo. Los acontecimientos graves de hipoglucemia solo se observaron en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

En el estudio DAPA-CKD, los acontecimientos graves de hipoglucemia fueron notificados en 14 (0,7%) pacientes en el grupo de dapagliflozina y 28 (1,3%) pacientes en el grupo de placebo, y observados solo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Depleción del volumen

En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, se notificaron reacciones indicativas de depleción del volumen (incluyendo notificaciones de deshidratación, hipovolemia o hipotensión) en el 1,1% y 0,7%, de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg, y placebo, respectivamente; las reacciones graves se dieron en < 0,2% de los sujetos, repartidos de forma equilibrada entre dapagliflozina 10 mg y placebo .

En el estudio DECLARE, el número de pacientes con acontecimientos indicativos de depleción del volumen fue equilibrado entre los grupos de tratamiento: 213 (2,5%) y 207 (2,4%) en los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente. Se notificaron acontecimientos adversos graves en 81 (0,9%) y 70 (0,8%) en los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente. Los acontecimientos fueron generalmente equilibrados entre los grupos de tratamiento a través de los subgrupos de edad, uso de diurético, presión arterial e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)/antagonistas de los receptores tipo 1 de angiotensina II (ARAI). En pacientes con valores iniciales de TFGe < 60 ml/min/1,73 m², hubo 19 casos de reacciones adversas graves compatibles con depleción del volumen en el grupo de dapagliflozina y 13 casos en el grupo placebo.

En el estudio DAPA-HF, el número de pacientes con acontecimientos sugestivos de una depleción del volumen fue de 170 (7,2%) en el grupo de dapagliflozina y de 153 (6,5%) en el grupo placebo. Hubo menos pacientes con acontecimientos graves de síntomas sugestivos de una depleción del volumen en el grupo de dapagliflozina (23 [1,0%]) en comparación con el grupo placebo (38 [1,6%]). Los resultados fueron similares independientemente de la presencia basal de diabetes y de la TFGe inicial. En el estudio DELIVER, el número de pacientes con acontecimientos graves de síntomas sugestivos una depleción de volumen fue de 35 (1,1%) en el grupo de dapagliflozina y 31 (1,0%) en el grupo de placebo.

En el estudio DAPA-CKD, el número de pacientes con acontecimientos sugestivos de depleción de volumen fue de 120 (5,6%) en el grupo de dapagliflozina y 84 (3,9%) en el grupo placebo. Hubo 16 (0,7%) pacientes con acontecimientos graves de síntomas sugestivos de depleción de volumen en el grupo de dapagliflozina y 15 (0,7%) pacientes en el grupo de placebo.

Cetoacidosis diabética en diabetes mellitus tipo 2

En el estudio DECLARE, con una mediana de tiempo de exposición de 48 meses, los acontecimientos de CAD se notificaron en 27 pacientes en el grupo de dapagliflozina 10 mg y 12 pacientes en el grupo placebo. Los acontecimientos ocurrieron distribuidos de forma uniforme durante el periodo del estudio. De los 27 pacientes con acontecimientos de CAD en el grupo de dapagliflozina, 22 tomaban insulina como tratamiento concomitante al mismo tiempo que el acontecimiento. Los factores desencadenantes de CAD fueron los esperados en una población de diabetes mellitus tipo 2.

En el estudio DAPA-HF, se notificaron acontecimientos de CAD en 3 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo placebo. En el estudio DELIVER, se notificaron acontecimientos de CAD en 2 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo de placebo.

En el estudio DAPA-CKD, no se notificaron acontecimientos de CAD en ningún paciente en el grupo de dapagliflozina y en 2 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el grupo de placebo.

Infecciones del tracto urinario

En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, las infecciones del tracto urinario se notificaron más frecuentemente con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo (4,7% frente al 3,5%, respectivamente). La mayoría de las infecciones fueron de leve a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y rara vez ocasionaron la interrupción del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres y los sujetos con antecedentes presentaban mayor probabilidad de infección recurrente.

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

En el estudio DECLARE, los acontecimientos graves de infecciones del tracto urinario se notificaron de forma menos frecuente para dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo, 79 (0,9%) acontecimientos frente a 109 (1,3%) acontecimientos, respectivamente.

En el estudio DAPA-HF, el número de pacientes con acontecimientos adversos graves de infecciones del tracto urinario fue de 14 (0,6%) en el grupo de dapagliflozina y 17 (0,7%) en el grupo placebo.

Hubo 5 (0,2%) pacientes con acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones por infecciones del tracto urinario en cada uno de los grupos, dapagliflozina y placebo. En el estudio DELIVER, el número de pacientes con acontecimientos adversos graves de infecciones del tracto urinario fue de 41 (1,3%) en el grupo de dapagliflozina y 37 (1,2%) en el grupo de placebo. Hubo 13 (0,4%) pacientes con acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones debido a infecciones del tracto urinario en el grupo de dapagliflozina y 9 (0,3%) en el grupo de placebo.

En el estudio DAPA-CKD, el número de pacientes con acontecimientos adversos graves de infecciones del tracto urinario fue de 29 (1,3%) en el grupo de dapagliflozina y 18 (0,8%) en el grupo placebo. Hubo 8 (0,4%) pacientes con acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones por infecciones del tracto urinario en el grupo de dapagliflozina y 3 (0,1%) en el grupo placebo. El número de pacientes sin diabetes que notificó acontecimientos adversos graves de infecciones del tracto urinario o acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones por infecciones del tracto urinario fue similar entre los grupos de tratamiento (6 [0,9%] frente a 4 [0,6%] para los acontecimientos adversos graves y 1 [0,1%] frente a 0 para acontecimientos adversos que dieron lugar a la interrupción en los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente).

Aumento de creatinina

Las reacciones adversas relacionadas con el aumento de creatinina se agruparon (p. ej. descenso del aclaramiento de creatinina renal, insuficiencia renal, incremento de la creatinina sérica y descenso de la tasa de filtración glomerular). En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, esta agrupación de reacciones se notificó en el 3,2% y el 1,8% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. En pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve (valor inicial de TFG ≥ 60 ml/min/1,73m²) esta agrupación de reacciones se notificó en el 1,3% y el 0,8% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. Estas reacciones fueron más comunes en pacientes con un valor inicial de TFG ≥ 30 y < 60 ml/min/1,73m² (18,5% dapagliflozina 10 mg frente a 9,3% con placebo).

Una evaluación adicional de los pacientes que presentaban acontecimientos adversos relacionados con el riñón mostró que la mayoría presentaba cambios en la creatinina sérica de ≤ 44 micromoles/l ($\leq 0,5$ mg/dl) desde el valor inicial. Los aumentos en creatinina fueron generalmente transitorios durante el tratamiento continuado o reversible después de la interrupción del tratamiento.

En el estudio DECLARE, incluyendo pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal (TFGe menor de 60 ml/min/1,73 m²), la TFGe disminuyó a lo largo del tiempo en ambos grupos de tratamiento. En el primer año, la TFGe media fue ligeramente inferior, y a los 4 años, la TFGe media fue ligeramente superior en el grupo de dapagliflozina en comparación con el grupo placebo.

En los estudios DAPA-HF y DELIVER, la TFGe disminuyó con el tiempo tanto en el grupo de dapagliflozina como en el grupo placebo. En DAPA-HF, la disminución inicial de la TFGe media fue de -4,3 ml/min/1,73 m² en el grupo de dapagliflozina y de -1,1 ml/min/1,73 m² en el grupo placebo. A los 20 meses, el cambio desde el valor inicial en la TFGe fue similar entre los grupos de tratamiento: -5,3 ml/min/1,73 m² para dapagliflozina y -4,5 ml/min/1,73 m² para placebo. En DELIVER, la disminución de la TFGe media al mes fue de -3,7 ml/min/1,73 m² en el grupo de dapagliflozina y de -0,4 ml/min/1,73 m² en el grupo de placebo. A los 24 meses, el cambio desde el valor inicial en la TFGe fue similar entre los grupos de tratamiento: -4,2 ml/min/1,73 m² en el grupo de dapagliflozina y -3,2 ml/min/1,73 m² en el grupo de placebo.

En el estudio DAPA-CKD, la TFGe disminuyó con el tiempo tanto en el grupo de dapagliflozina como en el grupo placebo. La disminución inicial (día 14) de la TFGe media fue de -4,0 ml/min/1,73 m² en el grupo de dapagliflozina y de -0,8 ml/min/1,73 m² en el grupo placebo. A los 28 meses, el cambio desde el valor inicial en la TFGe fue similar entre los grupos de tratamiento: -7,4 ml/min/1,73 m² para dapagliflozina y -8,6 ml/min/1,73 m² para placebo.

Población pediátrica

El perfil de seguridad de dapagliflozina observado en un estudio clínico con niños de 10 años de edad o más con diabetes mellitus tipo 2 fue similar al observado en los estudios en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

Sobredosis

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Dapagliflozina no mostró toxicidad en sujetos sanos con dosis únicas orales de hasta 500 mg (50 veces la dosis máxima recomendada en humanos). Estos sujetos presentaron glucosa detectable en orina durante un periodo de tiempo relacionado con la dosis (al menos 5 días para la dosis de 500 mg), sin ninguna notificación de deshidratación, hipotensión o desequilibrio electrolítico y sin ningún efecto clínicamente significativo sobre el intervalo QTc. La incidencia de hipoglucemia fue similar a la de placebo. En los estudios clínicos en los que se administraron dosis de hasta 100 mg una vez al día (10 veces la dosis máxima recomendada en humanos) durante 2 semanas a sujetos sanos y a sujetos con diabetes tipo 2, la incidencia de hipoglucemia fue ligeramente mayor que con placebo y no estuvo relacionada con la dosis. Las tasas de acontecimientos adversos incluyendo deshidratación o hipotensión fueron similares a las de placebo, y no hubo alteraciones relacionadas con la dosis clínicamente significativas en los parámetros de laboratorio, incluyendo electrolitos séricos y biomarcadores de la función renal.

En caso de sobredosis, debe iniciarse el tratamiento de mantenimiento adecuado en función del estado clínico del paciente. No se ha estudiado la eliminación de dapagliflozina mediante hemodiálisis.

Condición de venta: Con formula médica

Norma Farmacológica: 8.2.3.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
A10BX09	DAPAGLIFLOZINA MANITOL EQUIVALENTE A DAPAGLIFLOZINA	TABLETA RECUBIERTA	10 mg

Adicionalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

Asimismo, la Sala encuentra que una vez revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria a los requerimientos del Acta No. 12 de 2024 SEM numeral 3.1.3.1, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia *in vivo* en condiciones de ayuno y en condiciones de alimentación para el producto Dapagliflozina 10 mg tabletas fabricado por Macleods Pharmaceuticals, con domicilio en Village Theda, P.O. Lodhimajra, Tehsil Baddi, District Solan, Himachal Pradesh, India; frente al producto de referencia FARXIGA® 10 mg Tabletas fabricado por AstraZeneca Pharmaceuticals LP, con domicilio en Wilmington DE 19850, USA.

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co

 @invimacolombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

En cuanto a la solicitud de evaluación del plan de gestión de riesgos-PGR, este se aclarará en el acto administrativo.

**3.1.3.11 APIXAN® 5mg
APIXAN® 2.5mg**

Expediente : 20270806
Radicado : 20231344951
Fecha : 29/12/2023
Interesado : LABORATORIOS LEGRAND S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene apixabán 5 mg

Cada tableta recubierta contiene apixabán 2.5 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

- Prevención de ACV y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular.
- Profilaxis postoperatoria de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar en pacientes sometidos a cirugía de remplazo de rodilla o cadera.
- Tratamiento y profilaxis de recurrencia de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar.

Solicitud: 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:

- Evaluación farmacológica de producto nuevo con fines de obtención de registro sanitario
- Información para prescribir Versión: 1 Fecha: Diciembre 2023, allegado mediante radicado No. 20231344951
- Inserto Versión: 1 Fecha: Diciembre 2023, allegado mediante radicado No. 20231344951

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231344951 se presenta solicitud de evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario para apixabán tabletas recubiertas por 2.5 y 5 mg (Apixan®), así mismo, solicita aprobación de inserto e información para prescribir Versión: 1 Fecha: Diciembre 2023, allegados mediante Radicado No. 20231344951.

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

La Sala recomienda requerir al interesado para que presente inserto e información para prescribir acogiendo a la circular DG-1000-016-2025, teniendo en cuenta que a los medicamentos competidores les aplica la información farmacológica más actualizada del producto comparador de referencia establecido en el anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016. En caso de que el interesado proponga información farmacológica diferente, esta debe tener los soportes bibliográficos pertinentes.

Asimismo, requerir al interesado en el sentido de:

1. Aclarar la solicitud si corresponde a inclusión en normas farmacológicas. En caso afirmativo, indicar el producto que requiere sea avaluado para inclusión.
2. Allegar los soportes de las visitas de auditoría y sus hallazgos, realizadas por el patrocinador, (Numeral 6.1.3, Anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016). Adicionalmente allegar el reporte de las auditorías mencionadas en el folio 1487.
3. Aclarar por qué en el estudio in vivo sólo se incluyeron sujetos masculinos (folio 1174), teniendo en cuenta que, si el producto farmacéutico está destinado al uso en ambos sexos, se deben incluir hombres y mujeres (Numeral 7.2.4, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).
4. Allegar información de los países de referencia en los cuales se encuentra comercializado el producto APIXAN 5mg (apixabán 5mg tabletas recubiertas) fabricado por AIZANT DRUG RESEARCH SOLUTIONS PVT LTD Mfg. Block-B, Survey No 172/173 Apparel Park Road, Dulapally Village, Dundigal-Gandimaisamma Mandal, Medchal-Malkhajiri District, Hyderabad -500100. Telangana, India (IND).
5. La Sala recuerda al interesado que el presente concepto solo aplica para la concentración de Apixan 5mg, por lo tanto, debe realizar el trámite correspondiente para la Apixan 2.5mg.

3.1.3.12 LINAMAX 5 MG

Expediente : 20270820
Radicado : 20231344964
Fecha : 29/12/2023
Interesado : DIABETRICS HEALTHCARE S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene linagliptina 5 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Linagliptina está indicada en pacientes adultos con diabetes mellitus de tipo 2 (DM2) para mejorar el control glicémico, junto con la dieta y el ejercicio, como monoterapia cuando metformina no es tolerada o está contraindicada. Linagliptina está indicada en pacientes adultos con diabetes mellitus de tipo 2 (DM2) para mejorar el control glicémico, junto con la dieta y el ejercicio, sumada a metformina, sulfonilureas, tiazolidinedionas, insulina (con o

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



@invimacolombia
Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

sin metformina y/o pioglitazona y/o sulfonilurea), o metformina más sulfonilureas, o metformina más inhibidores del SGLT2.

Solicitud: 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:

- Evaluación farmacológica de producto nuevo con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto, allegado mediante radicado No. 20231344964

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231344964 se presenta solicitud de evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario para linagliptina tableta recubierta por 5 mg (Linamax®), asimismo, solicita aprobación de inserto.

La Sala recomienda al interesado adicionar los siguientes textos en la información farmacológica en:

- **Interacciones:**

Digoxina: la administración concomitante de dosis diarias múltiples de 5 mg de linagliptina con dosis múltiples de 0,25 mg de digoxina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de digoxina en voluntarios sanos. Por tanto, linagliptina no es un inhibidor del transporte *in vivo* mediado por la glicoproteína P.

- **Fertilidad**

No se han realizado estudios sobre el efecto de linagliptina en la fertilidad humana. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de la fertilidad

- **Sobredosis**

Síntomas

Durante los ensayos clínicos controlados en sujetos sanos, dosis únicas de hasta 600 mg de linagliptina (equivalentes a 120 veces la dosis recomendada) se toleraron bien en general. No hay experiencia con dosis superiores a 600 mg en humanos.

Tratamiento

En caso de sobredosis, es razonable emplear las medidas de soporte habituales, p. ej., eliminar el material no absorbido del tracto gastrointestinal, realizar un seguimiento clínico e instaurar medidas clínicas, si procede.

La Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición: Cada tableta recubierta contiene linagliptina 5 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Linagliptina está indicada en pacientes adultos con diabetes mellitus de tipo 2 (DM2) para mejorar el control glicémico, junto con la dieta y el ejercicio, como monoterapia cuando metformina no es tolerada o está contraindicada. Linagliptina está indicada en pacientes adultos con diabetes mellitus de tipo 2 (DM2) para mejorar el control glicémico, junto con la dieta y el ejercicio, sumada a metformina, sulfonilureas, tiazolidinedionas, insulina (con o sin metformina y/o pioglitazona y/o sulfonilurea), o metformina más sulfonilureas, o metformina más inhibidores del SGLT2.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Embarazo y lactancia.

Niños y adolescentes menores de 18 años.

Precauciones y advertencias:

Generales: linagliptina no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la ceto-acidosis diabética.

Pancreatitis: teniendo en cuenta el riesgo de pancreatitis asociado a este producto, comunique a su médico antes de empezar el tratamiento, si ha padecido enfermedades pancreáticas previas, cálculos biliares, alcoholismo o elevación de triglicéridos, ya que estos pueden ser factores desencadenantes de pancreatitis.

Si presenta un dolor intenso en el abdomen que no desaparece, suspenda el tratamiento y consulte inmediatamente a un servicio médico. El dolor puede irradiarse del estómago o abdomen hacia la espalda y estar acompañado o no de vómito. Estos pueden ser síntomas de pancreatitis.

Hipoglicemia: la linagliptina como monoterapia mostró una incidencia de hipoglicemia comparable a la del placebo.

En los estudios clínicos con linagliptina como parte de un tratamiento combinado con fármacos con los cuales no se han informado episodios de hipoglicemia

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

(metformina, tiazolidinedionas), las tasas de hipoglicemia reportadas con linagliptina fueron similares a las observadas en los pacientes que recibían placebo.

Se sabe que las sulfonilureas y la insulina causan hipoglicemia. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se usa linagliptina en combinación con una sulfonilurea y/o insulina. Puede ser necesario considerar una reducción de la dosis de la sulfonilurea o insulina.

Penfigoide bulloso: se han notificado casos pos-comercialización de penfigoide bulloso en pacientes que tomaban linagliptina. Se debe interrumpir linagliptina si se sospecha la presencia de penfigoide bulloso.

Artralgia: en estudios post comercialización, se han reportado casos de dolor articular, que puede llegar a ser severo, en pacientes que han tomado inhibidores de DPP-4. El inicio puede ser rápido o puede ocurrir después de periodos largos de tratamiento. Se debe considerar la suspensión del tratamiento con linagliptina si los pacientes presentan dolor articular o exacerbación de síntomas previos de dolor articular.

Embarazo y Lactancia, Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas:

Embarazo: no se ha estudiado el uso de linagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de linagliptina durante el embarazo.

Lactancia: los datos farmacocinéticos disponibles en animales han demostrado la excreción de linagliptina/metabolitos en la leche. No se puede excluir un riesgo para el lactante. Debe decidirse si interrumpir la lactancia o suspender/abstenerse del tratamiento con linagliptina, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

No se han realizado estudios sobre el efecto de linagliptina en la fertilidad humana. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de la fertilidad

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: la influencia de linagliptina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, debe advertirse a los pacientes del riesgo de hipoglucemia, especialmente cuando se combina con sulfonilureas y/o insulina.

Advertencias sobre excipientes:

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Contiene manitol como excipiente, por lo que debe tenerse precaución en la administración a pacientes con alteración en el metabolismo de los carbohidratos, por ejemplo, diabetes mellitus.

Reacciones adversas:

En el análisis conjunto de los ensayos controlados con placebo, la incidencia total de efectos adversos en pacientes tratados con placebo fue similar a la de linagliptina 5 mg (63,4% frente a 59,1%).

El abandono del tratamiento debido a los efectos adversos fue mayor en pacientes que recibieron placebo en comparación con linagliptina 5 mg (4,3% frente a 3,4%).

La reacción adversa notificada con más frecuencia fue la “hipoglucemia”, observada con la combinación triple linagliptina más metformina más sulfonilurea, en un 14,8% frente a un 7,6% en el placebo.

En los ensayos controlados con placebo, un 4,9% de los pacientes experimentaron “hipoglucemia” como reacción adversa de la linagliptina.

De éstas, un 4,0% fueron leves, un 0,9% fueron moderadas y un 0,1% se clasificaron como graves. Se notificó pancreatitis con más frecuencia en aquellos pacientes aleatorizados a linagliptina (7 acontecimientos en 6.580 pacientes que recibieron linagliptina frente a 2 acontecimientos en 4.383 pacientes que recibieron placebo).

Las reacciones adversas se clasifican según la frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron linagliptina 5 mg al día en monoterapia o en combinación (frecuencias identificadas a partir de un análisis conjunto de ensayos controlados con placebo) en ensayos clínicos y a partir de la experiencia poscomercialización.

Reacciones adversas por régimen de tratamiento					
Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Linagliptina en monoterapia	Linagliptina + Metformina	Linagliptina + Metformina + Sulfonilurea	Linagliptina + insulina	Linagliptina + Metformina + Empagliflozina
Infecciones e infestaciones					
Nasofaringitis	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuencia no conocida	Poco frecuente	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico					
Hipersensibilidad (p. ej. Hiperreactividad bronquial)	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Hipoglucemia			Muy frecuente		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Tos	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuencia no conocida	Poco frecuente	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales					
Pancreatitis	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Poco frecuente	Frecuencia no conocida
Estreñimiento				Poco frecuente	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Angioedema*	Rara				
Urticaria*	Rara				
Exantema*	Poco frecuente				
Penfigoide bulloso*	Frecuencia no conocida				
Exploraciones complementarias					
Aumento de la amilasa	Rara	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Aumento de la lipasa**	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente

*Basado en la experiencia pos comercialización

**Basado en los aumentos de la lipasa >3x LSN observadas en ensayos clínicos.

Sobredosis

Síntomas

Durante los ensayos clínicos controlados en sujetos sanos, dosis únicas de hasta 600 mg de linagliptina (equivalentes a 120 veces la dosis recomendada) se toleraron bien en general. No hay experiencia con dosis superiores a 600 mg en humanos.

Tratamiento

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



@InvimaColombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

📍 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 📞 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

En caso de sobredosis, es razonable emplear las medidas de soporte habituales, p. ej., eliminar el material no absorbido del tracto gastrointestinal, realizar un seguimiento clínico e instaurar medidas clínicas, si procede.

Interacciones:

Evaluación *in vitro* de interacciones

La linagliptina es un inhibidor de la isoenzima CYP CYP3A4 por un mecanismo de inhibición competitivo débil y de débil a moderado, pero no inhibe otras isoenzimas CYP. No es un inductor de isoenzimas CYP.

La linagliptina es un sustrato de la glicoproteína-P (gp-P) e inhibe el transporte de digoxina mediado por la glicoproteína-P de forma leve. En base a estos resultados y a los estudios de interacción *in vivo*, se considera improbable que la linagliptina provoque interacciones con otros sustratos de la gp-P.

Evaluación *in vivo* de interacciones

Efectos de otros medicamentos sobre linagliptina

Los datos clínicos que se indican a continuación sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas con medicamentos administrados de forma concomitante es bajo.

Rifampicina: la administración concomitante de dosis múltiples de 5 mg de linagliptina con rifampicina, un inductor potente de la glicoproteína-P y el CYP3A4, dio como resultado un descenso en el AUC y la C_{max} de la linagliptina en estado estacionario del 39,6% y 43,8%, respectivamente, y de aproximadamente un 30% en la inhibición de la DPP-4 en el punto de concentración mínima. Por eso, se prevé que la linagliptina en combinación con inductores potentes de la gp-P no consiga una eficacia completa, especialmente si éstos se administran a largo plazo. No se ha estudiado la administración concomitante con otros inductores potentes de la glicoproteína-P y el CYP3A4, como carbamazepina, fenobarbital y fenitoína.

Ritonavir: la administración concomitante de una dosis oral única de 5 mg de linagliptina y de múltiples dosis orales de 200 mg de ritonavir, un inhibidor potente de la glicoproteína-P y el CYP3A4, aumentó el AUC y la C_{max} de la linagliptina aproximadamente dos y tres veces, respectivamente. Las concentraciones no ligadas, que habitualmente son menores del 1% la dosis terapéutica de linagliptina, incrementaron 4-5 veces después de la administración concomitante con ritonavir. Las simulaciones de concentraciones plasmáticas de linagliptina en estado estacionario con y sin ritonavir indicaron que el aumento en exposición no está asociado a una mayor acumulación. Estos cambios en la farmacocinética de la linagliptina no se consideraron clínicamente relevantes. Por tanto, no se prevén

interacciones clínicamente relevantes con otros inhibidores de la glicoproteína-P/del CYP3A4.

Metformina: la administración concomitante de dosis múltiples de 850 mg de metformina (un sustrato del OCT) tres veces al día con 10 mg de linagliptina una vez al día no alteró de forma clínicamente significativa la farmacocinética de linagliptina en voluntarios sanos.

Sulfonilureas: la farmacocinética en estado estacionario de 5 mg de linagliptina no se vio modificada por la administración concomitante de una dosis única de 1,75 mg de glibenclamida (gliburida).

Efectos de linagliptina sobre otros medicamentos

En los estudios clínicos, como se describe a continuación, la linagliptina no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de metformina, glibenclamida, simvastatina, warfarina, digoxina o anticonceptivos orales, proporcionando evidencia de una escasa propensión a causar interacciones farmacológicas in vivo con sustratos de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, glicoproteína-P y transportador de cationes orgánicos (OCT).

Metformina: la administración concomitante de dosis múltiples diarias de 10 mg de linagliptina con 850 mg de metformina, un sustrato del OCT, no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética de la metformina en voluntarios sanos. Por tanto, la linagliptina no es un inhibidor del transporte mediado por el OCT.

Sulfonilureas: la administración concomitante de dosis orales múltiples de 5 mg de linagliptina y una dosis oral única de 1,75 mg de glibenclamida (gliburida) tuvo como resultado una reducción sin relevancia clínica del 14% del AUC y la C_{max} de la glibenclamida. Puesto que la glibenclamida se metaboliza principalmente por el CYP2C9, estos datos también avalan la conclusión de que la linagliptina no es un inhibidor del CYP2C9. No se prevén interacciones clínicamente significativas con otras sulfonilureas (p. ej. glipizida, tolbutamida y glimepirida) las cuales, como la glibenclamida, se eliminan principalmente por el CYP2C9.

Digoxina: la administración concomitante de dosis diarias múltiples de 5 mg de linagliptina con dosis múltiples de 0,25 mg de digoxina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de digoxina en voluntarios sanos. Por tanto, linagliptina no es un inhibidor del transporte *in vivo* mediado por la glicoproteína P.

Warfarina: dosis múltiples diarias de 5 mg de linagliptina no alteraron la farmacocinética de la warfarina S(-) o R(+), un sustrato del CYP2C9, administrado en una dosis única.

Simvastatina: dosis múltiples diarias de linagliptina tuvieron un efecto mínimo sobre la farmacocinética de la simvastatina, un sustrato sensible al CYP3A4, en estado estacionario en voluntarios sanos. Después de la administración de una dosis supra terapéutica de 10 mg de linagliptina de forma concomitante con 40 mg de simvastatina diarios durante 6 días, el AUC plasmático de la simvastatina aumentó en un 34%, y la C_{max} plasmática, en un 10%.

Anticonceptivos orales: la administración concomitante con 5 mg de linagliptina no alteró la farmacocinética en estado estacionario de levonorgestrel o etinilestradiol.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

Según criterio médico.

La dosis de linagliptina es de 5 mg una vez al día. Cuando linagliptina se añade a metformina, debe mantenerse la dosis de metformina y administrar linagliptina de forma concomitante.

Cuando linagliptina se usa en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse una dosis más baja de la sulfonilurea o de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal:

No se requiere un ajuste de dosis de linagliptina en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática:

Estudios farmacocinéticos indican que no se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática pero no se dispone de experiencia clínica en estos pacientes.

Personas de edad avanzada:

No se precisa un ajuste de dosis en función de la edad, sin embargo, la experiencia clínica en pacientes mayores de 80 años es limitada, por lo que se recomienda precaución cuando se trate a esta población.

Población pediátrica:

No se ha establecido todavía la eficacia y la seguridad de linagliptina en niños y adolescentes. No hay datos disponibles.

Forma de administración:

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

La tableta recubierta puede tomarse con o sin alimentos a cualquier hora del día. Si se olvida una dosis, ésta debe tomarse tan pronto como el paciente lo recuerde. No debe tomarse una dosis doble en un mismo día.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.2.3.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

Asimismo, la Sala encuentra que, una vez revisada la documentación allegada, recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia *in vivo* en condiciones de alimentación para el producto LINAMAX 5 mg tableta recubierta, fabricado por PharOs MT Ltd., con domicilio en HF62X Hal Far Industrial Estate Birzebbugia BBG3000, Malta; frente al producto de referencia TRAJENTA® 5 mg tableta recubierta, fabricado por Boehringer Ingelheim International GmbH, Germany.

3.1.3.13 LINAMAX DUO ® 2.5 mg / 850 mg

Expediente : 20270826
Radicado : 20231344968
Fecha : 29/12/2023
Interesado : DIABETRICS HEALTHCARE S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene linagliptina 2,5 mg + metformina 850 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

- Está indicado como tratamiento complementario de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 en los cuales el tratamiento con un régimen combinado de linagliptina y metformina resulta apropiado, en pacientes en los que no se ha logrado un control adecuado con metformina sola, o en pacientes que ya están siendo tratados con éxito con la combinación libre de linagliptina y metformina.
- Está indicado en combinación con una sulfonilurea (es decir, tratamiento combinado triple) como tratamiento complementario de la dieta y el ejercicio en pacientes en los que no se logra un control adecuado con su dosis máxima tolerada de metformina y una sulfonilurea.
- Está indicado en combinación con un inhibidor del SGLT2 (es decir, tratamiento combinado triple) como tratamiento complementario de la dieta y el ejercicio en pacientes en los que no se logra un control adecuado con su dosis máxima tolerada de metformina y un inhibidor del SGLT2.

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

- Está indicado como tratamiento complementario de la insulina (es decir, tratamiento combinado triple) como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en pacientes en los cuales no se logra un control glicémico adecuado con insulina y metformina solas.

Solicitud: 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:

- Evaluación farmacológica de producto nuevo con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto, allegado mediante radicado No. 20231344968

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicado 20231344968, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica de producto nuevo con fines de obtención de registro sanitario y aprobación de inserto, allegado mediante Radicado No. 20231344968, para el medicamento Linamax Duo ® 2.5 mg / 850 mg, principios activos linagliptina + metformina.

La Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición: Cada tableta recubierta contiene linagliptina 2,5 mg + metformina 850 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

- Está indicado como tratamiento complementario de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 en los cuales el tratamiento con un régimen combinado de linagliptina y metformina resulta apropiado, en pacientes en los que no se ha logrado un control adecuado con metformina sola, o en pacientes que ya están siendo tratados con éxito con la combinación libre de linagliptina y metformina.
- Está indicado en combinación con una sulfonilurea (es decir, tratamiento combinado triple) como tratamiento complementario de la dieta y el ejercicio en pacientes en los que no se logra un control adecuado con su dosis máxima tolerada de metformina y una sulfonilurea.
- Está indicado en combinación con un inhibidor del SGLT2 (es decir, tratamiento combinado triple) como tratamiento complementario de la dieta y el ejercicio en pacientes en los que no se logra un control adecuado con su dosis máxima tolerada de metformina y un inhibidor del SGLT2.

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

- Está indicado como tratamiento complementario de la insulina (es decir, tratamiento combinado triple) como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en pacientes en los cuales no se logra un control glicémico adecuado con insulina y metformina solas.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos linagliptina y/o clorhidrato de metformina, o a cualquiera de los excipientes.
- Cetoacidosis diabética.
- Precoma diabético.
- Insuficiencia renal moderada (estadio 3b) y grave o disfunción renal ($\text{CrCl} < 45 \text{ mL/min}$ o $\text{TFGe} < 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$).
- Cuadros agudos con el potencial de alterar la función renal, como ser: deshidratación, infección grave, shock, administración intravascular de medios de contraste yodados.
- Afección que pueda provocar hipoxia tisular (en especial, afección aguda o empeoramiento de enfermedad crónica), como: insuficiencia cardíaca descompensada, insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock.
- Insuficiencia hepática.
- Intoxicación alcohólica aguda.
- Alcoholismo.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales:

Generales: LINAMAX DUO no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1.

Pancreatitis: se han observado cuadros de pancreatitis aguda en pacientes que tomaban linagliptina. Ante la sospecha de una posible pancreatitis, debe suspenderse la administración de LINAMAX DUO.

Hipoglucemia: la linagliptina como monoterapia ha evidenciado una incidencia de hipoglucemia comparable a la del placebo. En estudios clínicos de linagliptina administrada como parte de un tratamiento combinado junto con agentes que no se consideran causantes de hipoglucemia (metformina, tiazolidinedionas), las tasas de hipoglucemia informadas con linagliptina fueron similares a las observadas en los pacientes que recibieron placebo.

Se sabe que las sulfonilureas causan hipoglucemia. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando LINAMAX DUO se utiliza en combinación con una sulfonilurea. Puede considerarse una reducción de la dosis de la sulfonilurea.

Se sabe que la insulina causa hipoglucemia. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando LINAMAX DUO se utiliza en combinación con insulina. Puede considerarse una reducción de la dosis de insulina.

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

La metformina como monoterapia no causa hipoglucemia en las circunstancias de uso normales, pero podría presentarse un cuadro de hipoglucemia en el caso de una ingesta calórica insuficiente, cuando el ejercicio intenso no se compensa con una suplementación calórica o durante el uso concomitante con otros hipoglucemiantes (como sulfonilureas e insulina) o etanol.

La hipoglucemia no se ha identificado como una reacción adversa para linagliptina, metformina o linagliptina más metformina. En ensayos clínicos, la incidencia de hipoglucemia fue comparativamente baja en pacientes que tomaban linagliptina en combinación con metformina o metformina en monoterapia.

Acidosis láctica: la acidosis láctica, una complicación metabólica muy rara pero grave, se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), la metformina se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar a un profesional de la salud.

El uso de medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y AINEs) se debe iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina.

Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son la ingesta excesiva de alcohol, la insuficiencia hepática, el control deficiente de la diabetes, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier trastorno asociado con hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica.

Se debe informar a los pacientes y/o a las personas que los cuidan acerca del riesgo de acidosis láctica.

La acidosis láctica se caracteriza por un cuadro de disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguido de coma. En caso de que se sospeche la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata.

Los hallazgos de laboratorio diagnósticos son descenso de los valores de pH sanguíneo (<7,35), aumento de los niveles plasmáticos de lactato (>5 mmol/L) y aumento del anión gap y del cociente lactato/piruvato.

Pacientes con enfermedades mitocondriales conocidas o con sospecha de enfermedades mitocondriales

En los pacientes con enfermedades mitocondriales conocidas, como el síndrome de encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios similares a ictus (MELAS) y la diabetes de herencia materna y sordera (MIDD), no se recomienda el uso de metformina debido al riesgo de exacerbación de la acidosis láctica y de

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



@invimacolombia
Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

complicaciones neurológicas que pueden provocar un empeoramiento de la enfermedad.

En caso de signos y síntomas indicativos de síndrome de MELAS o de MIDD tras la toma de metformina, se debe retirar inmediatamente el tratamiento con metformina y realizar una rápida evaluación diagnóstica.

Administración de un medio de contraste yodado: la administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, lo que ocasiona la acumulación de metformina y aumenta el riesgo de acidosis láctica. La administración de metformina se debe interrumpir con anterioridad al procedimiento de diagnóstico por imágenes, o al momento de su realización, y deben dejarse transcurrir como mínimo 48 horas antes de reanudarlo, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Función renal: se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces.

LINAMAX DUO está contraindicado en pacientes con TFG <30 mL/min y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal.

Función cardíaca: los pacientes con insuficiencia cardíaca presentan mayor riesgo de hipoxia e insuficiencia renal.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, se podrá administrar LINAMAX DUO si se realiza un control regular de la función cardíaca y renal.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda e inestable, LINAMAX DUO está contraindicado debido a la presencia del componente metformina.

Cirugía: la metformina debe suspenderse en el momento de la realización de una cirugía con anestesia general, raquídea o epidural. El tratamiento podrá reiniciarse luego de que haya transcurrido un mínimo de 48 horas desde la cirugía o la reanudación de la alimentación oral, y siempre que se haya revaluado la función renal y comprobado que es estable.

Penfigoide ampolloso: se han observado casos de penfigoide ampolloso en pacientes que toman linagliptina. Si se sospecha de penfigoide ampolloso, el tratamiento con LINAMAX DUO debe interrumpirse.

Vitamina B12

Metformina puede reducir los niveles de vitamina B12. El riesgo de niveles bajos de vitamina B12 aumenta al aumentar la dosis de metformina o la duración del tratamiento y/o en pacientes con factores de riesgo que se ha demostrado que causan déficit de vitamina B12. En caso de sospecha de déficit de vitamina B12 (por ejemplo, anemia o neuropatía), se deben monitorizar los niveles séricos de vitamina B12. Podría ser necesario un seguimiento periódico de la vitamina B12 en pacientes

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

con factores de riesgo de déficit de vitamina B12. El tratamiento con metformina se debe continuar mientras se tolere y no esté contraindicado y se debe administrar el tratamiento corrector apropiado para el déficit de vitamina B12 conforme a las guías clínicas actuales.

Uso en poblaciones específicas

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo: no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas realizados con LINAMAX DUO o sus componentes individuales. Los estudios preclínicos de reproducción realizados en ratas preñadas con los productos combinados en LINAMAX DUO no indicaron ningún efecto teratogénico que fuera atribuido a la coadministración de linagliptina y metformina.

Los datos disponibles sobre el uso de linagliptina en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios preclínicos no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que se refiere a la toxicidad para la reproducción.

Los datos disponibles sobre el uso de metformina en mujeres embarazadas son limitados. La metformina no fue teratogénica en ratas en una dosis de 200 mg/kg/día, asociada con valores equivalentes a 4 veces la exposición en humanos. Con dosis más elevadas (500 y 1000 mg/kg/día, asociadas con 11 y 23 veces la exposición humana), se observó teratogenicidad de la metformina en las ratas. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de LINAMAX DUO durante el embarazo.

Cuando la paciente tiene planes de quedar embarazada, y durante el embarazo, la diabetes no debe tratarse con LINAMAX DUO, sino que debe usarse insulina para mantener los niveles de glucosa en sangre lo más cercanos posible a los valores normales, a fin de reducir el riesgo de malformaciones fetales asociadas con la presencia de niveles anormales de glucosa en sangre.

Lactancia: no se han realizado estudios en animales en período de lactancia con la combinación de metformina y linagliptina. Los estudios preclínicos efectuados con los principios activos en forma individual han demostrado que tanto la metformina como la linagliptina se excretan en la leche en las ratas en período de lactancia. La metformina se excreta en la leche en los seres humanos. Se desconoce si la linagliptina se excreta en la leche humana. LINAMAX DUO no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad: no se han realizado estudios sobre los efectos de LINAMAX DUO en la fertilidad en los seres humanos. No se observó ningún efecto adverso de la linagliptina sobre la fertilidad en los estudios preclínicos hasta la dosis más alta estudiada, que fue de 240 mg/kg/día (>900 veces la exposición humana).

Conducción de vehículos y uso de maquinarias: no se han llevado a cabo estudios en torno al efecto de este producto sobre la capacidad para conducir vehículos y

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

operar maquinarias. Sin embargo, se debe advertir a los pacientes acerca del riesgo de hipoglucemia cuando linagliptina/metformina se utiliza en combinación con otros medicamentos antidiabéticos que se conoce que provocan hipoglucemia (p. ej., sulfonilureas).

Pacientes pediátricos: no se recomienda el uso de LINAMAX DUO en niños menores de 18 años de edad, dada la falta de datos de seguridad y eficacia en esta población.

Pacientes de edad avanzada: en vista de que la metformina se excreta por vía renal, y los pacientes de edad avanzada tienen una tendencia al deterioro de la función renal, debe efectuarse un control periódico de la función renal en los pacientes de edad avanzada que reciban tratamiento con LINAMAX DUO.

Pacientes con insuficiencia renal: se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento con productos que contengan metformina y, al menos, una vez al año a partir de entonces.

En los pacientes expuestos a un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, por ejemplo, cada 3-6 meses.

Se deben revisar los factores que puedan aumentar el riesgo de acidosis láctica antes de considerar el inicio del tratamiento con metformina en los pacientes con TFG <60 mL/min.

Tabla 1. Posología para pacientes con insuficiencia renal*

TFGe mL/min	Metformina	Linagliptina
60-89	La dosis diaria máxima es de 3000 mg*. Se puede considerar la reducción de la dosis en relación al deterioro de la función renal.	No se requiere un ajuste de la dosis.
45-59	La dosis diaria máxima es de 2000 mg. La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	No se requiere un ajuste de la dosis.
30-44	La dosis diaria máxima es de 1000 mg*. La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	No se requiere un ajuste de la dosis.
<30	El uso de metformina está contraindicado.	No se requiere un ajuste de la dosis.

***Si no se dispone de la dosis adecuada de LINAMAX DUO, se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación a dosis fija.**

Pacientes con insuficiencia hepática

LINAMAX DUO está contraindicado en los pacientes con insuficiencia hepática, debido al componente metformina.

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co

 @invimacolombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Advertencias sobre excipientes:

LINAMAX DUO 2.5 mg/850 mg: este medicamento contiene 0,850 mg/tableta de propilenglicol, se ha reportado para otros medicamentos que contienen propilenglicol que pueden causar acidosis láctica, hiperosmolalidad, hemólisis, depresión del SNC y puede ocurrir de ligera a moderada irritación de la piel. Por vía oral puede producir síntomas parecidos a los del alcohol, por lo que puede disminuir la capacidad de conducir o manejar maquinaria.

Este medicamento contiene sodio 7,8087 mg/tableta, hecho que debe ser tenido en cuenta en aquellos pacientes sometidos a restricción dietética de sodio.

LINAMAX DUO 2.5 mg/1000 mg: este medicamento contiene 1 mg/tableta de propilenglicol, se ha reportado para otros medicamentos que contienen propilenglicol que pueden causar acidosis láctica, hiperosmolalidad, hemólisis, depresión del SNC y puede ocurrir de ligera a moderada irritación de la piel. Por vía oral puede producir síntomas parecidos a los del alcohol, por lo que puede disminuir la capacidad de conducir o manejar maquinaria.

Este medicamento contiene sodio 7,8087 mg/tableta, hecho que debe ser tenido en cuenta en aquellos pacientes sometidos a restricción dietética de sodio.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de linagliptina 2,5 mg dos veces al día (o su bioequivalente de 5 mg una vez al día) más metformina ha sido evaluada en más de 6800 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2).

En estudios controlados con placebo, más de 1800 pacientes fueron tratados con la dosis terapéutica de 2,5 mg de linagliptina dos veces al día (o su bioequivalente de 5 mg de linagliptina una vez al día) en combinación con metformina durante $\geq 12/24$ semanas.

En el análisis combinado de los estudios controlados con placebo, la incidencia general de eventos adversos (EA) en los pacientes tratados con placebo y metformina fue comparable a la observada con linagliptina 2,5 mg y metformina (54,3% y 49,0%).

Las tasas de interrupción del tratamiento a raíz de EA fueron comparable en los pacientes que recibieron placebo y metformina y aquellos bajo tratamiento con linagliptina y metformina (3,8% y 2,9%).

Debido al impacto que tuvo el tratamiento de base sobre los EA (p. ej., en los eventos de hipoglucemia), los eventos adversos fueron analizados y representados con base en los respectivos regímenes de tratamiento, complementario de la metformina y complementario de la metformina más una sulfonilurea.

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Los estudios controlados con placebo incluyeron 7 estudios en los que la linagliptina se administró como tratamiento complementario de la metformina y 1 estudio en el que la linagliptina se administró como tratamiento complementario de un régimen de metformina + sulfonilurea.

Resumen tabulado de reacciones adversas

En la tabla que se presenta a continuación se incluyen las reacciones adversas surgidas con el uso de la combinación linagliptina/metformina o con el uso de los monocomponentes (linagliptina o metformina) en los ensayos clínicos o durante la farmacovigilancia. Los efectos no deseados informados previamente con uno de los componentes individuales pueden ser potenciales efectos no deseados de LINAMAX DUO incluso si no se observaron en los estudios clínicos con este medicamento.

<i>Terminología de la Clasificación por sistema y órgano (SOC) del MedDRA</i>	<i>Reacciones adversas a la linagliptina y metformina</i>
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis ³
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad ^{1;3} Angioedema ⁴ [38] Urticaria ^{2;4} [38]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Acidosis láctica ² Resultado anormal en la prueba de absorción de vitamina B ₁₂ ^{1;2} Hipoglucemia (cuando la linagliptina y la metformina se combinaron con una sulfonilurea)
Trastornos del sistema nervioso	Alteración del gusto ²
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos ^{1;3}
Trastornos gastrointestinales**	Disminución del apetito ^{3;5} Diarrea ^{3;5} Estreñimiento (cuando la linagliptina y la metformina se combinaron con insulina) Náuseas ^{3;5} Pancreatitis ³ Vómitos ^{3;5} Dolor abdominal ² Ulceración en cavidad bucal ⁴ [39]
Trastornos hepatobiliares	Resultado anormal en la prueba de función hepática ² Hepatitis ²
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Angioedema ⁴ Prurito ^{3;5} Eritema ² Exantema ⁴ [40] Penfigoide ampoloso ^{4;5} [12]
Exploraciones complementarias	Aumento de la lipasa ^{3;†} Aumento de la amilasa ¹⁰

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



@Invimacolombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

📍 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 ☎ PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

1 Reacciones adversas informadas también en pacientes tratados con linagliptina como monoterapia [37].

2 Reacciones adversas de la metformina como monoterapia; sírvase consultar el Resumen de Características del Producto correspondiente a la metformina para obtener información adicional.

3 Reacciones adversas de la combinación a dosis fija de linagliptina + metformina (análisis combinado de los estudios comparados con placebo).

4 Reacciones adversas identificadas durante la farmacovigilancia con linagliptina.

5 Reacciones adversas informadas en pacientes que recibieron la combinación a dosis fija de linagliptina + metformina y también en pacientes que recibieron metformina como monoterapia.

* El tratamiento prolongado con metformina se ha asociado con una disminución de la absorción de la vitamina B12, lo cual en casos muy raros puede provocar una deficiencia de la vitamina B12 clínicamente significativa (p. ej., anemia megaloblástica).

** Los trastornos gastrointestinales, como el dolor abdominal y las náuseas, vómitos, diarrea y disminución del apetito presentan su mayor frecuencia durante el inicio del tratamiento con clorhidrato de metformina y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos. Para prevenirlos, se recomienda tomar el clorhidrato de metformina en 2 dosis diarias durante las comidas o después de ellas si se lo administra como monoterapia.

§ Véase también el estudio de seguridad cardiovascular y renal con linagliptina (CARMELINA) a continuación.

† Sobre la base de las elevaciones de lipasa > 3 veces el límite normal superior [36].

Ψ En el estudio CAROLINA de linagliptina vs. el comparador activo glimepiridol los análisis de laboratorio de la amilasa revelaron aumento de >3 veces el límite normal superior en 0,99% de los pacientes tratados con linagliptina y 0,54% de los pacientes tratados con glimepirida [41].

En los estudios controlados con placebo, la reacción adversa relacionada informada con mayor frecuencia para linagliptina + metformina fue la diarrea (1,6%), con una tasa comparable para metformina + placebo (2,4%).

Reacciones adversas informadas cuando la linagliptina y la metformina se combinaron con una SU

Cuando la linagliptina y la metformina se administraron en combinación con una sulfonilurea, la hipoglucemia fue el EA informado con mayor frecuencia (linagliptina más metformina más sulfonilurea 23,9% vs. 16,0% en el grupo de placebo), y se identificó como una reacción adversa adicional en estas condiciones. Ninguno de los episodios de hipoglucemia fue clasificado como grave (que requirieran asistencia).

Reacciones adversas informadas cuando la linagliptina y la metformina se combinaron con insulina

Cuando la linagliptina y la metformina se administraron en combinación con insulina, la hipoglucemia fue el EA informado con mayor frecuencia, pero se produjo en una tasa comparable cuando el placebo y la metformina se combinaron con insulina (linagliptina más metformina más insulina 29,5% vs. 30,9% en el grupo de placebo).

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

más metformina más insulina) con una tasa de episodios graves (que requirieron asistencia) baja (1,5% vs. 0,9%).

Estudio de seguridad renal y desenlaces cardiovasculares con linagliptina (CARMELINA)

El estudio CARMELINA evaluó la seguridad cardiovascular y renal de la linagliptina en comparación con placebo en pacientes con diabetes tipo 2 y con mayor riesgo cardiovascular evidenciado por antecedentes de enfermedad renal o macrovascular conocida. El estudio incluyó 3494 pacientes tratados con linagliptina (5 mg) y 3485 pacientes que recibieron placebo. Ambos tratamientos se sumaron al tratamiento estándar conforme a las normas regionales para abordar la HbA1c y los factores de riesgo cardiovasculares. El 54% recibía metformina. La incidencia general de los eventos adversos y de los eventos adversos serios en los pacientes tratados con linagliptina fue similar a la de los pacientes que recibieron placebo. Los datos de seguridad de este estudio son concordantes con el perfil de seguridad ya conocido para la linagliptina.

En la población tratada, se informaron eventos hipoglucémicos graves (que requirieron asistencia) en 3,0% de los pacientes tratados con linagliptina y en 3,1% de los que recibieron placebo. Entre los pacientes que eran tratados con una sulfonilurea al inicio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 2,0% entre los pacientes tratados con linagliptina y de 1,7% para los que recibieron placebo. Entre aquellos tratados con insulina al inicio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 4,4% entre los pacientes tratados con linagliptina y de 4,9% para los que recibieron placebo.

En el período de observación general del estudio se informó pancreatitis aguda para el 0,3% de los pacientes tratados con linagliptina y 0,1% de los que recibieron placebo. En el estudio CARMELINA, se informó penfigoide ampolloso en 0,2% de los pacientes tratados con linagliptina y en ninguno de los que recibieron placebo.

Sobredosis

Síntomas

Durante los estudios clínicos controlados que se efectuaron en sujetos sanos, dosis únicas de hasta 600 mg de linagliptina (equivalentes a 120 veces la dosis recomendada) fueron bien toleradas. No existe experiencia con dosis superiores a 600 mg en los seres humanos.

No se ha observado hipoglucemia con dosis de clorhidrato de metformina de hasta 85 g, si bien se han producido cuadros de acidosis láctica en dichas circunstancias. Una sobredosis de gran magnitud de clorhidrato de metformina o la presencia de riesgos concomitantes puede conducir a la aparición de un cuadro de acidosis

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



@invimacolombia
Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

láctica. La acidosis láctica es una emergencia médica y debe ser tratada en el ámbito hospitalario.

Tratamiento

En el caso de una sobredosis, resulta razonable aplicar las medidas de soporte habituales, p. ej., eliminar del aparato gastrointestinal el material no absorbido, implementar un monitoreo clínico e instituir medidas clínicas según sea necesario. El método más efectivo para eliminar el lactato y el clorhidrato de metformina es la hemodiálisis.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones. Sin embargo, sí que se han realizado dichos estudios con los principios activos, esto es, linagliptina y metformina, individualmente. La administración concomitante de dosis múltiples de linagliptina y metformina no alteró de manera significativa la farmacocinética ni de linagliptina ni de metformina en voluntarios sanos y en pacientes.

Linagliptina

Evaluación in vitro de interacciones

Linagliptina es un inhibidor de la isoenzima CYP CYP3A4 por un mecanismo de inhibición de débil a moderado y una inhibición competitiva débil, pero no inhibe otras isoenzimas CYP. No es un inductor de isoenzimas CYP.

Linagliptina es un sustrato de la glicoproteína P (gp-P) e inhibe de forma leve el transporte de digoxina mediado por la glicoproteína P. Sobre la base de estos resultados y de los estudios de interacción *in vivo*, se considera improbable que linagliptina provoque interacciones con otros sustratos de la gp-P.

Evaluación in vivo de interacciones

Efectos de otros medicamentos sobre linagliptina

Los datos clínicos que se describen a continuación sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas con medicamentos administrados de forma concomitante es bajo.

Metformina:

La administración concomitante de dosis múltiples de 850 mg de hidrocloreto de metformina tres veces al día con 10 mg de linagliptina una vez al día no alteró de forma clínicamente significativa la farmacocinética de linagliptina en sujetos sanos.

Sulfonilureas:

La farmacocinética en estado estacionario de 5 mg de linagliptina no se vio modificada por la administración concomitante de una dosis única de 1,75 mg de glibenclamida.

Ritonavir:

La administración concomitante de una dosis oral única de 5 mg de linagliptina y de múltiples dosis orales de 200 mg de ritonavir, un inhibidor potente de la glicoproteína-P y de la CYP3A4, aumentó el AUC y la Cmax de linagliptina aproximadamente dos y tres veces, respectivamente. Las concentraciones libres, que habitualmente son menores del 1 % a la dosis terapéutica de linagliptina, se incrementaron 4-5 veces después de la administración concomitante con ritonavir. Las simulaciones de concentraciones plasmáticas de linagliptina en estado estacionario con y sin ritonavir indicaron que el aumento en la exposición no está asociado a una mayor acumulación. Estos cambios en la farmacocinética de linagliptina no se consideraron clínicamente relevantes. Por tanto, no se prevén interacciones clínicamente relevantes con otros inhibidores de la glicoproteína-P/ CYP3A4.

Rifampicina:

La administración concomitante de dosis múltiples de 5 mg de linagliptina con rifampicina, un inductor potente de la glicoproteína-P y de la CYP3A4, dio como resultado un descenso en el AUC y la Cmax de linagliptina en estado estacionario del 39,6 % y del 43,8 %, respectivamente, y de aproximadamente un 30 % en la inhibición de la DPP-4 en el punto de concentración mínima. Por eso, es posible que linagliptina en combinación con inductores potentes de la gp-P no consiga una eficacia completa, especialmente si estos se administran a largo plazo. No se ha estudiado la administración concomitante con otros inductores potentes de la glicoproteína P y de la CYP3A4, como carbamazepina, fenobarbital y fenitoína.

Efectos de linagliptina sobre otros medicamentos

En los estudios clínicos, como se describe a continuación, linagliptina no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de metformina, glibenclamida, simvastatina, warfarina, digoxina o anticonceptivos orales, proporcionando evidencia in vivo de una escasa tendencia a causar interacciones farmacológicas con sustratos de la CYP3A4, la CYP2C9, la CYP2C8, la glicoproteína P y el transportador de cationes orgánicos (OCT).

Metformina:

La administración concomitante de dosis múltiples diarias de 10 mg de linagliptina con 850 mg de hidrocloreuro de metformina, un sustrato del OCT, no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética de metformina en sujetos sanos. Por tanto, linagliptina no es un inhibidor del transporte mediado por el OCT.

Sulfonilureas:

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

La administración concomitante de dosis orales múltiples de 5 mg de linagliptina y una dosis oral única de 1,75 mg de glibenclamida tuvo como resultado una reducción sin relevancia clínica del 14 % del AUC y la Cmax de glibenclamida. Puesto que glibenclamida se metaboliza principalmente por la CYP2C9, estos datos también avalan la conclusión de que linagliptina no es un inhibidor de la CYP2C9. No se prevén interacciones clínicamente significativas con otras sulfonilureas (p. ej., glipizida, tolbutamida y glimepirida), las cuales, como glibenclamida, se eliminan principalmente por la CYP2C9.

Digoxina:

La administración concomitante de dosis múltiples diarias de 5 mg de linagliptina con dosis múltiples de 0,25 mg de digoxina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de digoxina en sujetos sanos. Por tanto, linagliptina no es un inhibidor del transporte *in vivo* mediado por la glicoproteína P.

Warfarina:

Dosis múltiples diarias de 5 mg de linagliptina no alteraron la farmacocinética de warfarina S(-) o R(+), un sustrato de la CYP2C9, administrada en una dosis única.

Simvastatina:

Dosis múltiples diarias de linagliptina tuvieron un efecto mínimo sobre la farmacocinética en estado estacionario de simvastatina, un sustrato sensible a la CYP3A4, en voluntarios sanos. Después de la administración de una dosis supratrapéutica de 10 mg de linagliptina de forma concomitante con 40 mg de simvastatina diarios durante 6 días, el AUC plasmática de simvastatina aumentó en un 34 %, y la Cmax plasmática, en un 10 %.

Anticonceptivos orales:

La administración concomitante con 5 mg de linagliptina no alteró la farmacocinética en estado estacionario de levonorgestrel o de etinilestradiol.

Metformina

Combinaciones que requieren precauciones de empleo

Los glucocorticoides (administrados por vía sistémica y local), los agonistas beta-2 y los diuréticos poseen actividad hiperglucémica intrínseca. Se debe informar al paciente y se deben realizar controles de glucosa en sangre más frecuentes, especialmente al inicio del tratamiento con este tipo de medicamentos. En caso necesario, se debe ajustar la dosis del medicamento antihiperglucémico durante el tratamiento con el otro medicamento y cuando este se suspenda.

Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa a la función renal, lo que puede aumentar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., los AINE, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co

 @invimacolombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

diuréticos del asa. Cuando se inicien o se utilicen estos productos en combinación con metformina, es necesario un estrecho control de la función renal.

Transportadores de cationes orgánicos (OCT, por sus siglas en inglés)
Metformina es un sustrato de los transportadores OCT1 y OCT2. La administración conjunta de metformina con:

- Inhibidores del OCT1 (como verapamilo) puede reducir la eficacia de metformina.
- Inductores del OCT1 (como rifampicina) puede aumentar la absorción gastrointestinal y la eficacia de metformina.
- Inhibidores del OCT2 (como cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprima, vandetanib e isavuconazol) puede disminuir la eliminación renal de metformina y, por tanto, dar lugar a un aumento de la concentración plasmática de metformina.
- Inhibidores tanto del OCT1 como del OCT2 (como crizotinib y olaparib) puede alterar la eficacia y la eliminación renal de metformina.

Por tanto, se recomienda tener precaución, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, cuando se administren estos medicamentos de forma conjunta con metformina, ya que podría aumentar la concentración plasmática de metformina. En caso necesario, puede considerarse la posibilidad de ajustar la dosis de metformina, ya que los inhibidores/inductores de los OCT pueden alterar la eficacia de metformina.

Uso concomitante no recomendado

Alcohol

La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, especialmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática.

Medios de contraste yodados

La administración de linagliptina/metformina se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

Según criterio médico.

Adultos con función renal normal (tasa de filtración glomerular [TFG] ≥ 90 ml/min).

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

La dosis recomendada es 2,5/500 mg, 2,5/850 mg o 2,5/1000 mg dos veces al día. La posología debe adaptarse a cada caso en particular en función del régimen actual del paciente, su eficacia y tolerabilidad. La dosis diaria máxima recomendada de LINAMAX DUO es 5 mg de linagliptina y 2000 mg de metformina.

LINAMAX DUO debe tomarse junto con las comidas para reducir los efectos indeseables gastrointestinales asociados con la metformina.

Pacientes actualmente no tratados con metformina

En el caso de los pacientes que no son tratados actualmente con metformina, la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg de linagliptina/500 mg de clorhidrato de metformina, dos veces al día.

Pacientes en los que no se logra un control adecuado con la dosis máxima tolerada de la monoterapia con metformina

En el caso de los pacientes en los que no se logra un control adecuado con metformina sola, la dosis inicial de LINAMAX DUO debe aportar linagliptina administrada en dos tomas diarias de 2,5 mg cada una (dosis diaria total de 5 mg) más la dosis de metformina que ya esté tomando el paciente.

Pacientes que pasan de un régimen previo de coadministración de linagliptina y metformina

En los pacientes que pasan de un régimen previo de coadministración de linagliptina y metformina a la combinación a dosis fijas, LINAMAX DUO debe iniciarse en un nivel que aporte la dosis de linagliptina y de metformina que el paciente ya estaba recibiendo.

Pacientes en los que no se logra un control adecuado con el tratamiento combinado doble con la dosis máxima tolerada de metformina y una sulfonilurea

La dosis de LINAMAX DUO debe aportar linagliptina administrada en dos tomas diarias de 2.5 mg cada una (dosis diaria total de 5 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya estaba tomando el paciente. Cuando TRAYENTA DUO® se usa en combinación con una sulfonilurea, puede estar indicada una dosis más baja de la sulfonilurea, para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Pacientes en los que no se logra un control adecuado con el tratamiento combinado doble con insulina y la dosis máxima tolerada de metformina

La dosis de LINAMAX DUO debe aportar linagliptina administrada en dos tomas diarias de 2,5 mg cada una (dosis diaria total de 5 mg) y una dosis de metformina

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

similar a la que ya estaba tomando el paciente. Cuando LINAMAX DUO se usa en combinación con insulina, puede estar indicada una dosis más baja de insulina, para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Para las diferentes dosis de metformina, LINAMAX DUO está disponible en concentraciones de 2,5 mg de linagliptina más 500 mg de clorhidrato de metformina, 850 mg de clorhidrato de metformina o 1000 mg de clorhidrato de metformina.

Pacientes actualmente no tratados con metformina

En el caso de los pacientes que no son tratados actualmente con metformina, se debe iniciar el tratamiento con 5 mg de linagliptina/1000 mg de clorhidrato de metformina de liberación prolongada una vez al día.

Dosis omitidas

Si el paciente olvida una dosis, deberá tomarla tan pronto como lo recuerde. Sin embargo, no debe tomar una dosis doble en una misma toma. Si ese fuera el caso, deberá omitir la dosis olvidada

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.2.3.0.N20

Adicionalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

Asimismo, la Sala encuentra que una vez revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia *in vivo* en condiciones de alimentación para el producto LINAMAX DUO 2.5 mg / 850 mg tableta recubierta, fabricado por PharOs MT Ltd. con domicilio en HF62X Hal Far Industrial Estate Birzebbugia BBG3000, Malta; frente al producto de referencia Jentaducto 2.5 mg/850 mg tableta recubierta, fabricado por Boehringer Ingelheim International GmbH, Germany.

3.1.3.14 LINAMAX DUO ® 2.5 mg / 1000 mg

Expediente : 20270835
Radicado : 20231344976
Fecha : 29/12/2023
Interesado : DIABETRICS HEALTHCARE S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene linagliptina 2,5 mg + metformina 1000 mg

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

- Está indicado como tratamiento complementario de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 en los cuales el tratamiento con un régimen combinado de linagliptina y metformina resulta apropiado, en pacientes en los que no se ha logrado un control adecuado con metformina sola, o en pacientes que ya están siendo tratados con éxito con la combinación libre de linagliptina y metformina.
- Está indicado en combinación con una sulfonilurea (es decir, tratamiento combinado triple) como tratamiento complementario de la dieta y el ejercicio en pacientes en los que no se logra un control adecuado con su dosis máxima tolerada de metformina y una sulfonilurea.
- Está indicado en combinación con un inhibidor del SGLT2 (es decir, tratamiento combinado triple) como tratamiento complementario de la dieta y el ejercicio en pacientes en los que no se logra un control adecuado con su dosis máxima tolerada de metformina y un inhibidor del SGLT2.
- Está indicado como tratamiento complementario de la insulina (es decir, tratamiento combinado triple) como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en pacientes en los cuales no se logra un control glicémico adecuado con insulina y metformina solas.

Solicitud: 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:

- Evaluación farmacológica de producto nuevo con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto, allegado mediante radicado No. 20231344976

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicado 20231344976, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica de producto nuevo con fines de obtención de registro sanitario, para el medicamento Linamax Duo ® 2.5 mg / 1000 mg, principios activos linagliptina + metformina y aprobación de inserto, allegado mediante Radicado No. 20231344976.

La Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición: Cada tableta recubierta contiene linagliptina 2,5 mg + metformina 1000 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

- Está indicado como tratamiento complementario de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 en los cuales el tratamiento con un régimen combinado de linagliptina y metformina resulta apropiado, en pacientes en los que no se ha logrado un control adecuado con metformina sola, o en pacientes que ya están siendo tratados con éxito con la combinación libre de linagliptina y metformina.
- Está indicado en combinación con una sulfonilurea (es decir, tratamiento combinado triple) como tratamiento complementario de la dieta y el ejercicio en pacientes en los que no se logra un control adecuado con su dosis máxima tolerada de metformina y una sulfonilurea.
- Está indicado en combinación con un inhibidor del SGLT2 (es decir, tratamiento combinado triple) como tratamiento complementario de la dieta y el ejercicio en pacientes en los que no se logra un control adecuado con su dosis máxima tolerada de metformina y un inhibidor del SGLT2.
- Está indicado como tratamiento complementario de la insulina (es decir, tratamiento combinado triple) como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en pacientes en los cuales no se logra un control glicémico adecuado con insulina y metformina solas.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos linagliptina y/o clorhidrato de metformina, o a cualquiera de los excipientes.
- Cetoacidosis diabética.
- Precoma diabético.
- Insuficiencia renal moderada (estadio 3b) y grave o disfunción renal ($\text{CrCl} < 45 \text{ mL/min}$ o $\text{TFGe} < 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$).
- Cuadros agudos con el potencial de alterar la función renal, como ser: deshidratación, infección grave, shock, administración intravascular de medios de contraste yodados.
- Afección que pueda provocar hipoxia tisular (en especial, afección aguda o empeoramiento de enfermedad crónica), como: insuficiencia cardíaca descompensada, insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock.
- Insuficiencia hepática.
- Intoxicación alcohólica aguda.
- Alcoholismo.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales:

Generales: LINAMAX DUO no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1.

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Pancreatitis: se han observado cuadros de pancreatitis aguda en pacientes que tomaban linagliptina. Ante la sospecha de una posible pancreatitis, debe suspenderse la administración de LINAMAX DUO.

Hipoglucemia: la linagliptina como monoterapia ha evidenciado una incidencia de hipoglucemia comparable a la del placebo. En estudios clínicos de linagliptina administrada como parte de un tratamiento combinado junto con agentes que no se consideran causantes de hipoglucemia (metformina, tiazolidinedionas), las tasas de hipoglucemia informadas con linagliptina fueron similares a las observadas en los pacientes que recibieron placebo.

Se sabe que las sulfonilureas causan hipoglucemia. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando LINAMAX DUO se utiliza en combinación con una sulfonilurea. Puede considerarse una reducción de la dosis de la sulfonilurea.

Se sabe que la insulina causa hipoglucemia. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando LINAMAX DUO se utiliza en combinación con insulina. Puede considerarse una reducción de la dosis de insulina.

La metformina como monoterapia no causa hipoglucemia en las circunstancias de uso normales, pero podría presentarse un cuadro de hipoglucemia en el caso de una ingesta calórica insuficiente, cuando el ejercicio intenso no se compensa con una suplementación calórica o durante el uso concomitante con otros hipoglucemiantes (como sulfonilureas e insulina) o etanol.

La hipoglucemia no se ha identificado como una reacción adversa para linagliptina, metformina o linagliptina más metformina. En ensayos clínicos, la incidencia de hipoglucemia fue comparativamente baja en pacientes que tomaban linagliptina en combinación con metformina o metformina en monoterapia.

Acidosis láctica: la acidosis láctica, una complicación metabólica muy rara pero grave, se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), la metformina se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar a un profesional de la salud.

El uso de medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y AINEs) se debe iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina.

Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son la ingesta excesiva de alcohol, la insuficiencia hepática, el control deficiente de la diabetes, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier trastorno asociado con hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica.

Se debe informar a los pacientes y/o a las personas que los cuidan acerca del riesgo de acidosis láctica.

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

La acidosis láctica se caracteriza por un cuadro de disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguido de coma. En caso de que se sospeche la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata.

Los hallazgos de laboratorio diagnósticos son descenso de los valores de pH sanguíneo ($<7,35$), aumento de los niveles plasmáticos de lactato (>5 mmol/L) y aumento del anión gap y del cociente lactato/piruvato.

Pacientes con enfermedades mitocondriales conocidas o con sospecha de enfermedades mitocondriales

En los pacientes con enfermedades mitocondriales conocidas, como el síndrome de encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios similares a ictus (MELAS) y la diabetes de herencia materna y sordera (MIDD), no se recomienda el uso de metformina debido al riesgo de exacerbación de la acidosis láctica y de complicaciones neurológicas que pueden provocar un empeoramiento de la enfermedad.

En caso de signos y síntomas indicativos de síndrome de MELAS o de MIDD tras la toma de metformina, se debe retirar inmediatamente el tratamiento con metformina y realizar una rápida evaluación diagnóstica.

Administración de un medio de contraste yodado: la administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, lo que ocasiona la acumulación de metformina y aumenta el riesgo de acidosis láctica. La administración de metformina se debe interrumpir con anterioridad al procedimiento de diagnóstico por imágenes, o al momento de su realización, y deben dejarse transcurrir como mínimo 48 horas antes de reanudarlo, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Función renal: se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces.

LINAMAX DUO está contraindicado en pacientes con TFG <30 mL/min y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal.

Función cardíaca: los pacientes con insuficiencia cardíaca presentan mayor riesgo de hipoxia e insuficiencia renal.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, se podrá administrar LINAMAX DUO si se realiza un control regular de la función cardíaca y renal.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda e inestable, LINAMAX DUO está contraindicado debido a la presencia del componente metformina.

Cirugía: la metformina debe suspenderse en el momento de la realización de una cirugía con anestesia general, raquídea o epidural. El tratamiento podrá reiniciarse luego de que haya transcurrido un mínimo de 48 horas desde la cirugía o la

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

reanudación de la alimentación oral, y siempre que se haya revaluado la función renal y comprobado que es estable.

Penfigoide ampolloso: se han observado casos de penfigoide ampolloso en pacientes que toman linagliptina. Si se sospecha de penfigoide ampolloso, el tratamiento con LINAMAX DUO debe interrumpirse.

Vitamina B12

Metformina puede reducir los niveles de vitamina B12. El riesgo de niveles bajos de vitamina B12 aumenta al aumentar la dosis de metformina o la duración del tratamiento y/o en pacientes con factores de riesgo que se ha demostrado que causan déficit de vitamina B12. En caso de sospecha de déficit de vitamina B12 (por ejemplo, anemia o neuropatía), se deben monitorizar los niveles séricos de vitamina B12. Podría ser necesario un seguimiento periódico de la vitamina B12 en pacientes con factores de riesgo de déficit de vitamina B12. El tratamiento con metformina se debe continuar mientras se tolere y no esté contraindicado y se debe administrar el tratamiento corrector apropiado para el déficit de vitamina B12 conforme a las guías clínicas actuales.

Uso en poblaciones específicas

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo: no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas realizados con LINAMAX DUO o sus componentes individuales. Los estudios preclínicos de reproducción realizados en ratas preñadas con los productos combinados en LINAMAX DUO no indicaron ningún efecto teratogénico que fuera atribuido a la coadministración de linagliptina y metformina.

Los datos disponibles sobre el uso de linagliptina en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios preclínicos no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que se refiere a la toxicidad para la reproducción.

Los datos disponibles sobre el uso de metformina en mujeres embarazadas son limitados. La metformina no fue teratogénica en ratas en una dosis de 200 mg/kg/día, asociada con valores equivalentes a 4 veces la exposición en humanos. Con dosis más elevadas (500 y 1000 mg/kg/día, asociadas con 11 y 23 veces la exposición humana), se observó teratogenicidad de la metformina en las ratas. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de LINAMAX DUO durante el embarazo.

Cuando la paciente tiene planes de quedar embarazada, y durante el embarazo, la diabetes no debe tratarse con LINAMAX DUO, sino que debe usarse insulina para mantener los niveles de glucosa en sangre lo más cercanos posible a los valores normales, a fin de reducir el riesgo de malformaciones fetales asociadas con la presencia de niveles anormales de glucosa en sangre.

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Lactancia: no se han realizado estudios en animales en período de lactancia con la combinación de metformina y linagliptina. Los estudios preclínicos efectuados con los principios activos en forma individual han demostrado que tanto la metformina como la linagliptina se excretan en la leche en las ratas en período de lactancia. La metformina se excreta en la leche en los seres humanos. Se desconoce si la linagliptina se excreta en la leche humana. LINAMAX DUO no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad: no se han realizado estudios sobre los efectos de LINAMAX DUO en la fertilidad en los seres humanos. No se observó ningún efecto adverso de la linagliptina sobre la fertilidad en los estudios preclínicos hasta la dosis más alta estudiada, que fue de 240 mg/kg/día (>900 veces la exposición humana).

Conducción de vehículos y uso de maquinarias: no se han llevado a cabo estudios en torno al efecto de este producto sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinarias. Sin embargo, se debe advertir a los pacientes acerca del riesgo de hipoglucemia cuando linagliptina/metformina se utiliza en combinación con otros medicamentos antidiabéticos que se conoce que provocan hipoglucemia (p. ej., sulfonilureas).

Pacientes pediátricos: no se recomienda el uso de LINAMAX DUO en niños menores de 18 años de edad, dada la falta de datos de seguridad y eficacia en esta población.

Pacientes de edad avanzada: en vista de que la metformina se excreta por vía renal, y los pacientes de edad avanzada tienen una tendencia al deterioro de la función renal, debe efectuarse un control periódico de la función renal en los pacientes de edad avanzada que reciban tratamiento con LINAMAX DUO.

Pacientes con insuficiencia renal: se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento con productos que contengan metformina y, al menos, una vez al año a partir de entonces.

En los pacientes expuestos a un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, por ejemplo, cada 3-6 meses.

Se deben revisar los factores que puedan aumentar el riesgo de acidosis láctica antes de considerar el inicio del tratamiento con metformina en los pacientes con TFG <60 mL/min.

Tabla 1. Posología para pacientes con insuficiencia renal*

TFGe mL/min	Metformina	Linagliptina
60-89	La dosis diaria máxima es de 3000 mg*. Se puede considerar la reducción de la dosis en relación al deterioro de la función renal.	No se requiere un ajuste de la dosis.
45-59	La dosis diaria máxima es de 2000 mg. La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	No se requiere un ajuste de la dosis.
30-44	La dosis diaria máxima es de 1000 mg*. La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	No se requiere un ajuste de la dosis.
<30	El uso de metformina está contraindicado.	No se requiere un ajuste de la dosis.

*Si no se dispone de la dosis adecuada de LINAMAX DUO, se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación a dosis fija.

Pacientes con insuficiencia hepática

LINAMAX DUO está contraindicado en los pacientes con insuficiencia hepática, debido al componente metformina.

Advertencias sobre excipientes:

LINAMAX DUO 2.5 mg/850 mg: este medicamento contiene 0,850 mg/tableta de propilenglicol, se ha reportado para otros medicamentos que contienen propilenglicol que pueden causar acidosis láctica, hiperosmolalidad, hemólisis, depresión del SNC y puede ocurrir de ligera a moderada irritación de la piel. Por vía oral puede producir síntomas parecidos a los del alcohol, por lo que puede disminuir la capacidad de conducir o manejar maquinaria.

Este medicamento contiene sodio 7,8087 mg/tableta, hecho que debe ser tenido en cuenta en aquellos pacientes sometidos a restricción dietética de sodio.

LINAMAX DUO 2.5 mg/1000 mg: este medicamento contiene 1 mg/tableta de propilenglicol, se ha reportado para otros medicamentos que contienen propilenglicol que pueden causar acidosis láctica, hiperosmolalidad, hemólisis, depresión del SNC y puede ocurrir de ligera a moderada irritación de la piel. Por vía oral puede producir síntomas parecidos a los del alcohol, por lo que puede disminuir la capacidad de conducir o manejar maquinaria.

Este medicamento contiene sodio 7,8087 mg/tableta, hecho que debe ser tenido en cuenta en aquellos pacientes sometidos a restricción dietética de sodio.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de linagliptina 2,5 mg dos veces al día (o su bioequivalente de 5 mg una vez al día) más metformina ha sido evaluada en más de 6800 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2).

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



@invimacolombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

En estudios controlados con placebo, más de 1800 pacientes fueron tratados con la dosis terapéutica de 2,5 mg de linagliptina dos veces al día (o su bioequivalente de 5 mg de linagliptina una vez al día) en combinación con metformina durante $\geq 12/24$ semanas.

En el análisis combinado de los estudios controlados con placebo, la incidencia general de eventos adversos (EA) en los pacientes tratados con placebo y metformina fue comparable a la observada con linagliptina 2,5 mg y metformina (54,3% y 49,0%).

Las tasas de interrupción del tratamiento a raíz de EA fueron comparable en los pacientes que recibieron placebo y metformina y aquellos bajo tratamiento con linagliptina y metformina (3,8% y 2,9%).

Debido al impacto que tuvo el tratamiento de base sobre los EA (p. ej., en los eventos de hipoglucemia), los eventos adversos fueron analizados y representados con base en los respectivos regímenes de tratamiento, complementario de la metformina y complementario de la metformina más una sulfonilurea.

Los estudios controlados con placebo incluyeron 7 estudios en los que la linagliptina se administró como tratamiento complementario de la metformina y 1 estudio en el que la linagliptina se administró como tratamiento complementario de un régimen de metformina + sulfonilurea.

Resumen tabulado de reacciones adversas

En la tabla que se presenta a continuación se incluyen las reacciones adversas surgidas con el uso de la combinación linagliptina/metformina o con el uso de los monocomponentes (linagliptina o metformina) en los ensayos clínicos o durante la farmacovigilancia. Los efectos no deseados informados previamente con uno de los componentes individuales pueden ser potenciales efectos no deseados de LINAMAX DUO incluso si no se observaron en los estudios clínicos con este medicamento.

<i>Terminología de la Clasificación por sistema y órgano (SOC) del MedDRA</i>	<i>Reacciones adversas a la linagliptina y metformina</i>
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis ³
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad ^{1;3} Angioedema ⁴ [38] Urticaria ^{2;4} [38]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Acidosis láctica ² Resultado anormal en la prueba de absorción de vitamina B ₁₂ ^{1;2} Hipoglucemia (cuando la linagliptina y la metformina se combinaron con una sulfonilurea)
Trastornos del sistema nervioso	Alteración del gusto ²
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos ^{1;3}
Trastornos gastrointestinales**	Disminución del apetito ^{3;5} Diarrea ^{3;5} Estreñimiento (cuando la linagliptina y la metformina se combinaron con insulina) Náuseas ^{3;5} Pancreatitis ³ Vómitos ^{3;5} Dolor abdominal ² Ulceración en cavidad bucal ⁴ [39]
Trastornos hepatobiliares	Resultado anormal en la prueba de función hepática ² Hepatitis ²
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Angioedema ⁴ Prurito ^{3;5} Eritema ² Exantema ⁴ [40] Penfigoide ampoloso ^{4;5} [12]
Exploraciones complementarias	Aumento de la lipasa ^{3;†} Aumento de la amilasa ¹⁰

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co

 @Invimacolombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

1 Reacciones adversas informadas también en pacientes tratados con linagliptina como monoterapia [37].

2 Reacciones adversas de la metformina como monoterapia; sírvase consultar el Resumen de Características del Producto correspondiente a la metformina para obtener información adicional.

3 Reacciones adversas de la combinación a dosis fija de linagliptina + metformina (análisis combinado de los estudios comparados con placebo).

4 Reacciones adversas identificadas durante la farmacovigilancia con linagliptina.

5 Reacciones adversas informadas en pacientes que recibieron la combinación a dosis fija de linagliptina + metformina y también en pacientes que recibieron metformina como monoterapia.

* El tratamiento prolongado con metformina se ha asociado con una disminución de la absorción de la vitamina B12, lo cual en casos muy raros puede provocar una deficiencia de la vitamina B12 clínicamente significativa (p. ej., anemia megaloblástica).

** Los trastornos gastrointestinales, como el dolor abdominal y las náuseas, vómitos, diarrea y disminución del apetito presentan su mayor frecuencia durante el inicio del tratamiento con clorhidrato de metformina y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos. Para prevenirlos, se recomienda tomar el clorhidrato de metformina en 2 dosis diarias durante las comidas o después de ellas si se lo administra como monoterapia.

§ Véase también el estudio de seguridad cardiovascular y renal con linagliptina (CARMELINA) a continuación.

† Sobre la base de las elevaciones de lipasa > 3 veces el límite normal superior [36].

Ψ En el estudio CAROLINA de linagliptina vs. el comparador activo glimepiridol los análisis de laboratorio de la amilasa revelaron aumento de >3 veces el límite normal superior en 0,99% de los pacientes tratados con linagliptina y 0,54% de los pacientes tratados con glimepirida [41].

En los estudios controlados con placebo, la reacción adversa relacionada informada con mayor frecuencia para linagliptina + metformina fue la diarrea (1,6%), con una tasa comparable para metformina + placebo (2,4%).

Reacciones adversas informadas cuando la linagliptina y la metformina se combinaron con una SU

Cuando la linagliptina y la metformina se administraron en combinación con una sulfonilurea, la hipoglucemia fue el EA informado con mayor frecuencia (linagliptina más metformina más sulfonilurea 23,9% vs. 16,0% en el grupo de placebo), y se identificó como una reacción adversa adicional en estas condiciones. Ninguno de los episodios de hipoglucemia fue clasificado como grave (que requirieran asistencia).

Reacciones adversas informadas cuando la linagliptina y la metformina se combinaron con insulina

Cuando la linagliptina y la metformina se administraron en combinación con insulina, la hipoglucemia fue el EA informado con mayor frecuencia, pero se produjo en una tasa comparable cuando el placebo y la metformina se combinaron con insulina (linagliptina más metformina más insulina 29,5% vs. 30,9% en el grupo de placebo).

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

más metformina más insulina) con una tasa de episodios graves (que requirieron asistencia) baja (1,5% vs. 0,9%).

Estudio de seguridad renal y desenlaces cardiovasculares con linagliptina (CARMELINA)

El estudio CARMELINA evaluó la seguridad cardiovascular y renal de la linagliptina en comparación con placebo en pacientes con diabetes tipo 2 y con mayor riesgo cardiovascular evidenciado por antecedentes de enfermedad renal o macrovascular conocida. El estudio incluyó 3494 pacientes tratados con linagliptina (5 mg) y 3485 pacientes que recibieron placebo. Ambos tratamientos se sumaron al tratamiento estándar conforme a las normas regionales para abordar la HbA1c y los factores de riesgo cardiovasculares. El 54% recibía metformina. La incidencia general de los eventos adversos y de los eventos adversos serios en los pacientes tratados con linagliptina fue similar a la de los pacientes que recibieron placebo. Los datos de seguridad de este estudio son concordantes con el perfil de seguridad ya conocido para la linagliptina.

En la población tratada, se informaron eventos hipoglucémicos graves (que requirieron asistencia) en 3,0% de los pacientes tratados con linagliptina y en 3,1% de los que recibieron placebo. Entre los pacientes que eran tratados con una sulfonilurea al inicio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 2,0% entre los pacientes tratados con linagliptina y de 1,7% para los que recibieron placebo. Entre aquellos tratados con insulina al inicio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 4,4% entre los pacientes tratados con linagliptina y de 4,9% para los que recibieron placebo.

En el período de observación general del estudio se informó pancreatitis aguda para el 0,3% de los pacientes tratados con linagliptina y 0,1% de los que recibieron placebo. En el estudio CARMELINA, se informó penfigoide ampolloso en 0,2% de los pacientes tratados con linagliptina y en ninguno de los que recibieron placebo.

Sobredosis

Síntomas

Durante los estudios clínicos controlados que se efectuaron en sujetos sanos, dosis únicas de hasta 600 mg de linagliptina (equivalentes a 120 veces la dosis recomendada) fueron bien toleradas. No existe experiencia con dosis superiores a 600 mg en los seres humanos.

No se ha observado hipoglucemia con dosis de clorhidrato de metformina de hasta 85 g, si bien se han producido cuadros de acidosis láctica en dichas circunstancias. Una sobredosis de gran magnitud de clorhidrato de metformina o la presencia de riesgos concomitantes puede conducir a la aparición de un cuadro de acidosis

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



@invimacolombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

láctica. La acidosis láctica es una emergencia médica y debe ser tratada en el ámbito hospitalario.

Tratamiento

En el caso de una sobredosis, resulta razonable aplicar las medidas de soporte habituales, p. ej., eliminar del aparato gastrointestinal el material no absorbido, implementar un monitoreo clínico e instituir medidas clínicas según sea necesario. El método más efectivo para eliminar el lactato y el clorhidrato de metformina es la hemodiálisis.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones. Sin embargo, sí que se han realizado dichos estudios con los principios activos, esto es, linagliptina y metformina, individualmente. La administración concomitante de dosis múltiples de linagliptina y metformina no alteró de manera significativa la farmacocinética ni de linagliptina ni de metformina en voluntarios sanos y en pacientes.

Linagliptina

Evaluación in vitro de interacciones

Linagliptina es un inhibidor de la isoenzima CYP CYP3A4 por un mecanismo de inhibición de débil a moderado y una inhibición competitiva débil, pero no inhibe otras isoenzimas CYP. No es un inductor de isoenzimas CYP.

Linagliptina es un sustrato de la glicoproteína P (gp-P) e inhibe de forma leve el transporte de digoxina mediado por la glicoproteína P. Sobre la base de estos resultados y de los estudios de interacción *in vivo*, se considera improbable que linagliptina provoque interacciones con otros sustratos de la gp-P.

Evaluación in vivo de interacciones

Efectos de otros medicamentos sobre linagliptina

Los datos clínicos que se describen a continuación sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas con medicamentos administrados de forma concomitante es bajo.

Metformina:

La administración concomitante de dosis múltiples de 850 mg de hidrocloreto de metformina tres veces al día con 10 mg de linagliptina una vez al día no alteró de forma clínicamente significativa la farmacocinética de linagliptina en sujetos sanos.

Sulfonilureas:

La farmacocinética en estado estacionario de 5 mg de linagliptina no se vio modificada por la administración concomitante de una dosis única de 1,75 mg de glibenclamida.

Ritonavir:

La administración concomitante de una dosis oral única de 5 mg de linagliptina y de múltiples dosis orales de 200 mg de ritonavir, un inhibidor potente de la glicoproteína-P y de la CYP3A4, aumentó el AUC y la Cmax de linagliptina aproximadamente dos y tres veces, respectivamente. Las concentraciones libres, que habitualmente son menores del 1 % a la dosis terapéutica de linagliptina, se incrementaron 4-5 veces después de la administración concomitante con ritonavir. Las simulaciones de concentraciones plasmáticas de linagliptina en estado estacionario con y sin ritonavir indicaron que el aumento en la exposición no está asociado a una mayor acumulación. Estos cambios en la farmacocinética de linagliptina no se consideraron clínicamente relevantes. Por tanto, no se prevén interacciones clínicamente relevantes con otros inhibidores de la glicoproteína-P/ CYP3A4.

Rifampicina:

La administración concomitante de dosis múltiples de 5 mg de linagliptina con rifampicina, un inductor potente de la glicoproteína-P y de la CYP3A4, dio como resultado un descenso en el AUC y la Cmax de linagliptina en estado estacionario del 39,6 % y del 43,8 %, respectivamente, y de aproximadamente un 30 % en la inhibición de la DPP-4 en el punto de concentración mínima. Por eso, es posible que linagliptina en combinación con inductores potentes de la gp-P no consiga una eficacia completa, especialmente si estos se administran a largo plazo. No se ha estudiado la administración concomitante con otros inductores potentes de la glicoproteína P y de la CYP3A4, como carbamazepina, fenobarbital y fenitoína.

Efectos de linagliptina sobre otros medicamentos

En los estudios clínicos, como se describe a continuación, linagliptina no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de metformina, glibenclamida, simvastatina, warfarina, digoxina o anticonceptivos orales, proporcionando evidencia in vivo de una escasa tendencia a causar interacciones farmacológicas con sustratos de la CYP3A4, la CYP2C9, la CYP2C8, la glicoproteína P y el transportador de cationes orgánicos (OCT).

Metformina:

La administración concomitante de dosis múltiples diarias de 10 mg de linagliptina con 850 mg de hidrocloreuro de metformina, un sustrato del OCT, no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética de metformina en sujetos sanos. Por tanto, linagliptina no es un inhibidor del transporte mediado por el OCT.

Sulfonilureas:

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

La administración concomitante de dosis orales múltiples de 5 mg de linagliptina y una dosis oral única de 1,75 mg de glibenclamida tuvo como resultado una reducción sin relevancia clínica del 14 % del AUC y la Cmax de glibenclamida. Puesto que glibenclamida se metaboliza principalmente por la CYP2C9, estos datos también avalan la conclusión de que linagliptina no es un inhibidor de la CYP2C9. No se prevén interacciones clínicamente significativas con otras sulfonilureas (p. ej., glipizida, tolbutamida y glimepirida), las cuales, como glibenclamida, se eliminan principalmente por la CYP2C9.

Digoxina:

La administración concomitante de dosis múltiples diarias de 5 mg de linagliptina con dosis múltiples de 0,25 mg de digoxina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de digoxina en sujetos sanos. Por tanto, linagliptina no es un inhibidor del transporte *in vivo* mediado por la glicoproteína P.

Warfarina:

Dosis múltiples diarias de 5 mg de linagliptina no alteraron la farmacocinética de warfarina S(-) o R(+), un sustrato de la CYP2C9, administrada en una dosis única.

Simvastatina:

Dosis múltiples diarias de linagliptina tuvieron un efecto mínimo sobre la farmacocinética en estado estacionario de simvastatina, un sustrato sensible a la CYP3A4, en voluntarios sanos. Después de la administración de una dosis supratrapéutica de 10 mg de linagliptina de forma concomitante con 40 mg de simvastatina diarios durante 6 días, el AUC plasmática de simvastatina aumentó en un 34 %, y la Cmax plasmática, en un 10 %.

Anticonceptivos orales:

La administración concomitante con 5 mg de linagliptina no alteró la farmacocinética en estado estacionario de levonorgestrel o de etinilestradiol.

Metformina

Combinaciones que requieren precauciones de empleo

Los glucocorticoides (administrados por vía sistémica y local), los agonistas beta-2 y los diuréticos poseen actividad hiperglucémica intrínseca. Se debe informar al paciente y se deben realizar controles de glucosa en sangre más frecuentes, especialmente al inicio del tratamiento con este tipo de medicamentos. En caso necesario, se debe ajustar la dosis del medicamento antihiperglucémico durante el tratamiento con el otro medicamento y cuando este se suspenda.

Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa a la función renal, lo que puede aumentar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., los AINE, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co


@invimacolombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

diuréticos del asa. Cuando se inicien o se utilicen estos productos en combinación con metformina, es necesario un estrecho control de la función renal.

Transportadores de cationes orgánicos (OCT, por sus siglas en inglés)
Metformina es un sustrato de los transportadores OCT1 y OCT2. La administración conjunta de metformina con:

- Inhibidores del OCT1 (como verapamilo) puede reducir la eficacia de metformina.
- Inductores del OCT1 (como rifampicina) puede aumentar la absorción gastrointestinal y la eficacia de metformina.
- Inhibidores del OCT2 (como cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprima, vandetanib e isavuconazol) puede disminuir la eliminación renal de metformina y, por tanto, dar lugar a un aumento de la concentración plasmática de metformina.
- Inhibidores tanto del OCT1 como del OCT2 (como crizotinib y olaparib) puede alterar la eficacia y la eliminación renal de metformina.

Por tanto, se recomienda tener precaución, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, cuando se administren estos medicamentos de forma conjunta con metformina, ya que podría aumentar la concentración plasmática de metformina. En caso necesario, puede considerarse la posibilidad de ajustar la dosis de metformina, ya que los inhibidores/inductores de los OCT pueden alterar la eficacia de metformina.

Uso concomitante no recomendado

Alcohol

La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, especialmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática.

Medios de contraste yodados

La administración de linagliptina/metformina se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

Según criterio médico.

Adultos con función renal normal (tasa de filtración glomerular [TFG] ≥ 90 ml/min).

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

La dosis recomendada es 2,5/500 mg, 2,5/850 mg o 2,5/1000 mg dos veces al día. La posología debe adaptarse a cada caso en particular en función del régimen actual del paciente, su eficacia y tolerabilidad. La dosis diaria máxima recomendada de LINAMAX DUO es 5 mg de linagliptina y 2000 mg de metformina.

LINAMAX DUO debe tomarse junto con las comidas para reducir los efectos indeseables gastrointestinales asociados con la metformina.

Pacientes actualmente no tratados con metformina

En el caso de los pacientes que no son tratados actualmente con metformina, la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg de linagliptina/500 mg de clorhidrato de metformina, dos veces al día.

Pacientes en los que no se logra un control adecuado con la dosis máxima tolerada de la monoterapia con metformina

En el caso de los pacientes en los que no se logra un control adecuado con metformina sola, la dosis inicial de LINAMAX DUO debe aportar linagliptina administrada en dos tomas diarias de 2,5 mg cada una (dosis diaria total de 5 mg) más la dosis de metformina que ya esté tomando el paciente.

Pacientes que pasan de un régimen previo de coadministración de linagliptina y metformina

En los pacientes que pasan de un régimen previo de coadministración de linagliptina y metformina a la combinación a dosis fijas, LINAMAX DUO debe iniciarse en un nivel que aporte la dosis de linagliptina y de metformina que el paciente ya estaba recibiendo.

Pacientes en los que no se logra un control adecuado con el tratamiento combinado doble con la dosis máxima tolerada de metformina y una sulfonilurea

La dosis de LINAMAX DUO debe aportar linagliptina administrada en dos tomas diarias de 2.5 mg cada una (dosis diaria total de 5 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya estaba tomando el paciente. Cuando TRAYENTA DUO® se usa en combinación con una sulfonilurea, puede estar indicada una dosis más baja de la sulfonilurea, para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Pacientes en los que no se logra un control adecuado con el tratamiento combinado doble con insulina y la dosis máxima tolerada de metformina

La dosis de LINAMAX DUO debe aportar linagliptina administrada en dos tomas diarias de 2,5 mg cada una (dosis diaria total de 5 mg) y una dosis de metformina

similar a la que ya estaba tomando el paciente. Cuando LINAMAX DUO se usa en combinación con insulina, puede estar indicada una dosis más baja de insulina, para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Para las diferentes dosis de metformina, LINAMAX DUO está disponible en concentraciones de 2,5 mg de linagliptina más 500 mg de clorhidrato de metformina, 850 mg de clorhidrato de metformina o 1000 mg de clorhidrato de metformina.

Pacientes actualmente no tratados con metformina

En el caso de los pacientes que no son tratados actualmente con metformina, se debe iniciar el tratamiento con 5 mg de linagliptina/1000 mg de clorhidrato de metformina de liberación prolongada una vez al día.

Dosis omitidas

Si el paciente olvida una dosis, deberá tomarla tan pronto como lo recuerde. Sin embargo, no debe tomar una dosis doble en una misma toma. Si ese fuera el caso, deberá omitir la dosis olvidada

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.2.3.0.N20

Adicionalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

Asimismo, la Sala encuentra que, una vez revisada la documentación allegada, recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia *in vivo* en condiciones de alimentación para el producto LINAMAX DUO 2.5 mg / 1000 mg tableta recubierta, fabricado por PharOs MT Ltd. con domicilio en HF62X Hal Far Industrial Estate Birzebbugia BBG3000, Malta; frente al producto de referencia Jentaducto® 2.5 mg/1000 mg tableta recubierta, fabricado por Boehringer Ingelheim International GmbH, Germany.

3.1.3.15 TOFANIB®

Expediente : 20273869
Radicado : 20241045246
Fecha : 27/02/2024
Interesado : LABORATORIOS LEGRAND S.A.

Composición: Cada tableta recubierta de liberación modificada contiene citrato de tofacitinib equivalente a 11 mg de tofacitinib

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Forma farmacéutica: Tableta recubierta de liberación modificada

Indicaciones:

Artritis reumatoide.

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 medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs).

Artritis psoriásica.

Tofacitinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa que no han respondido o son intolerantes a metotrexato u otros medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs).

Colitis ulcerativa.

Tofacitinib está indicado para el mantenimiento del tratamiento en pacientes adultos con colitis ulcerativa (CU) moderada a severamente activa con una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a los corticosteroides, azatioprina (AZA), 6 mercaptopurina (6-MP) o antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF).

Solicitud: 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:

- Evaluación farmacológica de producto nuevo con fines de obtención de registro sanitario
- Información para prescribir Versión: 1 Fecha: Febrero 2024, allegado mediante radicado No. 20241045246
- Inserto Versión: 1 Fecha: Febrero 2024, allegado mediante radicado No. 20241045246

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20241045246 se presenta solicitud de evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario para tofacitinib citrato tableta recubierta de liberación modificada contiene citrato de tofacitinib equivalente a 11 mg de tofacitinib (Tofanib® XR 11), asimismo, solicita aprobación de información para prescribir e inserto Versión: 1 Fecha: Febrero 2024, allegados mediante radicado No. 20241045246

Como soporte presenta estudios de bioequivalencia in vivo en condiciones de ayuno y postprandial para la concentración citrato de tofacitinib equivalente a 11 mg de tofacitinib, los cuales son requeridos.

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

La Sala recomienda requerir al interesado para que presente inserto e información para prescribir acogiéndose a la circular DG-1000-016-2025, teniendo en cuenta que a los medicamentos competidores les aplica la información farmacológica más actualizada del producto comparador de referencia establecido en el anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016. En caso de que el interesado proponga información farmacológica diferente, esta debe tener los soportes bibliográficos pertinentes.

Asimismo, requerir al interesado en el sentido de:

- Aclarar la solicitud si corresponde a inclusión en normas farmacológicas. En caso afirmativo, indicar el producto que requiere sea avaluado para inclusión.
- Adjuntar el soporte que demuestre que el centro Azidus Laboratories Limited, India, se encontraba certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia en el periodo en el cual se desarrolló el estudio (2022). Lo anterior, de acuerdo con el artículo 5 de la resolución 1124 de 2016, modificado por el artículo 2 de la Resolución 662 de 2022.
- Allegar los soportes cromatográficos (mínimo 20%) de la validación bioanalítica código AZ-BA-MV-R-013/2021 y sus adendas, con información que permita trazabilidad (fecha de lectura, identificación de la muestra, analista, entre otros).
- Indicar en qué países se encuentra aprobado y comercializando el producto TOFANIB® XR 11® tofacitinib citrato 11 mg tabletas recubiertas de liberación prolongada fabricado por ZIM LABORATORIES LIMITED ubicado en B-21/22, MIDCA, Area, Kalmeshwar – 441501, Dist. Nagpur, Maharashtra, India.
- Allegar el “FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE)”, identificado con código ASS-RSA-FM079, diligenciado de manera adecuada ya que los folios referidos no coinciden con el dossier; por ejemplo, número y tamaño de lote del producto test y certificado del centro (no se evidencia). Tenga en cuenta que el formato es muy claro en la información que se espera encontrar en el folio referido por el interesado.

Estudio in vivo en condiciones de ayuno: Código AZBE072202

- Aclarar por qué en el estudio in vivo sólo se incluyeron sujetos masculinos (folio 1704-1705), teniendo en cuenta que, si el producto farmacéutico está destinado al uso en ambos sexos, se deben incluir hombres y mujeres (Numeral 7.2.4, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).
- Allegar los soportes de las visitas de auditoría y sus hallazgos, realizadas por el patrocinador, (Numeral 6.1.3, Anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016). Adicionalmente allegar el reporte de las auditorías mencionadas en el folio 1822.
- Allegar póliza de aseguramiento de los participantes del estudio código AZBE072202 que garantizó el cubrimiento integral en salud relacionado con la investigación y las posibles consecuencias derivadas de la misma.

Estudio in vivo en condiciones de alimentación: Código AZBE072203.

- **Aclarar por qué en el estudio in vivo sólo se incluyeron sujetos masculinos (folio 2620-2621), teniendo en cuenta que, si el producto farmacéutico está destinado al uso en ambos sexos, se deben incluir hombres y mujeres (Numeral 7.2.4, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).**
- **Allegar los soportes de las visitas de auditoría y sus hallazgos, realizadas por el patrocinador, (Numeral 6.1.3, Anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016). Adicionalmente allegar el reporte de las auditorías mencionadas en el folio 2738.**
- **Allegar póliza de aseguramiento de los participantes del estudio código AZBE072203 que garantizó el cubrimiento integral en salud relacionado con la investigación y las posibles consecuencias derivadas de la misma.**

3.1.3.16 POMIDA®

Expediente : 20275275
Radicado : 20241064025
Fecha : 15/03/2024
Interesado : LABORATORIOS LEGRAND S.A.

Composición: Cada cápsula contiene pomalidomida 4 mg

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones:

POMIDA® (Pomalidomida) en combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple resistente al tratamiento y recidivante que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib, y que hayan experimentado una progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

Solicitud: 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:

- Evaluación farmacológica de producto nuevo con fines de obtención de registro sanitario
- Información para prescribir Versión 1 Fecha: Febrero 2024, allegado mediante radicado No. 20241064025
- Inserto Versión: 1 Fecha: Febrero 2024, allegado mediante radicado No. 20241064025
- PGR Versión 1, allegado mediante radicado No. 20241064025

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicado 20241064025, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica de producto nuevo con fines de obtención de registro sanitario y aprobación de información para prescribir e inserto Versión: 1 Fecha: Febrero 2024, allegado mediante Radicado No. 20241064025, para el medicamento Pomida®, principio activo pomalidomida.

La Sala recomienda requerir al interesado para que presente inserto e información para prescribir acogiéndose a la circular DG-1000-016-2025, teniendo en cuenta que a los medicamentos competidores les aplica la información farmacológica más actualizada del producto comparador de referencia establecido en el anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016. En caso de que el interesado proponga información farmacológica diferente, esta debe tener los soportes bibliográficos pertinentes.

Asimismo, requerir al interesado en el sentido de:

1. Aclarar la solicitud si corresponde a inclusión en normas farmacológicas. En caso afirmativo, indicar el producto que requiere sea avaluado para inclusión.
2. Allegar los resultados del poder estadístico del estudio in vivo.
3. Describir el método aquiral usado en la cuantificación de las muestras biológicas del estudio in vivo.
4. Allegar los soportes cromatográficos (mínimo 20%) que evidencien todas las pruebas determinadas en la validación de la metodología bioanalítica código PMD-V5-654(R2), conforme al numeral 7.8 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.
5. Allegar información de los países de referencia en los cuales se encuentra comercializado el producto POMIDA® 4 (pomalidomida 4mg cápsulas duras) fabricado por Synthon Hispania, SL c/Castelló, 1 08830 SANT BOI DE LLOBREGAT, Barcelona – España.
6. Se evidencia que cursa un trámite de evaluación de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia (radicado 20251029369 del 07/02/2025). Aclarar si desiste de dicha solicitud, considerando que, corresponde al mismo producto, fabricante y titular.

En cuanto a la solicitud de evaluación del plan de gestión de riesgos-PGR, este se aclarará en el acto administrativo.

3.1.3.17 DIMESTIG® 50 mg TABLETAS RECUBIERTAS DIMESTIG® 100 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20276945
20276951
Radicado : 20241089591
20241089656

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Fecha : 15/04/2024
Interesado : Dr. Reddy's Laboratories Limited

Composición:

Cada tableta recubierta contiene sitagliptina clorhidrato monohidratado equivalente a sitagliptina 50 mg

Cada tableta recubierta contiene sitagliptina clorhidrato monohidratado equivalente a sitagliptina 100 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Monoterapia

Está 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 sulfonilurea

Está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control de la glicemia en combinación con una sulfonilurea cuando la dieta y el ejercicio más un único agente no proporcionan un control glicémico adecuado.

Terapia combinada con un agonista de PPAR γ

Está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control de la glicemia en combinación con un agonista de PPAR γ (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 γ

Está indicado en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control de la glicemia en combinación con metformina y un agonista PPAR γ (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 sulfonilurea

Está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control de la glicemia en combinación con metformina y una sulfonilurea cuando la terapia dual con esos agentes más dieta y ejercicio no proporcionan un control glicémico adecuado.

Terapia combinada con insulina

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Está 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).

Solicitud: 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:

- Evaluación farmacológica de producto nuevo con fines de obtención de registro sanitario
- Información para prescribir Versión 01 enero 2024, allegado mediante radicado No. 20241089591, 20241089656
- Inserto Versión 01 enero 2024, allegado mediante radicado No. 20241089591, 20241089656

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica de producto nuevo con fines de obtención de registro sanitario y aprobación de información para prescribir e inserto Versión 01 enero 2024, allegado mediante Radicado No. 20241089591, 20241089656, para los medicamentos Dimestig® 50 mg tabletas recubiertas y Dimestig® 100 mg tabletas recubiertas, principio activo sitagliptina clorhidrato monohidratado equivalente a sitagliptina.

La Sala encuentra que para:

DIMESTIG® 50 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Revisada la documentación allegada para el Radicado 20241089591 de 15/040/2024, el cual contempla el estudio de Bioequivalencia in vitro para el producto Dimestig® 50 mg Tabletas recubiertas (Sitagliptina Clorhidrato), Fabricado por Dr. Reddy's Laboratories Ltd., - FTO 2 Survey No. 42p, 43, 44p, 45p, 46p, 53, 54 y 83, Bachupally Village, Bachupally Mandal Medchal Malkajgiri District, Telangana State 500 090 India, frente al biolote Dimestig® 100 mg Tabletas recubiertas (Sitagliptina Clorhidrato), Fabricado por Dr. Reddy's Laboratories Ltd., - FTO 2 Survey No. 42p, 43, 44p, 45p, 46p, 53, 54 y 83, Bachupally Village, Bachupally Mandal Medchal Malkajgiri District, Telangana State 500 090 India; la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda requerir al interesado en el sentido de:

1. Dar cumplimiento a lo establecido en el artículo 2 de la Resolución 662 de 2022, teniendo en cuenta que no allegan soportes que demuestren que el centro donde se realizó el estudio in vitro (perfiles de disolución) se encontrara certificado y/o reconocido por alguna de las agencias referenciadas en la norma en mención.

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



@invimacolombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

- Adicionalmente se evidencia que la validación del estudio in vitro para los medios de pH 4.5 y 6.8 fue desarrollada por DKR LABS (Analytical Services), sin embargo, no se evidencia el soporte de este centro.
2. Allegar información sobre el polimorfismo y la higroscopicidad de la materia prima utilizada en la fabricación del producto Dimestig® 50 mg Tabletas recubiertas (Sitagliptina Clorhidrato) que demuestre que no se afectará el comportamiento farmacocinético, dado que, cambios en la forma polimórfica puede conllevar a una afectación en la solubilidad y por tanto en el comportamiento farmacocinético del producto. Adjuntar soportes bibliográficos que respalden la información.
 3. Debe presentar una declaración firmada para Dimestig® 50 mg Tabletas recubiertas (Sitagliptina Clorhidrato), que confirme que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que se presenta para su registro, de conformidad con el numeral 7.8 del anexo técnico 1 de la resolución 1124 de 2016.
 4. Allegar cromatogramas (mínimo el 20%) de los perfiles de disolución realizados en los medios pH 1.2, 4.5 y 6.8.
 5. Tenga en cuenta que este trámite está vinculado al pronunciamiento final del Radicado 20241089656 de 15/04/2024 que corresponde al producto Dimestig® 100 mg Tabletas recubiertas (Sitagliptina Clorhidrato). Una bioexención basada en la proporcionalidad de dosis se podrá conceder cuando un estudio de equivalencia in vivo ha sido realizado y aprobado para al menos una de las concentraciones de la formulación.

DIMESTIG® 100 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Revisada la documentación allegada para el radicado 20241089656 de 15/04/2024, el cual contempla el estudio de Bioequivalencia in vivo para el producto Dimestig® 100 mg Tabletas recubiertas (Sitagliptina Clorhidrato), Fabricado por Dr. Reddy's Laboratories Ltd., - FTO 2 Survey No. 42p, 43, 44p, 45p, 46p, 53, 54 y 83, Bachupally Village, Bachupally Mandal Medchal Malkajgiri District, Telangana State 500 090 India, frente al producto de referencia Januvia® (Sitagliptina) tabletas 100 mg fabricado por Merck Sharp & Dohme Ltd. Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordsh EN11 9BU; la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda requerir al interesado en el sentido de:

1. Debido a que el interesado informa en el formato de presentación que el IFA Sitagliptina clorhidrato (monohidrato) presenta polimorfismo, debe aclarar las características del activo (caracterización de la forma polimórfica) empleado en la formulación y confirmar que esta será la que se usará en la fabricación del producto, dado que, cambios en la forma polimórfica puede conllevar a una afectación en la solubilidad y por tanto en el comportamiento farmacocinético del producto.

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



@invimacolombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

2. Allegar certificado de análisis de producto de referencia empleado en el estudio de bioequivalencia Código: C19178, que corresponde al producto Januvia® (Sitagliptina) tabletas 100 mg, lote: R034002.
3. Debe presentar una declaración firmada para Dimestig® 100 mg Tabletas recubiertas (Sitagliptina Clorhidrato), que confirme que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que se presenta para su registro, de conformidad con el numeral 7.8 del anexo técnico 1 de la resolución 1124 de 2016.
4. Aclarar el procedimiento de metodología bioanalítica para la cuantificación de sitagliptina teniendo en cuenta que en los folios 4175 a 4189 allega un procedimiento referenciado como SOP Number: BL-MS-325-01 con fecha de emisión de 09/09/2019. No obstante, también se ha recibido otro procedimiento de metodología bioanalítica en los folios 4685 a 4700 referenciado como SOP Number; BL-MS-325-00 con fecha de emisión 03/09/2018. En consecuencia, se solicita al interesado aclarar la diferencia entre ambas metodologías presentadas, indicando cuál corresponde al método validado y cuál debe considerarse para efectos del análisis técnico.
5. Justificar si se presentó efecto periodo en el estudio de bioequivalencia código: C19178 y su posible impacto en los resultados del estudio, de acuerdo con el tratamiento estadístico realizado.

3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica

3.1.5.1 DENSIMET® 4000 U.I

Expediente : 20199442
Radicado : 20211052310 / 20211281078 / 20251124632
Fecha : 14/12/2021
Interesado : NOVAMED S.A.S.

Composición: Cada cápsula dura con contenido líquido contiene Vitamina D3 (1'000,000 U.I./g) 4 mg equivalente a 4000 UI de Vitamina D3

Forma farmacéutica: Cápsula dura con contenido líquido

Indicaciones:

Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica y deficiencia de Vitamina D.

Solicitud: el interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 09 de 2024 SEM numeral 3.1.5.1, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario.
- Evaluación farmacológica de nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241045246 se presenta respuesta a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 09 de 2024 SEM numeral 3.1.5.1 a vitamina D3 cápsula dura con contenido líquido (1'000,000 U.I./g) 4 mg equivalente a 4000 UI de Vitamina D3 (Densimet®), con el fin de continuar con la aprobación de evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica y nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario Evaluación farmacológica de nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario. En la mencionada Acta se recomendó solicitar al interesado que organice, verifique y complete la información farmacológica, aclarar la composición, incluir información relacionada con fertilidad, embarazo y lactancia y sobredosis.

En la respuesta el interesado presenta múltiples imágenes con fragmentos de Actas de la Comisión revisora que incluyen conceptos sobre medicamentos cuyo principio activo es vitamina D, para justificar 1) la forma farmacéutica cápsula dura con contenido líquido para vitamina D; 2) la concentración propuesta de 4000 UI como incluida en el rango de las aprobadas y 3) información farmacológica previamente aprobada. **NOTA:** algunos de los fragmentos no son pertinentes para el trámite (por ser referidos a otras moléculas comprimidos con armodafinilo, cremas con hidroquinona-ácido retinoico-hidro cortisona o salicilato de metilo-mentol. También presenta información aprobada por agencias de referencia para medicamento que contienen como único ingrediente activo vitamina D en diversas concentraciones.

La Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición: Cada cápsula dura con contenido líquido contiene Vitamina D3 (1'000,000 U.I./g) 4 mg equivalente a 4000 UI de Vitamina D3

Forma farmacéutica: Cápsula dura con contenido líquido

Indicaciones:

Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica y deficiencia de Vitamina D.

Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.**

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



@invimacolombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

- Enfermedades y/o trastornos que den lugar a hipercalcemia o hipercalciuria.
- Nefrolitiasis cálcica, nefrocalcinosis, D- hipervitaminosis
- Insuficiencia renal grave

Precauciones y advertencias:

Insuficiencia hepática o insuficiencia biliar: En caso de insuficiencia hepática, se puede producir una incapacidad para absorber el colecalciferol, al no producirse sales biliares. De igual manera, el hígado es necesario para producir el calcifediol, por lo que en caso de una insuficiencia hepática grave, puede que no se produzca la forma activa de la vitamina D.

Insuficiencia Renal: De igual manera, el riñón va a dar lugar al calcitriol, por lo que en caso de una insuficiencia renal grave (CLCr menor a 30 mL/minuto), puede producirse una disminución muy importante de los efectos farmacológicos. En los pacientes con insuficiencia renal grave, la vitamina D en forma de colecalciferol no se metaboliza de forma normal y se deben utilizar otras formas de vitamina D.

Hipoparatiroidismo: La 1-alfa-hidroxilasa va a ser activada por la paratohormona, por lo que, en caso de insuficiencia paratiroidea, puede disminuir la actividad del colecalciferol.

Pseudohipoparatiroidismo

No se debe tomar Vitamina D3 en pacientes con pseudohipoparatiroidismo (la necesidad de vitamina D puede verse reducida por la sensibilidad a veces normal a la vitamina D, con un riesgo de sobredosis a largo plazo). En esos casos, se dispone de derivados de la vitamina D más manejables.

Insuficiencia cardíaca y otras cardiopatías: como arritmia cardíaca. Se debe monitorizar en todo momento la calcemia del individuo, ya que el calcio puede producir arritmias.

Cálculos Renales: Se debe controlar la calcemia en aquellos pacientes con cálculos renales, ya que la vitamina D, al aumentar la absorción del calcio, puede agravar el cuadro. Es preferible no administrar suplementos de vitamina D en estos pacientes, salvo que los beneficios superen a los riesgos.

Pacientes en tratamiento con digitálicos: Se debe controlar los niveles de calcemia en aquellos pacientes que reciban conjuntamente calcio, suplementos de vitamina D y digoxina, ya que en caso de hipercalcemia el calcio puede potenciar los efectos y la toxicidad de la digoxina.

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Patologías que afecten a la capacidad del intestino para absorber a la vitamina D, como en caso de síndrome de malabsorción o enfermedad de Crohn, o en resecciones quirúrgicas intestinales.

Sarcoidosis

La vitamina D3 debe prescribirse con precaución a los pacientes que padecen sarcoidosis debido al riesgo de que aumente el metabolismo de la vitamina D a su forma activa. En estos pacientes se deben monitorizar los niveles séricos y urinarios de calcio.

Uso concomitante con multivitamínicos

La cantidad de vitamina D de Vitamina D3 NM debe tenerse en cuenta al prescribir otros productos que contengan vitamina D. Debe evitarse el uso concomitante de productos multivitamínicos y suplementos dietéticos que contengan vitamina D.

Los medicamentos que tienen efecto a través de la inhibición de la resorción ósea disminuyen las cantidades de calcio derivadas del hueso. Para evitar esto, así como concomitantemente al tratamiento con medicamentos que mejoran el desarrollo óseo, es necesario tomar vitamina D y asegurar los niveles adecuados de calcio.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad: No existen datos del efecto de colecalciferol sobre la fertilidad. Sin embargo, no se espera que niveles endógenos normales de vitamina D tengan ningún efecto adverso sobre la fertilidad.

Embarazo: El déficit de vitamina D es dañino para la madre y el niño. Sin embargo, debe evitarse la sobredosis de vitamina D durante el embarazo, ya que la hipercalcemia prolongada puede provocar en el niño retraso mental y físico, estenosis aórtica supravalvular y retinopatía. Colecalciferol puede utilizarse hasta 2.000 UI/día solo en el caso de déficit de vitamina D. No se permiten dosis semanales o mensuales durante el embarazo por razones de seguridad.

La Sociedad Norteamericana de Endocrinología reconocen que las mujeres embarazadas requerirían al menos 1500-2000 UI/día de vitamina D para mantener un nivel sanguíneo de 25(OH)D por encima de 30 ng/ml (nivel suficiente). Para satisfacer los requerimientos de un bebé alimentado solo con leche materna, la madre requiere de 4000 a 6000 UI/día para transferir suficiente vitamina D a la leche.

Lactancia: La vitamina D y sus metabolitos pasan a la leche materna. No se han observado efectos adversos en niños. Colecalciferol puede utilizarse en dosis recomendadas durante la lactancia en caso de déficit de vitamina D. Esto debe

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

tenerse en cuenta cuando se administra vitamina D de forma adicional a los niños. No se permiten dosis semanales o mensuales durante la lactancia por razones de seguridad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Vitamina D3 NM sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Reacciones adversas:

Metabólicas: Los primeros signos y síntomas de hipercalcemia pueden ser cefalea, anorexia, náuseas, vómitos, sabor metálico, estreñimiento, dolor abdominal, sequedad de boca, debilidad, fatiga, dolor muscular y óseo, ataxia, tinnitus y vértigo. Más tarde, la hipercalcemia puede resultar en confusión mental, prurito, coma, hipertensión, arritmias cardíacas, convulsiones, calcificación metastásica, e insuficiencia renal manifiesta por poliuria, nocturia, polidipsia, y proteinuria. Los efectos secundarios metabólicos han incluido hipercalcemia.

Sobredosis:

Una sobredosis puede dar lugar a una hipervitaminosis, hipercalcemia e hiperfosfatemia. Síntomas de hipercalcemia: anorexia, sed, náuseas, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal, debilidad muscular, fatiga, confusión, polidipsia, poliuria, dolores óseos, nefrocalcinosis, cálculos renales, vértigo y, en casos graves, arritmias cardíacas. Una hipercalcemia extrema puede tener como consecuencia el coma y la muerte. Niveles elevados de calcio mantenidos en el tiempo, pueden provocar lesiones renales irreversibles y calcificación de tejidos blandos.

Tratamiento de la hipercalcemia: se debe interrumpir el tratamiento con vitamina D (y calcio). Igualmente, se debe interrumpir el tratamiento con diuréticos tiazídicos, litio, vitaminas D y A, así como con glucósidos cardíacos. En el caso de pacientes con pérdida de conocimiento, es necesario también el vaciado gástrico. La rehidratación y el tratamiento aislado o combinado con diuréticos de asa, bifosfonatos, calcitonina y corticosteroides, puede ser usado en función de la gravedad de la sobredosis. Se deben monitorizar los niveles de electrolitos séricos, la función renal y la diuresis. En casos graves, se deberán vigilar el ECG y la presión venosa central.

Interacciones:

Antiácidos con magnesio (almagato, almasilato, magaldrato y otras sales): El colecalciferol también favorece la absorción de magnesio, por lo que podría dar lugar, en ocasiones, a una hipermagnesemia cuando se administra con sales de magnesio, sobre todo en individuos con insuficiencia renal.

Antiepilépticos (fenitoína, fenobarbital y primidona): Se han observado disminuciones de los niveles séricos de vitamina D y de sus efectos farmacológicos. Este efecto podría ser causado por una inducción del metabolismo hepático por parte de los anticonvulsivantes. Además, la fenitoína podría reducir la absorción de calcio. Se sugiere realizar un control clínico de los pacientes que reciban vitamina D y anticonvulsivantes, siendo necesario en ocasiones, un aumento de la dosis de los suplementos de vitamina D.

Digoxina: Aunque no hay datos que lo avalen, teóricamente, la hipercalcemia que puede ser producida por la vitamina D podría dar lugar a un aumento de la toxicidad de la digoxina, con la aparición de arritmias.

Ketoconazol: Se ha descrito una disminución de los niveles de calcitriol en pacientes en tratamiento con ketoconazol, que podría generar una disminución de los efectos farmacológicos. Los efectos podrían ser debidos a la inhibición de enzimas que transforman el colecalfiferol en sus metabolitos activos.

Resinas de intercambio iónico: (colestiramina, colestipol). Las resinas de intercambio iónico podrían disminuir la absorción de vitamina D cuando se administran conjuntamente, existiendo la posibilidad de un fracaso terapéutico. Por consiguiente, parece recomendable espaciar la administración de ambos compuestos.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis.

Insuficiencia renal

Pacientes con insuficiencia renal leve o moderada: no se requiere ajuste específico. Colecalciferol no debería utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave.

Embarazo y Lactancia:

Para satisfacer los requerimientos de un bebé alimentado solo con leche materna, la madre requiere de 4000 a 6000 UI/día para transferir suficiente vitamina D a la leche.

Otras situaciones

En deficiencias en vitamina D, por malabsorción, falta adecuada de luz solar, y en algunos casos déficit en la ingesta alimentaria (por ejemplo, en dietas vegetarianas estrictas), se podrían requerir dosis mayores para el tratamiento y prevención de la deficiencia de vitamina D.

Se deben evaluar todas las fuentes de administración de vitamina D, incluyendo alimentos fortificados, suplementos dietéticos y otros medicamentos.

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

La dosis debe establecerse de forma individualizada en función del grado de suplementación de vitamina D necesaria. La dosis debe ser determinada individualmente por el médico dependiendo de la cantidad de la suplementación de vitamina D necesaria.

Se deben evaluar cuidadosamente los hábitos alimentarios del paciente y tener en cuenta el contenido de vitamina D añadida artificialmente de ciertos tipos de alimentos.

Adultos: Una cápsula una vez al día.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.6.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
A11CC05	COLECALCIFEROL (VITAMINA D3)	CÁPSULA DURA CON CONTENIDO LÍQUIDO	4000 UI

Finalmente, la Sala recomienda ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.1.5.2 ACROL® 200 mg

Expediente : 20219622
 Radicado : 20211295132 / 20251110610
 Fecha : 28/04/2025
 Interesado : PROCAPS S.A.

Composición: cada cápsula dura de liberación prolongada contiene flecainida acetato 200 mg

Forma farmacéutica: Cápsula dura de liberación prolongada

Indicaciones:

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co

 @invimacolombia

 Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

- Tratamiento y prevención de recurrencias de trastornos del ritmo ventricular documentados, sintomáticos e incapacitantes, en ausencia de deterioro confirmado de la función ventricular izquierda y/o enfermedad coronaria demostrada. El tratamiento debe iniciarse con dosis bajas y realizar monitorización ECG.
- Prevención de recurrencias de taquicardias supraventriculares documentadas cuando se establece la necesidad de tratamiento y en ausencia de deterioro de la función ventricular izquierda.
- Prevención de descargas eléctricas cardíacas en determinados pacientes con desfibriladores implantables.

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

- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario
- Evaluación farmacológica de nueva forma concentración con fines de obtención de registro sanitario

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20211295132 / 20251110610 se presenta solicitud de evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica y concentración con fines de obtención de registro sanitario para flecainida cápsula dura de liberación prolongada que contiene 200 mg (Acrol® 200 mg).

Como soporte presenta estudios de bioequivalencia para la concentración de 200 mg el cual fue requerido y se espera respuesta al Auto correspondiente para dar respuesta de fondo al presente trámite.

Adicionalmente, el interesado allega información similar a la presentada en la concentración de 100 mg el cual fue conceptuada en el Acta No. 10 de 2025 Cuarta parte numeral 3.1.5.1, así:

“Allega 15 publicaciones, de las cuales 4 incluyeron forma de liberación controlada:

- Estudio (*Safety of a controlled-release flecainide acetate formulation in the prevention of paroxysmal atrial fibrillation in outpatients. Aliot et al (2003)*), multicéntrico abierto, de un solo brazo, realizado en Bélgica, Francia, Italia y España que incluyó 227 pacientes ambulatorios con fibrilación auricular paroxística (FAP), que recibieron una formulación de liberación controlada de acetato de flecainida de 200 mg de administración una vez al día (producto de origen francés). Su objetivo fundamental fue evaluar la seguridad del medicamento y de manera secundaria efectos electrofisiológicos. Los autores reportan los siguientes resultados: La bradicardia (13,2 %; n = 129) y las extrasístoles ventriculares (10,6 %; n = 104) fueron los efectos proarrítmicos

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

identificados con mayor frecuencia. El bloqueo auriculoventricular (4,0%), la taquicardia supraventricular (2,2%), el bloqueo de rama (1,8%) y la fibrilación auricular (1,3%) fueron los eventos adversos cardíacos relacionados con el fármaco más frecuentes. La tasa estimada de éxito del tratamiento fue del 74% (IC del 95%: [68%; 80%]) y la incidencia de episodios de FAP disminuyó del 28,6% al 11,0% ($p < 0,0001$).

- Estudio (*Beneficial Effect of Flecainide Controlled Release on the Quality of Life of Patients with Atrial Fibrillation-the REFLEC-CR Study*) observacional, prospectivo y multicéntrico realizado en Grecia, que evaluó el efecto del tratamiento oral con flecainida de liberación controlada (medicamento comercializado por Winmedica SA. en Grecia) en la calidad de vida y adherencia terapéutica en 679 pacientes con fibrilación auricular durante un periodo de 12 semanas. En la publicación se reportan los siguientes resultados: El efecto en la calidad de vida se evaluó mediante la escala de gravedad de la fibrilación auricular de la Sociedad Cardiovascular Canadiense (CCS-SAF). La flecainida CR produjo una reducción significativa de la puntuación CCS-SAF al final del estudio, en comparación con el valor inicial (media [DE]= 1.32 [0.57] frente a 1.64 [0.73], $p < 0.0001$); sin embargo, los autores señalan que la evaluación de la calidad de vida en pacientes con FA no está completamente estandarizada y es propensa a la subjetividad, ya que no existe evidencia documentada de la relación entre el mantenimiento del ritmo sinusal y la calidad de vida. Adicionalmente, informa que la adherencia al tratamiento con flecainida CR fue del 93.6%.
- Estudio (*Pharmacodynamic Equivalence of Two Flecainide Acetate Formulations in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation by QRS Analysis of Ambulatory Electrocardiogram*) multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y con doble simulación realizado en Francia, que evaluó la equivalencia de los efectos farmacodinámicos de dos formulaciones de acetato de flecainida (un grupo recibió 100 mg de liberación inmediata cada/12 horas y el otro, recibió 200 mg de liberación controlada por día, que incluyó 48 pacientes con FAP. Los autores concluyen equivalencia farmacodinámica de las dos formulaciones.
- Estudio (*Pharmacokinetics and electrocardiographic effects of a new controlled release form of flecainide acetate: Comparison with the standard form and influence of the CYP2D6 polymorphism*) descriptivo con diseño cruzado, aleatorizado que evaluó la farmacocinética de dosis única y repetida, los efectos electrocardiográficos y la influencia de la actividad de CYP2D6 de una nueva formulación de liberación controlada de acetato de flecainida en comparación con la formulación de liberación inmediata, que incluyó 24 voluntarios sanos.

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

La Sala encuentra que existe evidencia de la eficacia y seguridad de flecainida por vía oral en tableta de liberación convencional en las indicaciones solicitadas, las cuales fueron aprobadas por la Sala; sin embargo, considera que la información clínica allegada para soportar la nueva forma farmacéutica es insuficiente para demostrar eficacia y seguridad del medicamento de la referencia, por cuanto no es claro que este medicamento haya sido el utilizado en los estudios allegados, ni que se haya demostrado su equivalencia con alguno de ellos.

Por lo anterior, la Sala recomienda requerir al interesado para que allegue información clínica organizada y actualizada que demuestre la eficacia y seguridad de flecainida en forma de liberación prolongada para uso oral en las indicaciones solicitadas y evidencia que el medicamento de la referencia sea equivalente al utilizado en los estudios clínicos. Adicionalmente, dado que la posología recomendada en la literatura sugiere iniciar en algunos casos con 50 mg cada 12 horas y ajustar progresivamente la dosis según respuesta, resulta inconveniente no disponer de presentación de 50 mg ante la imposibilidad de fraccionar la presentación de 100 mg liberación prolongada”.

3.1.5.3 DICLOFENACO RETARD 100 mg

Expediente : 20232001
Radicado : 20221136397 / 20241035189 / 20251055576
Fecha : 15/02/2024
Interesado : LABORATORIOS MK S.A.S.

Composición: Cada cápsula con microgránulos de liberación retardada contiene 100 mg de diclofenaco sódico

Forma farmacéutica: Cápsula con microgránulos de liberación retardada

Indicaciones:

Analgésico, antiinflamatorio no esteroide.

Solicitud: el interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 10 de 2024 SEM numeral 3.1.5.1, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario.
- Evaluación farmacológica de nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario.

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicados 20221136397 / 20241035189 / 20251055576, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 10 de 2024 SEM numeral 3.1.5.1, con el fin de continuar con la aprobación de evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica y de nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario, para el medicamento Diclofenaco retard 100 mg cápsula con microgránulos de liberación retardada, en las indicaciones: *“Analgésico, antiinflamatorio no esteroide”*.

Los requerimientos del Acta No. 10 de 2024 SEM numeral 3.1.5.1 estuvieron relacionados con la presentación del estudio de bioequivalencia entre la nueva forma farmacéutica y la forma farmacéutica ya autorizada para este mismo interesado (cápsulas de liberación prolongada) y el ajuste de las indicaciones a las ya aprobadas para la forma farmacéutica cápsulas de liberación prolongada: *“Analgésico, antiinflamatorio no esteroide”*. La Sala se permite aclarar que el estudio de bioequivalencia para formas farmacéuticas de liberación modificada se debe hacer en comparación con el producto de referencia con el mismo tipo de liberación; para el caso de diclofenaco de liberación retardada el producto de referencia es Voltaren® retard.

El interesado considera que su producto no requiere estudio de Bioequivalencia porque mediante Acta No. 7 de 2023 SEM numeral 3.1.13.11 fue realizada la unificación que aplica para todos los productos con el principio activo Diclofenaco sódico cápsula con microgránulos de liberación retardada 100 mg, indicaciones *“Analgésico, antiinflamatorio no esteroide”* e incluyó la forma farmacéutica *“Cápsula con microgránulos de liberación retardada”* en la Norma 5.2.0.0.N10., con la condición de venta con fórmula facultativa y sin la exigencia de un estudio de Bioequivalencia. Además, el principio activo diclofenaco sódico en la forma farmacéutica solicitada no se encuentra en el Listado del anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016.

La Sala se permite aclarar al interesado que el en Anexo técnico 1 se establece en el numeral 5. *“Cuándo son necesarios los estudios de equivalencia y qué tipos de estudios son empleados”*, en el apartado 5.1. *“Estudios in vivo Para ciertos IFA(s) y formas de dosificación, la documentación de equivalencia in vivo se considera especialmente importante, ya sea a través de un estudio farmacocinético de biodisponibilidad (BO) comparativa [bioequivalencia (BE)], un estudio farmacodinámico comparativo o un ensayo clínico comparativo. La demostración de bioequivalencia (BE) in vivo es necesaria cuando hay un riesgo de que posibles diferencias en la biodisponibilidad (BO) pueden resultar en falta de equivalencia terapéutica (2). A continuación se presentan algunos ejemplos: literal C Los productos farmacéuticos de liberación modificada diseñados para actuar sistémicamente, a excepción de las condiciones establecidas en el numeral 10”*; dado

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

que el medicamento de la referencia reivindica ser una forma farmacéutica de liberación retardada, debe presentar estudios de bioequivalencia, adicionalmente, en el apartado 7.1.4. se presentan las *“Consideraciones para productos de liberación modificada”*; adicionalmente, en el anexo técnico 2 se señala lo siguiente *“Adicionalmente, requieren estudios de Bioequivalencia (BE) los productos que se presenten en las siguientes formas farmacéuticas: -Tabletas o cápsulas de liberación programada. -Nuevas formas farmacéuticas orales diferentes a las ya aceptadas. - Líquidos orales de liberación programada”*. Asimismo, en el numeral 10.3.2.2, se señala que se admite bioexención por proporcionalidad de la dosis para comprimidos y cápsulas de liberación retardada, sobre la base de estudios *in vivo* para la concentración mayor.

El interesado argumenta que *“...la liberación retardada proporcionada por los microgránulos obedece a una propiedad intrínseca del ingrediente activo diclofenaco sódico basada en su solubilidad...”* dependiente de pH. La Sala considera que esta propiedad del principio activo no permite caracterizar la forma farmacéutica como de liberación retardada.

La Sala encuentra que con base en la fórmula cualicuantitativa no existe un ingrediente que permita deducir que se trata de una forma de liberación retardada, por tanto, considera inapropiado reivindicar la forma farmacéutica como de liberación retardada y que el nombre del medicamento incluya la palabra *“Retard”*.

Con base en lo anterior, la Sala recomienda negar el producto de la referencia.

La Sala aclara que la unificación de información farmacológica para un principio activo en una forma farmacéutica específica no exime a los interesados de cumplir los requisitos de estudios de Bioequivalencia establecidos en la Resolución 1124 de 2016.

3.1.5.4 ZOLPIDEM HEMITARTRATO 5 mg

Expediente : 20233478
Radicado : 20221153189 / 20241226232
Fecha : 03/09/2024
Interesado : EUROFARMA COLOMBIA S.A.S.

Composición: cada tableta sublingual contiene 5 mg de zolpidem hemitartrato

Forma farmacéutica: Tableta sublingual

Indicaciones:

Hipnótico. Indicado para el tratamiento a corto plazo del insomnio en adultos.

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Solicitud: el interesado presenta respuesta al Auto No. 2024011168, solicitando 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:

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto Versión 1, allegado mediante radicado No. 20241226232

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20221153189 / 20241226232 se presenta respuesta al Auto No. 2024011168 para zolpidem hemitartrato tableta sublingual por 5 mg (zolpidem hemitartrato 5 mg) en trámite de aprobación de evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario e inserto versión 1, allegado mediante Radicado No. 20241226232.

Justifica la nueva forma farmacéutica con los argumentos de un inicio rápido de acción, eficacia clínica mejorada, reducción de efectos secundarios residuales, flexibilidad de dosificación, facilidad de administración, potencial para un uso más amplio y perfil de tolerabilidad similar. Como soporte allega publicaciones de 4 estudios clínicos con reducido tamaño de muestra y corto tiempo de seguimiento (Staner y cols (2009), Valente y cols (2013), Greenblatt y cols (2013) y Castro y cols (1999)) que compararon la administración sublingual versus la oral, cuyos resultados sugieren inicio de acción más rápido con la administración sublingual.

La Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición: cada tableta sublingual contiene 5 mg de zolpidem hemitartrato

Forma farmacéutica: Tableta sublingual

Indicaciones:

Hipnótico. Indicado para el tratamiento a corto plazo del insomnio en adultos.

Los medicamentos hipnóticos/sedantes están indicados únicamente cuando el trastorno es grave, incapacitante o somete al individuo a un malestar extremo.

Contraindicaciones:

Zolpidem está contraindicado en pacientes con: Hipersensibilidad a zolpidem o a cualquiera de sus excipientes, insuficiencia hepática grave, insuficiencia respiratoria aguda y/o grave. Apnea obstructiva del sueño, Miastenia Grave. Pacientes quienes

han experimentado previamente comportamientos complejos del sueño después de tomar Zolpidem.

Precauciones y advertencias:

Generales

Siempre que sea posible, se debe identificar la causa del insomnio. Antes de prescribir un hipnótico, se deben tratar los factores subyacentes. Si después del tratamiento durante 7 a 14 días el insomnio no remite, puede indicar la presencia de un trastorno psiquiátrico primario o físico y el paciente debe ser cuidadosamente reevaluado a intervalos regulares.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento debe ser la más corta posible y no debe exceder de cuatro semanas, incluido el proceso de retirada gradual. No se debe prolongar el tratamiento más allá de estos periodos sin una reevaluación del estado del paciente.

Puede ser conveniente informar al paciente, al iniciar el tratamiento, de que su duración será limitada y explicar exactamente cómo se reduce gradualmente la dosis cuando el tratamiento se detiene.

Advertencias

Insuficiencia respiratoria

Se debe tener precaución al prescribir zolpidem a pacientes con insuficiencia respiratoria crónica, ya que se ha demostrado que las benzodiacepinas alteran la función respiratoria.

Riesgo por el uso concomitante de opioides

El uso concomitante de zolpidem y opioides puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de zolpidem con opiáceos debe reservarse a los pacientes para los que no son posibles otras opciones de tratamiento. Si se decide prescribir zolpidem concomitantemente con opioides, se debe utilizar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible.

Se deben observar de cerca los signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación en los pacientes. En este sentido, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores (cuando proceda) para que estén atentos a estos síntomas.

Precauciones

Trastornos psicóticos

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

No se recomiendan los hipnóticos, como zolpidem, en el tratamiento primario de los trastornos psicóticos.

Amnesia

Los agentes hipnóticos/sedantes como zolpidem pueden inducir amnesia anterógrada. Esta condición ocurre con mayor frecuencia varias horas después de haber ingerido el producto y, por lo tanto, para reducir el riesgo debe asegurarse que el paciente pueda tener un sueño ininterrumpido de 8 horas.

Suicidio y depresión

Varios estudios epidemiológicos muestran una incrementada incidencia de suicidio e intento de suicidio en pacientes con o sin depresión, tratados con benzodiazepinas y otros hipnóticos, incluyendo zolpidem. Sin embargo, no se pudo demostrar una relación causal.

Como otros medicamentos sedantes o hipnóticos, zolpidem debe administrarse con precaución en pacientes que presentan síntomas de depresión. Pueden estar presente tendencias suicidas, por lo tanto, debe administrarse a estos pacientes la menor cantidad de zolpidem que sea conveniente, para evitar la posibilidad de sobredosis intencional por parte del paciente. Durante el uso de zolpidem, puede desenmascarse una depresión preexistente. Como el insomnio puede ser un síntoma de depresión, el paciente debe ser reevaluado si persiste el insomnio.

Reacciones psiquiátricas y "paradójicas"

Durante el empleo de benzodiazepinas o análogos de benzodiazepinas se sabe que se producen reacciones tales como intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirio, accesos de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, incremento del insomnio, delirio y otras reacciones adversas sobre la conducta. En caso de aparecer, se debe interrumpir el uso del producto. Estas reacciones aparecen con mayor probabilidad en pacientes de edad avanzada.

Sonambulismo y comportamientos asociados

Caminar dormido y otros comportamientos asociados tales como "conducir dormido", preparar y consumir alimentos, realizar llamadas telefónicas o tener relaciones sexuales, con amnesia para el evento, han sido reportados en pacientes que han tomado zolpidem y no se encontraban totalmente despiertos. Este comportamiento puede ocurrir después de la primera dosis o de las dosis posteriores de zolpidem. El uso del alcohol y otros depresores del SNC con zolpidem parece incrementar el riesgo de estos comportamientos, al igual que el empleo de zolpidem a dosis superiores a la dosis máxima recomendada. En los pacientes que presenten estos comportamientos se debe considerar seriamente la supresión del tratamiento con zolpidem), ya que podría suponer un riesgo para el paciente y otras personas.

Deterioro psicomotor

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Al igual que otros medicamentos sedantes/hipnóticos, zolpidem tienen efectos depresivos en el sistema nervioso central. El riesgo de deterioro psicomotor, incluyendo el deterioro de la capacidad de conducir, aumenta si:

- Zolpidem se toma menos de 8 horas antes de realizar actividades que requieran alerta mental
- Se toma una dosis superior a la recomendada;
- Zolpidem se administra conjuntamente con otros depresores del SNC o con otros medicamentos que aumentan los niveles de zolpidem en sangre, con alcohol o drogas ilegales

Zolpidem debe tomarse en una sola toma inmediatamente al acostarse y no debe volver a administrarse durante la misma noche.

Tolerancia

Cierta pérdida de eficacia de los efectos hipnóticos de los compuestos sedantes/hipnóticos como zolpidem puede desarrollarse luego de su uso repetido durante unas pocas semanas.

Dependencia

El uso de zolpidem, puede conducir al desarrollo de abuso y/o dependencia física y psicológica. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. El riesgo de abuso y dependencia también es mayor en pacientes con enfermedades psiquiátricas previas y/o abuso de alcohol o drogas. Zolpidem debe utilizarse con la máxima precaución en pacientes con un existente o anterior abuso de alcohol o drogas.

Estos pacientes deben ser sometidos a una estricta supervisión durante la administración de hipnóticos. También se puede producir dependencia a dosis terapéuticas y/o en personas que no exhiban ningún factor de riesgo individualizado. Una vez que se haya desarrollado la dependencia física, la interrupción brusca del tratamiento irá acompañada por síntomas de abstinencia. Estos pueden consistir en cefaleas o dolores musculares, ansiedad extrema y tensión, inquietud, confusión, irritabilidad e insomnio.

En casos graves, pueden producirse los siguientes síntomas: alteraciones de la percepción de la realidad, despersonalización, hiperacusia, entumecimiento y hormigueo de las extremidades, hipersensibilidad a la luz, al ruido y al contacto físico, alucinaciones, delirio o convulsiones epilépticas.

Insomnio de rebote

Tras la retirada del agente hipnótico puede producirse un síndrome transitorio, en el que los síntomas que dieron lugar al tratamiento con benzodiacepinas o análogos de

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

benzodiacepinas reaparecen de forma aumentada. Esto puede acompañarse de otras reacciones, como cambios de humor, ansiedad e intranquilidad.

Es importante que el paciente sea consciente de la posibilidad de aparición de fenómenos de rebote, minimizando de este modo la ansiedad causada por la aparición de estos síntomas en caso de aparecer durante la retirada del medicamento.

Existen indicios de que, en el caso de las benzodiacepinas y análogos de benzodiacepinas de corta duración de acción, pueden manifestarse fenómenos de abstinencia dentro del intervalo de dosificación, en especial cuando la dosificación es elevada.

Dado que el riesgo de síntomas de abstinencia/fenómenos de rebote es mayor después de finalizar el tratamiento bruscamente, se recomienda reducir la dosis de forma gradual.

Lesiones graves

Debido a sus propiedades farmacológicas, el zolpidem puede causar somnolencia y una disminución del nivel de conciencia, lo que puede provocar caídas y, en consecuencia, lesiones graves

Grupos especiales de pacientes

El paciente de edad avanzada o pacientes debilitados debe recibir una dosis menor: ver la posología recomendada.

Debido a los efectos miorelajante y sedante, existe riesgo de caídas y las consiguientes lesiones, sobre todo en pacientes de edad avanzada cuando se levantan por la noche.

Aunque no es necesario realizar ajustes de dosis, se debe actuar con precaución en pacientes con insuficiencia renal

Las benzodiazepinas y los análogos de benzodiazepinas no están indicados en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática grave, puesto que pueden precipitar la aparición de una encefalopatía.

Pacientes con síndrome de QT largo

Como precaución de seguridad, la relación beneficio-riesgo del tratamiento con zolpidem debe sopesarse cuidadosamente en los pacientes con síndrome de QT largo congénito conocido.

Debido a que un estudio electrofisiológico cardíaco in vitro ha demostrado que zolpidem tiene el potencial de causar prolongación QT, no se pueden excluir posibles consecuencias en pacientes con síndrome QT largo.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

El uso de zolpidem no está recomendado en el embarazo. Los estudios en animales no han indicado un efecto dañino al respecto de la toxicidad reproductiva.

Zolpidem atraviesa la placenta

Si se prescribe zolpidem a una mujer en edad fértil, se le debe advertir de que se ponga en contacto con su médico si pretende quedarse embarazada o sospecha que pueda estarlo, con el fin de interrumpir la administración del producto.

Una gran cantidad de datos sobre mujeres embarazadas (más de 1.000 embarazos) recopilados a partir de estudios de cohortes, no mostraron indicios de un aumento de la incidencia de malformaciones tras la exposición a las benzodiazepinas o análogos a las benzodiazepinas durante el primer trimestre de embarazo. Sin embargo, en algunos estudios de casos y controles se observó un aumento de la incidencia de labio leporino y paladar hendido con el uso de benzodiazepinas durante el embarazo.

Se han descrito casos de reducción de los movimientos fetales y de variabilidad de la frecuencia cardíaca fetal tras la administración de benzodiazepinas durante el segundo y/o tercer trimestre del embarazo.

Si se administra zolpidem durante la última fase del embarazo o durante el parto, atendiendo a razones clínicas apremiantes, cabe esperar la aparición de efectos en el recién nacido tales como hipotermia, hipotonía (síndrome del lactante flácido), dificultades de alimentación y moderada depresión respiratoria, causadas por la acción farmacológica del producto. Se han notificados casos de depresión respiratoria neonatal grave.

Los niños nacidos de madres que han tomado benzodiazepinas o análogos de benzodiazepinas de manera crónica durante las últimas fases del embarazo pueden desarrollar síntomas de abstinencia en el periodo post-natal, como consecuencia de una dependencia física. Se recomienda un control postnatal adecuado del recién nacido.

Lactancia

Zolpidem pasa a la leche materna en pequeñas cantidades. Por lo tanto, las madres no deben usar zolpidem durante la lactancia.

Excipientes

Contiene Manitol y Sucralosa

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

La influencia de Edluar sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante.

Se debe advertir a los conductores de vehículos y operarios de maquinaria que, tal y como sucede con otros hipnóticos, puede existir un riesgo de aletargamiento, prolongación del tiempo de reacción, mareo, somnolencia, visión borrosa/doble, disminución de la capacidad de alerta y alteración de la capacidad para conducir a la mañana siguiente del tratamiento. Con el fin de reducir este riesgo, se recomienda un periodo de reposo de al menos 8 horas entre la administración de zolpidem y la conducción, el uso de maquinaria o cualquier trabajo que se realice en altura.

Se han observado casos de alteración de la capacidad para conducir y comportamientos como «conducción en estado somnoliento» en pacientes tratados en monoterapia con dosis terapéuticas de zolpidem.

Además, la combinación de zolpidem con alcohol u otros depresores del SNC aumenta el riesgo de que se manifiesten estos efectos. Se debe advertir a los pacientes de que no deben consumir alcohol ni otras sustancias psicoactivas mientras estén en tratamiento con zolpidem.

Reacciones adversas:

La somnolencia diurna, las emociones adormecidas, la lucidez mental reducida, la confusión, la fatiga, el dolor de cabeza, los mareos, la debilidad muscular, la ataxia y la visión doble son todos efectos secundarios que ocurren principalmente al comienzo del tratamiento y generalmente desaparecen de nuevo con el uso repetido. Otros efectos secundarios, como molestias gastrointestinales, cambios en la libido y reacciones de la piel, se dan solo ocasionalmente.

Hay indicios de que la aparición de efectos secundarios relacionados con el uso de zolpidem depende de la dosis; esto se aplica especialmente a algunos efectos secundarios experimentados en relación con el sistema nervioso central.

Las frecuencias se definen como:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$) Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Infecciones de las vías respiratorias superiores e inferiores

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Angiodema

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: Pérdida de apetito

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Alucinaciones, agitación, pesadillas, insensibilidad emocional, depresión

Poco frecuentes: Confusión, irritabilidad, inquietud, agresividad, sonambulismo (andar o conducir dormido), estado de euforia

Raras: trastornos de la libido.

Frecuencia no conocida: Delirios, ataques de ira, psicosis, conducta anormal, dependencia (síntomas de abstinencia, o efectos de rebote, que pueden aparecer después de suspender el tratamiento)

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Somnolencia, cefaleas, mareo, aumento del insomnio, trastornos cognitivos tales como amnesia anterógrada: (los efectos amnésicos se pueden asociar con conducta inapropiada), somnolencia durante el día siguiente

Poco frecuentes: Ataxia, parestesia, temblor, reducción del estado de alerta, trastorno del habla

Raros: Nivel de conciencia deprimido.

Trastornos oculares

Frecuentes: Diplopía

Poco frecuentes: Visión borrosa

Raros: Discapacidad visual

Trastornos del oído y laberinto

Frecuentes: Vértigo

Trastornos respiratorios, torácicos o mediastínicos

Muy raros: depresión respiratoria.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal.

Trastornos hepatobiliares

Poco Frecuentes: aumento de las enzimas hepáticas.

Raras: daño hepatocelular o mixtas

Trastornos en la piel y tejido subcutáneo

Frecuentes: Reacciones cutáneas

Poco frecuentes: erupción, prurito, hiperhidrosis.

Raras: urticaria.

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: dolor de espalda

Poco frecuentes: artralgia, mialgia, espasmos musculares, dolor de cuello y debilidad muscular.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Fatiga.

Raras: alteración de la marcha.

Frecuencia no conocida: tolerancia al medicamento,

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: cansancio.

Raras: alteraciones en el modo de andar.

Frecuencia no conocida: tolerancia al medicamento.

Amnesia

La amnesia anterógrada puede ocurrir con dosis terapéuticas, cuyo riesgo aumenta con dosis más altas. La amnesia puede estar asociada con un comportamiento inapropiado.

Depresión

La depresión preexistente puede desenmascarse con el uso de benzodiazepinas o sustancias similares a las benzodiazepinas.

Reacciones psiquiátricas y "paradójicas"

Cuando se utilizan las benzodiazepinas o sustancias similares a las benzodiazepinas, pueden producirse reacciones como inquietud, agitación, irritabilidad, agresión, delirio, ira, pesadilla, alucinaciones, psicosis, comportamiento inapropiado y otros trastornos del comportamiento. Estas reacciones aparecen con mayor probabilidad en pacientes de edad avanzada.

Dependencia

El uso (incluso en dosis terapéuticas) puede provocar dependencia física: suspender el tratamiento puede provocar síntomas de abstinencia o "rebote".

La dependencia psicológica también es posible. Se ha reportado abuso en drogadictos que son adictos a varias drogas.

Sobredosis

Síntomas

En casos de sobredosis en los que están involucrados zolpidem solo o con otros depresores del SNC (incluyendo alcohol), se han notificado casos que van desde la alteración de la consciencia hasta el coma y muerte.

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Los afectados se recuperaron completamente tras una sobredosis de hasta 400 mg de zolpidem, 40 veces superior a la dosis recomendada.

Tratamiento de la sobredosis

Deben emplearse medidas sintomáticas y de soporte generales. Cuando esté indicado, se debe proceder al lavado gástrico inmediato. Se deben administrar líquidos intravenosos según sea necesario. Si el vaciado del contenido gástrico no es beneficioso, se debe administrar carbón activado para reducir la absorción. Se debe considerar la vigilancia de las funciones respiratoria y cardiovascular en unidades de cuidados intensivos. No se deben emplear sedantes incluso en el caso en que el paciente presente excitación.

Se puede considerar el uso de flumazenilo cuando se observen síntomas graves. La administración de flumazenilo puede contribuir a la aparición de síntomas neurológicos (convulsiones). Debe considerarse la monitorización de las funciones respiratorias o cardiovasculares.

En el tratamiento de la sobredosis con cualquier medicamento, se debe tener en consideración que el paciente puede haber tomado múltiples medicamentos.

Debido al alto volumen de distribución y a la unión a proteínas de zolpidem, la hemodiálisis y la diuresis forzadas no son medidas eficaces.

Interacciones:

Es necesario actuar con precaución cuando se utilicen otros medicamentos psicoactivos. La coadministración de relajantes musculares puede potenciar el efecto relajante muscular y el riesgo de caídas, especialmente en pacientes ancianos y a dosis más altas.

Alcohol

No se recomienda la ingesta concomitante de alcohol. El efecto sedante se puede potenciar cuando se administra el medicamento en combinación con alcohol. Esto puede afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Combinación con depresores del sistema nervioso central

Puede potenciarse el efecto depresor del SNC si se usa en combinación con antipsicóticos (neurolepticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, antidepresivos, analgésicos narcóticos, antiepilépticos, anestésicos y antihistamínicos con efectos sedantes. Por consiguiente, el uso concomitante de zolpidem con estos medicamentos puede aumentar la somnolencia y la alteración psicomotriz al día siguiente, incluida la alteración de la capacidad para conducir. Así mismo, se han notificado casos aislados de alucinaciones visuales en pacientes tratados con

zolpidem junto con antidepresivos, incluidos bupropion, desipramina, fluoxetina, sertralina y venlafaxina.

La administración concomitante de fluvoxamina puede aumentar las concentraciones plasmáticas de zolpidem, por lo que no se recomienda su uso combinado.

Opioides

El uso concomitante de medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados como el zolpidem con opiáceos aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo del SNC. La dosificación y la duración del uso concomitante deben ser limitadas.

En el caso de los analgésicos narcóticos, se puede producir también un aumento de la euforia, lo que conduce a un incremento de la dependencia psicológica.

Inductores e inhibidores del CYP450.

La enzima principal es CYP3A4, pero también interviene CYP1A2. Las sustancias que inhiben el citocromo P450 pueden aumentar la concentración plasmática y potenciar el efecto del zolpidem.

Rifampicina induce el metabolismo de zolpidem, dando como resultado una reducción de aproximadamente 60% de las concentraciones plasmáticas máximas y, posiblemente, un descenso de la eficacia. Cabe esperar efectos similares con otros inductores potentes de enzimas citocromo P450, tales como carbamazepina, fenitoína y hierba de San Juan; no se recomienda el uso concomitante.

Se ha observado una reacción farmacocinética entre la hierba de San Juan y el zolpidem. La media del Cmax y el AUC se redujo (un 33,7 y un 30,0% menos, respectivamente) para el zolpidem cuando se administró el zolpidem solo. La administración conjunta de la hierba de San Juan puede reducir los niveles de zolpidem en la sangre. No se recomienda el uso concomitante.

Puede producirse interacción con zumo de pomelo (inhibidor de las enzimas de citocromo P450).

Los compuestos que inhiben las enzimas hepáticas (en particular, CYP3A4) pueden incrementar las concentraciones en plasma y potenciar la actividad de zolpidem. La administración concomitante de ciprofloxacino puede aumentar las concentraciones plasmáticas de zolpidem, por lo que no se recomienda su uso combinado.

Sin embargo, cuando se administra zolpidem con ketoconazol (200 mg, dos veces al día), que es un potente inhibidor de CYP3A4, se prolonga la semivida de eliminación de zolpidem, incrementando el AUC total y reduciendo el aclaramiento, en

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

comparación con zolpidem y placebo. El AUC durante la administración concomitante con ketoconazol aumenta en 83% en comparación con zolpidem solo. No es necesario ajustar por sistema la dosis de zolpidem, pero el paciente debe estar informado de que el uso de zolpidem junto con ketoconazol puede aumentar el efecto sedante.

Poblaciones especiales:

En pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia hepática, la biodisponibilidad de zolpidem está aumentada. Se reduce el aclaramiento y se prolonga la vida media de eliminación (aproximadamente 10 horas).

Dado que la concentración plasmática de zolpidem en los ancianos y en los pacientes con insuficiencia hepática es superior a la normal, puede ser necesario ajustar la dosis para estos grupos de pacientes

En pacientes con cirrosis hepática se ha observado un incremento de 5 veces del AUC y un aumento de 3 veces de la vida media.

Vía de administración: Sublingual

Dosificación y grupo etario:

La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible y no debe exceder las 2 semanas, incluyendo el periodo de retirada gradual del medicamento.

Una prolongación del periodo máximo de tratamiento no debe llevarse a cabo sin una reevaluación del estado del paciente, ya que el riesgo de abuso y dependencia se incrementa con la duración del tratamiento.

La dosis total de zolpidem no debe exceder de 10 mg en ningún paciente.

Adultos

El tratamiento se debe administrar en una única dosis y no se debe administrar ninguna dosis adicional durante la misma noche. La dosis diaria recomendada para adultos es de 10 mg tomados por la noche inmediatamente antes de acostarse. Se debe utilizar la dosis diaria eficaz más baja de zolpidem y no se debe superar los 10 mg.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) o debilitados

Los pacientes de edad avanzada o debilitados pueden ser especialmente sensibles a los efectos de zolpidem, por lo que se recomienda una dosis de 5 mg. No se deben superar estas dosis recomendadas.

Insuficiencia hepática

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

El paciente con insuficiencia hepática no elimina el medicamento con la misma rapidez como los pacientes con función hepática normal. Por lo tanto, la dosificación se debe iniciar con 5 mg en estos pacientes, prestando especial atención a los pacientes de edad avanzada. En el adulto (menores de 65 años), la dosificación se puede aumentar a 10 mg sólo si la respuesta clínica es inadecuada y el medicamento es bien tolerado. La insuficiencia hepática grave es una contraindicación.

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia respiratoria crónica

En pacientes con insuficiencia respiratoria crónica se recomienda una dosis más baja

Población pediátrica

No se recomienda el uso de zolpidem en niños y adolescentes menores de 18 años, debido a la ausencia de datos que justifiquen el uso en este grupo de edad.

Forma de administración

Vía sublingual.

Zolpidem actúa rápidamente y, por lo tanto, debe tomarse inmediatamente antes de acostarse o una vez en la cama. El comprimido debe colocarse debajo de la lengua y mantenerlo ahí hasta que se haya disuelto. Zolpidem no se debe tomar con las comidas o inmediatamente después de las mismas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Finalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto al presente concepto.

Norma Farmacológica: 19.17.1.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
N05CF02	ZOLPIDEM HEMITARTRATO	TABLETA SUBLINGUAL	5 mg

3.1.5.5 PROLEVO® 137 mcg

Expediente : 20267069
Radicado : 20231285641
Fecha : 09/11/2023
Interesado : PROCAPS S.A.

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co

 @invimacolombia

 Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Composición: Cada cápsula blanda contiene levotiroxina sódica 137 mcg

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:

Suplencia de la hormona Tiroidea.

Indicada en la supresión de concentraciones plasmáticas de TSH para remover el factor trófico en el tratamiento de cáncer de tiroides.

Solicitud: 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:

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicado 20231285641 la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario para levotiroxina sódica 137 mcg.

La Sala remite al interesado al concepto emitido en el Acta No. 09 de 2024 SEM en la cual la información farmacológica le aplica para la concentración 137 mcg.

Asimismo, la Sala encuentra que una vez revisada la documentación allegada respecto al estudio de bioequivalencia *in vitro* mediante Radicado 20231285641 del 09/11/2023, requiere al interesado en el sentido de:

1. Allegar “FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE) CÓDIGO: ASS-RSA-FM079” diligenciado de manera correcta e incorporado la información concerniente al estudio in vivo, dado que estos campos no fueron diligenciados. Si bien, el interesado opta a bioexención por proporcionalidad de la dosis de 137 mcg, dicha solicitud está condicionada al estudio in vivo del producto de la concentración de 150 mcg (PROLEVO 150 MCG).
2. Allegar información sobre el polimorfismo y la higroscopicidad de la materia prima utilizada en la fabricación del producto, dado que, cambios en la forma polimórfica puede conllevar a una afectación en la solubilidad y por tanto en el comportamiento farmacocinético del producto. Adjuntar soportes bibliográficos que respalden la información.
3. Certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco y que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que presenta para su registro (Numeral 7.8, anexo técnico 1 Resolución 1124 de 2016).

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

4. Sírvese informar el tamaño del lote sobre el cual se realizó el estudio de bioexención del producto PROLEVO 137 MCG, así como informar el tamaño del lote de escala industrial. Lo anterior, de acuerdo con lo establecido en el numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016: “las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible, se pueden utilizar lotes piloto o lotes de producción de pequeña escala, siempre que su tamaño no sea menor al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, lo que sea mayor, y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial. Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda.”
5. Dado que el interesado allega carta de aclaración en folios 12, informando que desarrolló un estudio in vivo del biolote Levotiroxina sódica 150 mcg Cápsula blanda (Protocolo No.: PRO-BEQ-LEVO-008-V.01) para soportar la bioexención por proporcionalidad de dosis de la concentración de 137 mcg, se solicita allegar dicho estudio, aprobado por la sala especializada de medicamentos de la comisión revisora para que repose en el presente expediente. Lo anterior con el fin de dar cumplimiento a lo establecido en el numeral 10.3.2. del anexo técnico 1 de la resolución 1124 de 2016, que establece lo siguiente:

“Una bioexención basada en la proporcionalidad de dosis de las formulaciones para una serie de concentraciones de un producto de origen múltiple, cuando los productos farmacéuticos son fabricados con el mismo proceso de fabricación, se podrá conceder cuando:

Un estudio de equivalencia in vivo ha sido realizado para al menos una de las concentraciones de la formulación. Como se describe en la sección 7.4.1, la concentración estudiada suele ser la mayor, a menos que se elija una menor, por razones de seguridad y el IFA sea altamente soluble y muestre una farmacocinética lineal;” (...)

6. Allegar el informe de resultados de perfiles de disolución con las respectivas firmas de aprobación, fecha de emisión y paginación. Lo anterior, teniendo en cuenta que el informe allegado en folios 6979 no se encuentra con las respectivas firmas de aprobación, así como tampoco se encuentra fechado ni paginado. Recuerde que debe cumplir con las buenas prácticas de documentación.
7. La validación analítica allegada en folios 7177 – 8446 no tiene alcance para la concentración de 137 mcg según refiere en folios 7182, por lo tanto, debe justificar como soporta el desarrollo de perfiles de disolución si la validación allegada no tiene alcance para los datos proporcionados.
8. Justificar por qué no se requirió la evaluación del parámetro efecto del filtro en las validaciones analíticas a pH 1.2, 4.5 y 6.8.

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

9. Justificar análisis estadístico por Bootstrap allegado en folios 8448-11270 teniendo en cuenta que no aporta análisis de los datos proporcionados.

3.1.5.6 BETASERC® OD 48mg

Expediente : 20275053
Radicado : 20241061430
Fecha : 13/03/2024
Interesado : LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene diclorhidrato de betahistina 48 mg

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

El síndrome de Ménière definido por la siguiente tríada de síntomas principales:

- Vértigo (con náuseas/vómitos)
- Pérdida de audición (duro de audición)
- Tinnitus
- Tratamiento sintomático del vértigo vestibular.

Solicitud: 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:

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto 2024_CCDS000335 versión 8, allegado mediante radicado No. 20241061430
- Información para prescribir 2024_CCDS000335 versión 8, allegado mediante radicado No. 20241061430

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241061430 se presenta solicitud de evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica y nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario para diclorhidrato de betahistina tabletas de liberación prolongada por 48 mg (Betaser® OD 48mg), asimismo, aprobación de inserto 2024_CCDS000335 versión 8 e información para prescribir 2024_CCDS000335 versión 8, allegados mediante Radicado No. 20241061430.

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Justifica la nueva forma farmacéutica con el argumento de facilidad de administración una vez al día en lugar de 2 a 4 y mejora de adherencia.

La Sala recomienda requerir al interesado para incluir los siguientes textos:

- Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
 - Betahistina está indicada para el síndrome de Menière definido por la triada de síntomas vértigo, pérdida de audición y acúfenos. Esta enfermedad puede afectar negativamente la capacidad para conducir y usar máquinas. En los ensayos clínicos específicamente diseñados para investigar la capacidad para conducir o usar máquinas, betahistina no tuvo efectos o fueron insignificantes.
- En sobredosis adicionar:
 - Se observaron complicaciones más graves (por ejemplo convulsiones, complicaciones pulmonares o cardíacas) en casos de sobredosis intencionada de betahistina en especial en combinación con otros medicamentos sobredosificados.
 - El tratamiento de la sobredosis debe incluir medidas de soporte estándar.

Asimismo, recomienda requerir al interesado en el sentido de:

Estudio in vivo en condiciones de ayuno – Código AS/AN/SEP-20/0044

- Justificar el estudio de bioequivalencia realizado frente al innovador, por cuanto no tienen la misma liberación (inmediata vs. prolongada).
- Indicar las guías internacionales para el producto específico que fueron usadas como soporte del diseño del estudio.
- Aclarar el tamaño del producto test Lote 05-018-CT20A, ya que el certificado de análisis indica que corresponde solo a 300 unidades (folio 6363). Tenga en cuenta lo establecido en el numeral 7.3.1 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016: *“Las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible, se pueden utilizar lotes piloto o lotes de producción de pequeña escala, siempre que su tamaño no sea menor al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, lo que sea mayor, y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial. Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda.”*

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

- Allegar los soportes cromatográficos (mínimo 20%) de la validación bioanalítica, con información que permita trazabilidad (fecha de lectura, identificación de la muestra, analista, entre otros).
- Allegar la póliza de aseguramiento que cubrió a los participantes del estudio código: AS/AN/SEP-20/0044. En el folio referenciado en el formato de presentación no se evidencia el documento.
- Allegar el “FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE)”, identificado con código ASS-RSA-FM079, diligenciado de manera adecuada ya que los folios referidos no coinciden con el dossier. Tenga en cuenta que el formato es muy claro en la información que se espera encontrar en el folio referido por el interesado. Se evidencia información repetida, por ejemplo, anexo 3 aleatorización de cromatogramas (en folios 6937 y 7958); carta aprobación del comité de ética (en folio 6789 y 6457); informe de actualización del estudio (en folios 6443 y 6806); anexo 7 Informe de validación del método (en folios 7654 y 8675); anexo 8 Resumen de la validación del método analítico (en folio 7886 y 8907); anexo 9 addendum del informe de validación (en folio 7906 y 8927); anexo 10 resumen del adendum 01 de la validación del método analítico (en folios 7955 y 8976); programa de aleatorización (en folios y 9091); informe integrado del estudio (en folios 6334 y 9148); informe general de monitoreo del patrocinador (en folios 6447 y 9158), entre otros.
- Allegar información de los países de referencia en los cuales se encuentra comercializado el producto BETASERC® OD 48MG (Diclorhidrato de Betahistina 48mg tabletas de liberación prolongada) fabricado por ABBOTT LABORATORIES DE MÉXICO, S.A. DE C.V., con domicilio en Calzada de Tlalpan No. 3092, Colonia Ex Hacienda Coapa C.P. 04980, Coyoacán, Ciudad de México.

Estudio in vivo código: BETA1009:

- Aclarar y allegar soportes si el producto de prueba del estudio in vivo código BETA1009, es idéntico al producto farmacéutico que presenta para su registro (Numeral 7.8, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016). En el estudio se reporta que el fabricante del producto es Chemical Diversity Research Institute Joint Stock Company (CDRI JSC), Russia (folio 9284 y 9735 y 10212) y el fabricante solicitado en el registro sanitario es ABBOTT LABORATORIES DE MÉXICO, S.A. DE C.V.
- Justificar técnicamente el diseño del estudio comparativo de Betahistina MR 48 mg en condiciones de ayuno vs. condiciones de alimentación (folio 9322).
- Aclarar la concentración del producto del estudio in vivo código BETA1009, por cuanto en la fórmula cuali-cuantitativa, indica que corresponde a 24 mg (folio 9284, 9298 y 9324), sin embargo, el producto es betahistina 48mg.
- Allegar para la validación de la metodología bioanalítica los parámetros de: integridad de la dilución, contaminación por arrastre y estabilidad a largo plazo, acorde al numeral 7.5 de la Resolución 1124 de 2016. Adicionalmente, allegar los soportes cromatográficos (mínimo 20%) de la validación bioanalítica, con información que permita trazabilidad (fecha de lectura, identificación de la muestra, analista, entre otros).

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co

 @invimacolombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

- Adjuntar los soportes que demuestren que los centros que realizaron las etapas clínica y analítica (Limited Liability Company Uromed (OOO Uromed (LLC) y RI ChemRar, LLC), se encontraban certificados o reconocidos por una autoridad sanitaria de referencia en el período en el cual se desarrolló el estudio (2016) (artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016, modificado por el artículo 2 de la Resolución 662 de 2022).
- Indicar y allegar soportes del tamaño del lote del producto de estudio lote 010816. Tenga en cuenta lo establecido en el numeral 7.3.1 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016: *“Las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible, se pueden utilizar lotes piloto o lotes de producción de pequeña escala, siempre que su tamaño no sea menor al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, lo que sea mayor, y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial. Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda.”*
- Adjuntar la carta de aprobación del protocolo de investigación por parte de un comité de ética certificado.
- Allegar la póliza de aseguramiento que cubrió a los participantes del estudio código: BETA1009.
- Allegar el “FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE)”, identificado con código ASS-RSA-FM079, diligenciado de manera adecuada ya que muchos de los campos fueron marcados como no aplica (composición, dosificación, titular, fabricante, entre otros) y los folios referidos no coinciden con el dossier. Tenga en cuenta que el formato es muy claro en la información que se espera encontrar en el folio referido por el interesado.

3.1.9 Modificación de dosificación y posología

3.1.9.1 ABRAXANE

Expediente : 20064116
 Radicado : 20231055240 / 20241301298
 Fecha : 21/11/2024
 Interesado : BRISTOL MYERS SQUIBB DE COLOMBIA S.A / Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición: Cada frasco vial contiene 100 mg de paclitaxel en nano partículas

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Indicaciones:

- Cáncer de mama metastásico: está indicado para tratar el cáncer de mama en caso de fracasar la quimioterapia combinada para la enfermedad metastásica o la recidiva dentro de los 6 meses de quimioterapia adyuvante. El tratamiento previo debe haber incluido una antraciclina, a menos que ésta esté clínicamente contraindicada.
- Cáncer de pulmón no microcítico: está indicado como alternativo en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico en combinación con carboplatino en pacientes que no son candidatos para cirugía curativa o terapia de radiación.
- Adenocarcinoma de páncreas metastásico: está indicado para el tratamiento de adenocarcinoma de páncreas metastásico en combinación con gemcitabina.

Solicitud: el interesado da respuesta al Auto No. 2024015384 y solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto para el usuario Versión Agosto 2020, allegado mediante radicado No. 20241301298
- Información para prescribir Versión Agosto 2020, allegado mediante radicado No. 20241301298

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado como respuesta de Auto, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- Nueva dosificación/grupo etario
- Nuevas precauciones y Advertencias
- Nuevas Reacciones Adversas
- Nuevas Interacciones
- Inserto para el usuario, Versión: Inserto Agosto 2020
- Información para el prescriptor, Versión: Información Para Prescribir (IPP) Agosto 2020

NUEVA DOSIFICACIÓN / GRUPO ETARIO

Instrucciones importantes para la administración

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

NO SUSTITUYA POR O CON OTRA FORMULACIÓN DE PACLITAXEL. ABRAXANE® tiene instrucciones de dosificación y administración diferentes a otros productos con paclitaxel.

Monitorear cuidadosamente el sitio de infusión por extravasación o infiltración de droga durante la administración. Limitar la infusión de ABRAXANE® a 30 minutos puede reducir el riesgo de reacciones relacionadas a la infusión [ver Reacciones Adversas]

Considerar medicación previa en pacientes que hayan tenido anteriormente reacciones de hipersensibilidad a ABRAXANE®. No volver a tratar pacientes que hayan experimentado hipersensibilidad severa a ABRAXANE® [Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones]

Dosificación recomendada para Cáncer de mama metastásico

En caso de fracasar la quimioterapia combinada para el cáncer de mama metastásico o la recidiva dentro de los 6 meses de quimioterapia adyuvante, la dosis recomendada de ABRAXANE® es 260 mg/m² administrados en forma intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Dosificación recomendada para Cáncer de pulmón no microcítico

La dosis recomendada de ABRAXANE® es 100 mg/m² administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos los Días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 21 días. Administrar carboplatino en el Día 1 de cada ciclo de 21 días inmediatamente después de ABRAXANE® [ver Estudios clínicos].

Dosificación recomendada para Adenocarcinoma de páncreas

La dosis recomendada de ABRAXANE® es 125 mg/m² administrada como infusión intravenosa durante 30-40 minutos los Días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días. Administrar gemcitabina inmediatamente después de ABRAXANE® los Días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días [ver Estudios clínicos].

Modificaciones de la dosificación para insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa, reducir la dosis inicial de ABRAXANE® de acuerdo a lo indicado en la Tabla 1.

Tabla 1: Recomendaciones de dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa

	Niveles de SGOT (AST)		Niveles de bilirrubina	DOSIS DE ABRAXANE® ^a		
				MBC	NSCLC ^c	Adenocarcinoma de páncreas ^c
Moderada	< 10 x ULN	Y	> 1,5 a ≤ 3 x ULN	200 mg/m ² ^b	80 mg/m ² ^b	no recomendado

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Severa	< 10 x ULN	Y	> 3 a ≤ 5 x ULN	200 mg/m ² b	80 mg/m ² b	no recomendado
	> 10 x ULN	O	> 5 x ULN	no recomendado	no recomendado	No recomendado

AST = Aspartato aminotransferasa; MBC = Cáncer de mama metastásico; NSCLC = Cáncer de pulmón no microcítico, ULN = Límite superior de la normalidad.

a Las recomendaciones de dosificación son para el primer curso de terapia. La necesidad de un ajuste adicional de la dosis en los ciclos posteriores debe basarse en la tolerancia individual.

b El aumento de la dosis a 260 mg/m² en pacientes con cáncer de mama metastásico o a 100 mg/m² en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico debe considerarse en ciclos subsiguientes si el paciente tolera la dosis reducida durante 2 ciclos.

c Los pacientes con niveles de bilirrubina por encima del límite superior a lo normal fueron excluidos de los estudios clínicos para cáncer pancreático o de pulmón.

Modificaciones de la dosificación por reacciones adversas

Cáncer de mama metastásico

En los pacientes que presentan neutropenia severa (neutrófilos inferiores a 500 células/mm³ durante una semana o más) o neuropatía sensitiva severa durante el tratamiento con ABRAXANE®, debe reducirse la dosis a 220 mg/m² en los ciclos posteriores de ABRAXANE®. En caso de recurrencia de neutropenia severa o de neuropatía sensitiva severa, efectuar una nueva reducción de la dosis a 180 mg/m². En caso de neuropatía sensitiva de Grado 3, interrumpir el tratamiento hasta la resolución a Grado 1 o 2 y a continuación reducir la dosis para todos los ciclos posteriores de ABRAXANE® [ver Contraindicaciones, Advertencias y precauciones y Reacciones adversas].

Cáncer de pulmón no microcítico

- No administrar ABRAXANE® el día 1 del ciclo hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) sea al menos de 1.500 células/mm³ y el recuento plaquetario sea al menos de 100.000 células/mm³ [ver Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones adversas].
- En pacientes que desarrollan neutropenia o trombocitopenia severa, suspender el tratamiento hasta que los recuentos se recuperen a un recuento absoluto de neutrófilos de al menos 1.500 células/mm³ y un recuento de plaquetas de al menos 100.000 células/mm³ el día 1 o un recuento absoluto de neutrófilos de al menos 500 células/mm³ y un recuento de plaquetas de al menos 50.000 células/mm³ los Días 8 o 15 del ciclo. Al reiniciar la dosis, reducir permanentemente las dosis de ABRAXANE® y carboplatino, tal como figura en la Tabla 2.
- Suspender ABRAXANE® en caso de neuropatía periférica de Grado 3-4. Retomar ABRAXANE® y carboplatino en dosis reducidas (ver Tabla 2) cuando la neuropatía periférica mejore a Grado 1 o se haya resuelto por completo [ver Advertencias y Precauciones y Reacciones adversas].

Tabla 2. Reducciones de dosis permanentes en caso de reacciones adversas hematológicas y neurológicas en NSCLC

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



@invimacolombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Reacción adversa	Ocurrencia	Dosis de ABRAXANE® semanal (mg/m ²)	Dosis de carboplatino cada 3 semanas (AUC mg·min/ml)
Fiebre neutropénica (ANC menor a 500/mm ³ con fiebre >38°C) ○ Retraso del próximo ciclo de más de 7 días en caso de ANC menor a 1500/mm ³ ○ ANC menor a 500/mm ³ durante más de 7 días	Primera	75	4,5
	Segunda	50	3
	Tercera	Discontinuar tratamiento	
Recuento plaquetario menor a 50.000/mm ³	Primera	75	4,5
	Segunda	Discontinuar tratamiento	
Neuropatía sensorial severa – Grado 3 o 4	Primera	75	4,5
	Segunda	50	3
	Tercera	Discontinuar tratamiento	

Adenocarcinoma de páncreas

En la Tabla 3 se indican las reducciones de los niveles de dosis para pacientes con adenocarcinoma de páncreas, según se hace referencia en las Tablas 4 y 5.

Tabla 3. Reducciones de los niveles de dosis para pacientes con adenocarcinoma de páncreas

Nivel de dosis	ABRAXANE® (mg/m ²)	Gemcitabina (mg/m ²)
Dosis completa	125	1000
1 ^{era} reducción de dosis	100	800
2 ^{da} reducción de dosis	75	600
Si se requiere reducción adicional de dosis	Discontinuar	Discontinuar

En la Tabla 4 se brindan las modificaciones de dosis recomendadas para neutropenia y trombocitopenia para pacientes con adenocarcinoma de páncreas.

Tabla 4. Recomendación y modificaciones de dosis para neutropenia y/o trombocitopenia al inicio de un ciclo o dentro de un ciclo para pacientes con adenocarcinoma de páncreas

Día del ciclo	ANC (células/mm ³)		Recuento de plaquetas (células/mm ³)	ABRAXANE®/Gemcitabina
Día 1	< 1500	O	< 100.000	Posponer las dosis hasta la recuperación
Día 8	500 a < 1000	O	50.000 a < 75.000	Reducir 1 nivel de dosis
	< 500	O	< 50.000	Suspender dosis
Día 15: Si las dosis del Día 8 se redujeron o se administraron sin modificación:				
	500 a < 1000	O	50.000 a < 75.000	Reducir 1 nivel de dosis del Día 8
	< 500	O	< 50.000	Suspender dosis
Día 15: Si las dosis del Día 8 se suspendieron:				
	≥ 1000	O	≥ 75.000	Reducir 1 nivel de dosis del Día 1
	500 a < 1000	O	50.000 a < 75.000	Reducir 2 niveles de dosis del Día 1
	< 500	O	< 50.000	Suspender dosis

ANC = recuento absoluto de neutrófilos

En la Tabla 5 se brindan las modificaciones de dosis recomendadas para otras reacciones adversas medicamentosas en pacientes con adenocarcinoma de páncreas.

Tabla 5. Modificaciones de la dosis para otras reacciones adversas medicamentosas en pacientes con adenocarcinoma de páncreas.

Reacción adversa	ABRAXANE®	Gemcitabina
Neutropenia febril: Grado 3 o 4	Suspender hasta que se resuelva la fiebre y ANC ≥ 1500; reanudar en el nivel de dosis inmediato inferior	
Neuropatía periférica: Grado 3 o 4	Suspender hasta que mejore a ≤ Grado 1; reanudar en el nivel de dosis inmediato inferior	Sin reducción de dosis
Toxicidad cutánea: Grado 2 o 3	Reducir al nivel de dosis inmediato inferior; discontinuar tratamiento si persiste la toxicidad	
Toxicidad gastrointestinal: Mucositis o diarrea grado 3	Suspender hasta que mejore a ≤ Grado 1; reanudar en el nivel de dosis inmediato inferior	

Preparación para la administración intravenosa

ABRAXANE® es un fármaco citotóxico. Seguir los procedimientos correspondientes de manipulación y desecho especiales.¹ Se recomienda usar guantes. Si **ABRAXANE®** (polvo liofilizado o suspensión reconstituida) entra en contacto con la piel, lavarla inmediata y completamente con jabón y agua. Tras la exposición tópica a paclitaxel, las reacciones pueden incluir picazón, ardor y enrojecimiento. Si

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co

 @invimacolombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

ABRAXANE® entra en contacto con las membranas mucosas, éstas deben lavarse completamente con abundante agua.

ABRAXANE® se presenta como polvo liofilizado estéril para su reconstitución antes de su uso.

LEER TODAS LAS INSTRUCCIONES DE PREPARACIÓN ANTES DE LA RECONSTITUCIÓN.

1. En forma aséptica, reconstituir cada vial inyectando 20 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9%.
2. Inyectar lentamente los 20 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9%, durante por lo menos 1 minuto, usando una jeringa estéril para dirigir el flujo de la solución hacia el INTERIOR DE LA PARED DEL VIAL.



3. **NO INYECTAR** la solución de cloruro de sodio al 0,9%, directamente sobre el polvo liofilizado ya que se producirá espuma.
4. Una vez que se haya completado la inyección, dejar reposar el vial durante por lo menos 5 minutos para asegurar la humectación adecuada del polvo liofilizado.
5. Agitar suavemente y/o invertir el vial lentamente durante por lo menos 2 minutos hasta completar la disolución del polvo. Evitar la formación de espuma.
6. Si se forma espuma o grumos, se debe dejar reposar la solución durante por lo menos 15 minutos hasta que desaparezca la espuma.

Cada ml de fórmula reconstituida contiene 5 mg/ml de paclitaxel.

La suspensión reconstituida debe tener un aspecto lechoso y homogéneo sin precipitados visibles. Si se observa precipitación o sedimentación, se debe invertir de nuevo el vial suavemente para asegurar la resuspensión completa antes de su uso. Descartar la suspensión reconstituida si se observan precipitados. Descartar cualquier parte no usada.

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



@invimacolombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Calcular el volumen de dosis total exacta de suspensión de 5 mg/ml necesaria para el paciente y extraer lentamente el volumen de dosis de la suspensión reconstituida de la(s) ampolla(s) e introducirlo en la jeringa: Volumen de dosis (ml) = Dosis total (mg)/5 (mg/ml).

Inyectar la cantidad apropiada de ABRAXANE® reconstituido en una bolsa de infusión intravenosa vacía y estéril [recipientes de cloruro de polivinilo (PVC) plastificados, bolsa intravenosa de tipo PVC o sin PVC]. No es necesario el uso de envases de solución especiales sin DEHP o de sets de administración para preparar o administrar infusiones de ABRAXANE®. El uso de dispositivos médicos que contengan aceite siliconado 98. como lubricante (es decir, jeringas y bolsas intravenosas) para reconstituir y administrar ABRAXANE® puede resultar en la formación de hebras proteináceas.

Inspeccionar visualmente la suspensión reconstituida de ABRAXANE® que está dentro de la bolsa intravenosa antes de su administración. Desechar la suspensión reconstituida si se observan hebras proteináceas, partículas o cambios de coloración.

Estabilidad

Los viales sin abrir de ABRAXANE® permanecen estables hasta la fecha indicada en el envase mientras se conserven a una temperatura no mayor a 30°C en el envase original. El congelamiento o refrigeración no afectan negativamente la estabilidad del producto.

Estabilidad de la suspensión reconstituida en el vial

ABRAXANE® reconstituido en el vial debe usarse inmediatamente, pero puede refrigerarse entre 2°C a 8°C por un máximo de 24 horas, en caso de ser necesario. Si no se usa inmediatamente, cada vial de suspensión reconstituida debe colocarse nuevamente en el estuche original para protegerlo de la luz intensa. Descartar cualquier parte no usada.

Estabilidad de la suspensión reconstituida en la bolsa de infusión

La suspensión para infusión, cuando se prepara según las recomendaciones de la bolsa de infusión, debe usarse en forma inmediata, pero puede refrigerarse entre 2°C a 8°C y protegerse de la luz intensa por un máximo de 24 horas.

El tiempo total combinado de almacenamiento refrigerado de ABRAXANE® reconstituido dentro del vial y dentro de la bolsa de infusión es de 24 horas. Esto puede seguirse por un almacenamiento dentro de la bolsa de infusión a temperatura ambiente (aproximadamente 25°C) y expuesto a la luz por un máximo de 4 horas. Descartar cualquier parte no usada.

NUEVAS PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Mielosupresión severa

La mielosupresión severa (principalmente neutropenia) depende de la dosis y es una toxicidad limitante de dosis de ABRAXANE®. En estudios clínicos, la neutropenia Grado 3-4 ocurrió en el 34% de pacientes con cáncer de mama metastásico (MBC), en el 47% de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) y en el 38% de los pacientes con cáncer pancreático.

Se debe realizar un monitoreo en busca de neutropenia severa y trombocitopenia por medio de hemogramas completos de forma frecuente, incluido uno previo a la dosis en el Día 1 (en caso de MBC) y los Días 1, 8 y 15 (en caso de NSCLC y cáncer pancreático). No administrar ABRAXANE® a pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (ANC) basal inferior a 1.500 células/mm³ [ver *Contraindicaciones*].

En caso de presentarse neutropenia severa (<500 células/mm³ durante siete días o más) en el transcurso del tratamiento con ABRAXANE®, reducir la dosis de ABRAXANE® en los ciclos posteriores en pacientes con MBC o NSCLC.

En pacientes con MBC, reiniciar el tratamiento con ciclos cada 3 semanas de ABRAXANE® luego de recuperar el ANC a un nivel >1.500 células/mm³ y las plaquetas a un nivel >100.000 células/mm³.

En pacientes con NSCLC, reiniciar el tratamiento si se lo recomienda (con dosis reducidas permanentemente tanto para ABRAXANE® semanal como para carboplatino cada 3 semanas luego de recuperar el ANC a por lo menos 1.500 células/mm³ y el recuento plaquetario a al menos 100.000 células/mm³ en el Día 1 o el ANC a al menos 500 células/mm³ y el recuento plaquetario a al menos 50.000 células/mm³ los Días 8 o 15 del ciclo [ver *Dosificación y administración*].

En pacientes con adenocarcinoma de páncreas, suspender ABRAXANE® y gemcitabina si el ANC es menor de 500 células/mm³ o las plaquetas son menos de 50.000 células/mm³ y posponer el inicio del siguiente ciclo si el ANC es menor de 1.500 células/mm³ o el recuento de plaquetas es menor de 100.000 células/mm³ en el Día 1 del ciclo. Reanudar el tratamiento con la reducción de dosis apropiada si se recomienda [ver *Dosificación y administración*].

Neuropatía Severa

La neuropatía sensitiva es dependiente de la dosis y del esquema de dosis [ver *Reacciones adversas*]. En caso de presentarse neuropatía sensitiva ≥ de Grado 3, interrumpir el tratamiento con ABRAXANE® hasta la resolución a Grado 1 o 2 de cáncer de mama metastásico o hasta la resolución a ≤ Grado 1 de NSCLC y cáncer

pancreático, seguido de una reducción de la dosis para todos los ciclos posteriores de ABRAXANE® [ver *Dosificación y administración*].

La aparición de neuropatía sensorial de grado 1 o 2 generalmente no requiere modificación de la dosis. Cuando ABRAXANE se usa como monoterapia, si se desarrolla neuropatía sensorial de grado 3, el tratamiento debe suspenderse hasta que se resuelva a grado 1 o 2, seguido de una reducción de la dosis para todos los cursos subsecuentes de ABRAXANE.

Para el uso en combinación de ABRAXANE y Gemcitabina, si se desarrolla neuropatía periférica de grado 3 o superior, suspenda el tratamiento con ABRAXANE hasta que se resuelva a Grado 1 y reanúdelo a una dosis reducida para todos los cursos subsecuentes de ABRAXANE. El tiempo medio hasta la primera aparición de neuropatía periférica de grado 3 fue de 140 días, y el tiempo medio para la mejoría de la neuropatía periférica de grado 3 a grado 0 o 1 fue de 29 días. De los pacientes cuyo tratamiento fue interrumpido debido a neuropatía periférica, el 44% (31/70 pacientes) pudieron reanudar ABRAXANE a una dosis reducida. Ningún paciente tratado con ABRAXANE/gemcitabina tuvo neuropatía periférica de grado 4.

Sepsis

Se observó sepsis en el 5% de los pacientes con o sin neutropenia que recibieron ABRAXANE® en combinación con gemcitabina. La obstrucción biliar o la presencia de un stent biliar constituyeron factores de riesgo de sepsis severa o fatal. Si un paciente contrae fiebre (independientemente del ANC), iniciar el tratamiento con antibióticos de amplio espectro. Para la neutropenia febril, interrumpir ABRAXANE® y gemcitabina hasta que se resuelva la fiebre y el ANC sea ≥ 1.500 ; luego reanudar el tratamiento a niveles de dosis reducidos [ver *Dosificación y administración*].

Neumonitis

Se observó neumonitis, incluidos algunos casos que fueron fatales, en el 4% de los pacientes que recibieron ABRAXANE® en combinación con gemcitabina. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis e interrumpir ABRAXANE® y gemcitabina durante la evaluación de una presunta neumonitis.

Luego de descartar una etiología infecciosa y tras realizar un diagnóstico de neumonitis, discontinuar permanentemente el tratamiento con ABRAXANE® y gemcitabina.

Hipersensibilidad severa

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad severas y en ocasiones fatales, incluyendo reacciones anafilácticas. En los pacientes que hayan experimentado

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

reacciones severas de hipersensibilidad a ABRAXANE® no debe reiniciarse el tratamiento con esta droga [ver *Contraindicaciones*].

Se ha reportado hipersensibilidad cruzada entre ABRAXANE® y otros taxanos, lo cual puede incluir reacciones graves tales como anafilaxis. Debe monitorearse rigurosamente a los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a otros taxanos durante el inicio del tratamiento con ABRAXANE®.

Se han reportado anafilaxis y reacciones de hipersensibilidad severas caracterizadas por disnea e hipotensión que requieren tratamiento, angioedema, y urticaria generalizada en 2 % - 4 % de los pacientes que reciben paclitaxel. Han ocurrido reacciones fatales en pacientes a pesar de la medicación previa. Todos los pacientes deberían ser tratados previamente con corticosteroides, difenhidramina y Antagonistas H2. Los pacientes que experimentan reacciones severas de hipersensibilidad a paclitaxel no deberían ser desafiados nuevamente con el medicamento.

Uso en Pacientes con insuficiencia hepática

La exposición y la toxicidad de paclitaxel pueden aumentar en pacientes con insuficiencia hepática. Monitorear rigurosamente a pacientes con insuficiencia hepática por mielosupresión severa.

No se recomienda ABRAXANE® en pacientes que tengan una bilirrubina total >5 x ULN o una AST >10 x ULN. No se recomienda ABRAXANE® en pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico que tengan insuficiencia hepática moderada a severa (bilirrubina total $>1,5$ x ULN y AST ≤ 10 x ULN). La dosis inicial debe reducirse en pacientes que padezcan insuficiencia hepática moderada o severa [ver *Dosificación y administración, Uso en poblaciones específicas y Farmacología clínica*].

Albúmina (Humana)

ABRAXANE® contiene albúmina (humana), un derivado de la sangre humana. Sobre la base de una selección eficiente de donantes y de procesos de elaboración del producto, existe un riesgo remoto de transmisión de enfermedades virales. También se considera extremadamente remoto un riesgo teórico de transmisión de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD). No se han identificado casos de transmisión de enfermedades virales o CJD para la albúmina.

Toxicidad embrionofetal

Basándose en el mecanismo de acción y los hallazgos en animales, ABRAXANE® puede causar daños al feto cuando se administra a una mujer embarazada. En

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



@invimacolombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

estudios de reproducción animal, la administración de partículas de paclitaxel ligado a albúmina en ratas durante la preñez en dosis inferiores a la dosis máxima recomendada en humanos, sobre la base de la superficie corporal, provocó toxicidad embriofetal, incluso mortalidad intrauterina, aumento de reabsorciones, menor número de fetos vivos y malformaciones.

Debe advertirse a las mujeres con capacidad reproductiva sobre el posible riesgo para el feto. Recomendar a las mujeres con capacidad reproductiva que usen anticoncepción eficaz y que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con ABRAXANE® y durante un mínimo de seis meses posteriores a la última dosis de ABRAXANE® [ver *Uso en poblaciones específicas y Farmacología Clínica*].

Basándose en hallazgos de estudios de toxicidad genética y de reproducción animal, recomendar a los pacientes varones con parejas femeninas con capacidad reproductiva que usen métodos de anticoncepción efectivos y eviten engendrar un hijo durante el tratamiento con ABRAXANE® y durante un mínimo de tres meses posteriores a la última dosis de ABRAXANE® [ver *Uso en poblaciones específicas y Toxicidad Preclínica*]

Riesgo Cardiovascular

Se ha reportado bloqueo AV durante el tratamiento con paclitaxel, así como con el paclitaxel ligado a albúmina [nab] ABRAXANE. La información de ensayos clínicos estima que la incidencia de bloqueo auriculoventricular (bloqueo AV) en pacientes tratados con ABRAXANE es de 1/1310 (0.08%). En el entorno post-mercado, un paciente sin factores de riesgo confundentes requirió la colocación de un marcapasos. Se observaron anomalías en el ECG en el 60% de los pacientes tratados con ABRAXANE en el ensayo aleatorizado de cáncer de mama metastásico. Entre los pacientes con un ECG normal antes de la entrada al estudio, el 35% de los pacientes tratados con ABRAXANE desarrollaron una traza anormal mientras estaban en el estudio. Se debe considerar el monitoreo del ECG, particularmente en pacientes que están predispuestos a riesgos cardíacos por malignidad subyacente, comorbilidades o uso concomitante de medicamentos quimioterapéuticos que pueden ser cardiotoxicos, durante el tratamiento con ABRAXANE. Los pacientes que presenten signos y síntomas de bloqueo AV deben ser monitoreados adicionalmente y se debe administrar la terapia médica apropiada.

Riesgo Oftalmológico

Se han reportado casos de reducción de la agudeza visual debido a edema macular quístico (CME) durante el tratamiento con ABRAXANE así como con otros taxanos. La mayoría de los informes de CME se han resuelto después de la suspensión del tratamiento con taxanos. Los pacientes con deterioro visual durante el tratamiento con ABRAXANE deben someterse a un examen oftalmológico completo y rápido. ABRAXANE debe ser discontinuado si se confirma un diagnóstico de CME.

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Reacciones en el Sitio de Inyección

Las reacciones en el sitio de inyección pueden ocurrir con ABRAXANE. Dada la posibilidad de extravasación, es aconsejable monitorear de cerca el sitio de infusión para detectar una posible infiltración durante la administración del medicamento.

Monitoreo y Pruebas de Laboratorio

Para monitorear la aparición de supresión de la médula ósea, principalmente neutropenia, que puede ser severa y resultar en infección, se recomienda realizar recuentos frecuentes de células sanguíneas periféricas en todos los pacientes que reciben ABRAXANE. Los pacientes no deben ser tratados con ciclos subsecuentes de ABRAXANE hasta que los neutrófilos se recuperen a un nivel > 1.500 células/mm³ y las plaquetas se recuperen a un nivel > 100.000 células/mm³.

Otros

Raramente se ha notificado colitis pseudomembranosa, incluyendo casos en pacientes no tratados conjuntamente con antibióticos. Esta reacción podría ser considerada en el diagnóstico diferencial de casos de diarrea grave o persistente que aparecen durante o inmediatamente después del tratamiento con paclitaxel.

- Paclitaxel en combinación con radioterapia en el tratamiento del carcinoma de pulmón, sin tener en cuenta la secuencia del tratamiento, puede contribuir al desarrollo de neumonitis intersticial.

Conducción y Manejo de Maquinaria

Los eventos adversos como fatiga, debilidad y malestar pueden afectar la capacidad de conducir y usar máquinas

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de los riesgos

Sobre la base de su mecanismo de acción y los descubrimientos en animales, ABRAXANE® puede causar daño fetal al administrarse a mujeres embarazadas. [ver *Farmacología Clínica*]. No se cuenta con datos sobre humanos que informen el riesgo asociado con el fármaco.

En estudios de reproducción animal, la administración de partículas de paclitaxel ligado a albúmina a ratas durante la preñez durante el período de organogénesis, resultó en toxicidad embriofetal a dosis de aproximadamente el 2% de la dosis diaria

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



@invimacolombia
Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

máxima recomendada en humanos sobre la base de mg/m^2 [ver Datos]. Advertir a las mujeres con capacidad reproductiva sobre el posible riesgo para el feto.

No se conoce la tasa prevalente de defectos congénitos graves y de abortos espontáneos para la población indicada.

En la población general de Estados Unidos, la tasa estimada de defectos congénitos graves y de abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es de 2 a 4% y de 15 a 20% respectivamente.

Datos

Datos de estudios realizados en animales

En estudios de desarrollo embrionario fetal, la administración intravenosa de partículas de paclitaxel ligado a albúmina a ratas durante la preñez, los días de gestación 7 a 17 con dosis de $6 \text{ mg}/\text{m}^2$ (aproximadamente el 2% de la dosis diaria máxima recomendada en humanos sobre la base de mg/m^2) provocó toxicidad embrionario fetal, según lo indicado por la mortalidad intrauterina, aumento de las reabsorciones (hasta 5 veces), reducción del número de camadas y fetos vivos, reducción del peso corporal fetal y aumento de las malformaciones fetales. Las anomalías fetales incluyeron malformaciones de tejidos blandos y del esqueleto, tales como protrusión ocular, plegamiento retiniano, microftalmia y dilatación de los ventrículos cerebrales

Lactancia

Resumen de los riesgos

No se dispone de datos sobre la presencia de paclitaxel en la leche materna ni de su efecto sobre el lactante o sobre la producción de leche. En estudios realizados en animales, Paclitaxel y/o sus metabolitos se excretaron en la leche de ratas lactantes. [ver Datos]. Debido a la posibilidad de reacciones adversas serias en lactantes, debe advertirse a las mujeres en período de amamantamiento que discontinúen la lactancia durante el tratamiento con ABRAXANE® y durante dos semanas posteriores a la última dosis.

Datos

Datos de estudios realizados en animales

Luego de la administración intravenosa de paclitaxel radiomarcado en ratas los días 9 y 10 posteriores al parto, las concentraciones de radioactividad en la leche fueron más elevadas que las observadas en el plasma y disminuyeron paralelamente a las concentraciones plasmáticas.

Mujeres y hombres con capacidad reproductiva

Basándose en estudios en animales, y en el mecanismo de acción, ABRAXANE® puede causar daño fetal al administrarse a mujeres embarazadas (*ver Uso en poblaciones específicas*).

Prueba de embarazo

Verificar el estado de embarazo de las mujeres con capacidad reproductiva antes de comenzar el tratamiento con ABRAXANE®.

Anticoncepción

Mujeres

Advertir a las mujeres con capacidad reproductiva que usen métodos anticonceptivos efectivos y eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con ABRAXANE® y durante un mínimo de seis meses posteriores a la última dosis de ABRAXANE®.

Hombres

Basándose en hallazgos en estudios de toxicidad genética y de reproducción animal, debe advertirse a los hombres con parejas mujeres con capacidad reproductiva que usen métodos anticonceptivos efectivos y eviten engendrar un hijo durante el tratamiento con ABRAXANE® y durante un mínimo de tres meses posteriores a la última dosis de ABRAXANE® [*ver Uso en poblaciones específicas y Toxicología no clínica*].

Infertilidad

Mujeres y hombres

Basándose en hallazgos en animales, ABRAXANE® puede deteriorar la fertilidad en mujeres y hombres con capacidad reproductiva [*ver Toxicología no clínica*].

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ABRAXANE® en pacientes pediátricos.

La farmacocinética, la seguridad y la actividad antitumoral de ABRAXANE® se evaluaron en un estudio abierto, de escalado y de ampliación de dosis (NCT01962103) realizado en 96 pacientes pediátricos de entre 1,4 a < 17 años con tumores sólidos refractarios o recurrentes. La dosis máxima tolerada (MTD, por sus siglas en inglés) normalizada para el área de superficie corporal (BSA, por sus siglas en inglés) fue más baja en pacientes pediátricos en comparación con adultos. No se observaron nuevas señales de seguridad en pacientes pediátricos durante estos estudios.

Las exposiciones a paclitaxel ligado a proteína normalizadas por dosis, fueron más elevadas en 96 pacientes pediátricos (de edad entre 1,4 a < 17 años) en comparación con las de los adultos.

Uso geriátrico

De los 229 pacientes de un estudio al azar que recibieron ABRAXANE® para el tratamiento de cáncer de mama metastásico, el 13% tenía por lo menos 65 años de edad y < 2% tenía 75 años o más. El estudio de ABRAXANE® no incluyó un número suficiente de pacientes con cáncer de mama metastásico de 65 años de edad o mayores para determinar si ellos respondían de manera diferente a pacientes más jóvenes.

Posteriormente se realizó un análisis agrupado con 981 pacientes que recibieron ABRAXANE® como monoterapia para cáncer de mama metastásico, de los cuales el 15% tenían 65 años o más y el 2% tenían 75 años o más. En los pacientes de 65 años o mayores se observó una mayor incidencia de epistaxis, diarrea, deshidratación, fatiga y edema periférico.

De los 514 pacientes en el estudio aleatorizado que recibieron ABRAXANE® y carboplatino para el tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón no microcítico, el 31% tenía 65 años de edad o más y el 3,5% tenían 75 años de edad o más. La mielosupresión, neuropatía periférica y artralgia fueron más frecuentes en pacientes de 65 años o más en comparación con pacientes de menos de 65 años. No se observó una diferencia total en efectividad, tal como se midió por medio de tasas de respuesta entre pacientes de 65 años o más en comparación con pacientes de menos de 65 años.

De los 431 pacientes del estudio aleatorizado que recibieron ABRAXANE® y gemcitabina para el tratamiento de primera línea de adenocarcinoma pancreático, el 41% tenía 65 años de edad o más y el 10% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias totales en la efectividad entre pacientes que tenían 65 años o más y pacientes más jóvenes. En los pacientes de 65 años o más fue más frecuente la diarrea, la disminución del apetito, la deshidratación y la epistaxis que en los pacientes menores de 65 años. Los estudios clínicos de ABRAXANE® no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes con cáncer pancreático que tuvieran 75 años o más para determinar si responden de manera diferente que los pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis inicial de ABRAXANE® en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina estimado de 30 a <90 ml/min) [ver *Farmacología clínica*]. Los datos son insuficientes como para permitir

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



@invimacolombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

📍 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 ☎ PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

recomendaciones de dosificación en pacientes con insuficiencia renal severa o enfermedad renal terminal (aclaramiento de creatinina estimado <30 ml/min).

Pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de la dosis inicial de ABRAXANE® en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total $> \text{ULN}$ y $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ y aspartato aminotransferasa [AST] $\leq 10 \times \text{ULN}$). Reducir la dosis inicial de ABRAXANE® en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a severa [ver *Dosificación y administración y Farmacología clínica*]. No se recomienda usar ABRAXANE® en pacientes con una bilirrubina total $> 5 \times \text{ULN}$ o una AST $> 10 \times \text{ULN}$ [ver *Dosificación y administración, Advertencias y precauciones y Farmacología clínica*]. No se recomienda usar ABRAXANE® en pacientes con adenocarcinoma metastásico del páncreas que tengan insuficiencia hepática moderada a severa [ver *Dosificación y administración*].

SOBREDOSIS

No se conocen antídotos para la sobredosis de ABRAXANE®. Las principales complicaciones previstas de la sobredosis serían supresión de la médula ósea, neurotoxicidad sensorial y mucositis.

En caso de sobredosis concurrir al hospital más cercano.

NUEVAS REACCIONES ADVERSAS

REACCIONES ADVERSAS

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de una droga no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otra droga y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) con el uso único de ABRAXANE® en cáncer de mama metastásico son alopecia, neutropenia, neuropatía sensitiva, ECG anormal, fatiga/astenia, mialgia/artralgia, aumento de AST, aumento de la fosfatasa alcalina, anemia, náuseas, infecciones y diarrea [ver *Reacciones adversas*].

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) de ABRAXANE® en combinación con carboplatino para cáncer de pulmón no microcítico son anemia, neutropenia, trombocitopenia, alopecia, neuropatía periférica, náuseas y fatiga [ver *Reacciones adversas (6.1)*]. Las reacciones adversas serias más comunes de ABRAXANE® en combinación con carboplatino para cáncer de pulmón no microcítico son anemia (4%) y neumonía (3%). Las reacciones adversas más comunes que causaron la discontinuación permanente de ABRAXANE® son neutropenia (3%), trombocitopenia

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

(3%) y neuropatía periférica (1%). Las reacciones adversas más comunes que causaron la reducción de la dosis de ABRAXANE® son neutropenia (24%), trombocitopenia (13%) y anemia (6%). Las reacciones adversas más comunes que causaron suspensión o retraso de las dosis de ABRAXANE® son neutropenia (41%), trombocitopenia (30%) y anemia (16%).

En un estudio abierto y aleatorizado de ABRAXANE® en combinación con gemcitabina para adenocarcinoma pancreático [ver *Estudios clínicos*], las reacciones adversas de ABRAXANE® más frecuentes ($\geq 20\%$) seleccionadas (con una incidencia más elevada $\geq 5\%$) son neutropenia, fatiga, neuropatía periférica, náuseas, alopecia, edema periférico, diarrea, pirexia, vómitos, disminución del apetito, erupción y deshidratación [ver *Reacciones adversas*]. Las reacciones adversas serias más frecuentes de ABRAXANE® (con una incidencia más elevada $\geq 1\%$) son pirexia (6%), deshidratación (5%), neumonía (4%) y vómitos (4%). Las reacciones adversas más frecuentes que resultaron en la discontinuación permanente de ABRAXANE® son neuropatía periférica (8%), fatiga (4%) y trombocitopenia (2%). Las reacciones adversas más frecuentes que resultaron en la reducción de la dosis de ABRAXANE® son neutropenia (10%) y neuropatía periférica (6%). Las reacciones adversas más frecuentes que causaron suspensión o retraso en la dosis de ABRAXANE® son neutropenia (16%), trombocitopenia (12%), fatiga (8%), neuropatía periférica (15%), anemia (5%) y diarrea (5%).

Experiencia en ensayos clínicos

Cáncer de mama metastásico

La tabla 6 muestra la frecuencia de las reacciones adversas importantes en un ensayo comparativo aleatorizado para los pacientes que recibieron ABRAXANE® como único agente o bien una inyección de paclitaxel para el tratamiento del cáncer de mama metastásico.

Tabla 6: Reacciones adversas del estudio aleatorizado de cáncer de mama metastásico con un cronograma cada 3 semanas

	ABRAXANE® 260 mg/m² durante 30 min (n=229)	Inyección de paclitaxel 175 mg/m² durante 3 h^b (n=225)
Médula ósea		
Neutropenia < 2,0 x 10 ⁹ /L < 0,5 x 10 ⁹ /L	80 9	82 22
Trombocitopenia < 100 x 10 ⁹ /L < 50 x 10 ⁹ /L	2 <1	3 <1
Anemia < 11 g/dL < 8 g/dL	33 1	25 <1
Infecciones	24	20
Neutropenia febril	2	1
<u>Sepsis neutropénica</u>	<u><1</u>	<u><1</u>
Sangrado	<u>2</u>	2
Reacción de hipersensibilidad^b		
Todos	4	12
Severa ^c	0	2
Cardiovascular		
Alteración de los signos vitales durante la administración		
Bradicardia	<1	<1
Hipotensión	5	5
Eventos cardiovasculares severos ^c	3	4
ECG anormal		
Todos los pacientes	60	52
Pacientes con inicio anormal	35	30
Respiratorios		
Tos	7	6
Disnea	12	9
Neuropatía sensitiva		
Cualquier síntoma	71	56
Síntomas severos ^c	10	2
Mialgia/Artralgia		
Cualquier síntoma	44	49
Síntomas severos ^c	8	4
Astenia		
Cualquier síntoma	47	39
Síntomas severos ^c	8	3
Retención de líquidos/edema		
Cualquier síntoma	10	8
Síntomas severos ^c	0	<1
Gastrointestinales		
Náuseas		
Cualquier síntoma	30	22
Síntomas severos ^c	3	<1
Vómitos		
Cualquier síntoma	18	10

Síntomas severos ^c	4	1
Diarrea		
Cualquier síntoma	27	15
Síntomas severos ^c	<1	1
Mucositis		
Cualquier síntoma	7	6
Síntomas severos ^c	<1	0
Alopecia	90	94
Hepáticos (Pacientes con valores basales normales)		
Aumento de bilirrubina	7	7
Aumento de fosfatasa alcalina	36	31
Aumento de AST (SGOT)	39	32
Reacción en el sitio de la inyección	<1	1

a Los pacientes a los que se aplicaron inyecciones de paclitaxel recibieron medicación previa.

b Incluye eventos relacionados con el tratamiento relacionados con hipersensibilidad (por ej. rubor, disnea, dolor de pecho, hipotensión) que comenzaron el día de la administración.

c Los eventos severos se definen como aquellos que tienen por lo menos una toxicidad de Grado 3.

Otras reacciones adversas

Trastornos hematológicos

La neutropenia dependió de la dosis y fue reversible. Entre los pacientes con cáncer de mama metastásico de un ensayo aleatorizado, el recuento de neutrófilos disminuyó a menos de 500 células/mm³ (Grado 4) en el 9% de los pacientes tratados con una dosis de 260 mg/m², comparado con el 22% de los pacientes que recibieron una inyección de paclitaxel con una dosis de 175 mg/m². Se ha observado pancitopenia en los ensayos clínicos.

En la base de datos de seguridad general de 812 pacientes con tumores sólidos tratados con paclitaxel como agente único en estudios clínicos, se encontró:

La supresión de la médula ósea fue la principal toxicidad limitante de dosis de paclitaxel. Neutropenia, la toxicidad hematológica más importante, fue dependiente de la dosis y del horario y generalmente fue reversible de forma rápida.

La fiebre fue frecuente (12 % de todos los cursos de tratamiento). Episodios infecciosos ocurrieron en 30 % de todos los pacientes y 9 % de todos los cursos; estos episodios fueron fatales en 1 % de todos los pacientes, e incluyeron sepsis, neumonía y peritonitis.

Trombocitopenia fue no común, episodios de sangrado fueron reportados en 4 % de todos los cursos y por 14 % de todos los pacientes, pero la mayoría de los episodios hemorrágicos fueron localizados y la frecuencia de estos eventos no estaba relacionada con la dosis y horario de la Inyección de paclitaxel.

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Anemia ($Hb < 11$ g/dL) se observó en 78 % de todos los pacientes y fue severa ($Hb < 8$ g/dL) en 16 % de los casos. No se observó ninguna relación consistente entre la dosis u horario y la frecuencia de anemia.

Entre todos los pacientes con hemoglobina normal en la línea base, 69 % resultaron anémicos en el estudio, pero solamente 7 % presentaron anemia severa. Se requirieron transfusiones de glóbulos rojos en 25 % de todos los pacientes y en 12 % de aquellos con niveles de hemoglobina normal en la línea base.

Infecciones

Se informaron episodios infecciosos en el 24% de los pacientes tratados con ABRAXANE®. Las complicaciones infecciosas informadas con más frecuencia fueron candidiasis oral, infecciones de las vías respiratorias y neumonía.

Reacciones de hipersensibilidad (HSR)

Se produjeron reacciones de hipersensibilidad de Grado 1 o 2 el día de la administración de ABRAXANE®, que consistieron en disnea (1%) y rubor, hipotensión, dolor de pecho y arritmia (todos $<1\%$). No se estudió el uso de ABRAXANE® en pacientes que mostraron hipersensibilidad previa a la inyección de paclitaxel o a la albúmina humana.

En la base de datos de seguridad general de 812 pacientes con tumores sólidos tratados con paclitaxel como agente único en estudios clínicos, se encontró:

Reacciones de hipersensibilidad se observaron en 20 % de todos los cursos y en 41 % de todos los pacientes. Los síntomas más frecuentes observados durante estas reacciones severas fueron disnea, rubor, dolor de pecho, y taquicardia. Dolor abdominal, dolor en las extremidades, diaforesis, e hipertensión también se observaron.

Las reacciones de hipersensibilidad menores constaban principalmente de rubor (28%), sarpullido (12%), hipotensión (4%), disnea (2%), taquicardia (2%), e hipertensión (1%). La frecuencia de reacciones de hipersensibilidad permaneció relativamente estable durante todo el periodo de tratamiento.

Se han reportado escalofríos, shock, y dolor de espalda en asociación con reacciones de hipersensibilidad.

Cardiovasculares

Se produjo hipotensión, durante la infusión de 30 minutos, en el 5% de los pacientes. Se produjo bradicardia durante la infusión de 30 minutos en $<1\%$ de los pacientes.

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Estos cambios de los signos vitales la mayoría de las veces no tuvieron síntomas ni precisaron una terapia específica o la discontinuación del tratamiento. Se produjeron reacciones cardiovasculares severas posiblemente relacionadas con el agente único ABRAXANE® en aproximadamente el 3% de los pacientes. Estas reacciones incluyeron isquemia/infarto cardiaco, dolor de pecho, paro cardiaco, taquicardia supraventricular, edema, trombosis, tromboembolia pulmonar, embolia pulmonar e hipertensión. Se informaron casos de accidentes cerebrovasculares (apoplejías) y ataques isquémicos transitorios.

Las anomalías de los electrocardiogramas (ECG) fueron comunes entre los pacientes al inicio. Las anomalías de los ECG durante el estudio generalmente no produjeron síntomas, no fueron limitantes de la dosis y no precisaron intervenciones. Se observaron anomalías de ECG en el 60% de los pacientes. Entre los pacientes con ECG normal antes de ingresar al estudio, el 35% desarrolló un trazado anormal mientras estuvo en el estudio. Las modificaciones de ECG informadas con más frecuencia fueron anomalías de repolarización no específicas, bradicardia sinusal y taquicardia sinusal.

Casos de infarto del miocardio se han reportado de forma rara. Insuficiencia cardiaca congestiva, incluyendo disfunción cardiaca y reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda o insuficiencia ventricular, se han reportado usualmente en pacientes quienes habían recibido otra quimioterapia, notablemente antraciclinas.

Se han reportado fibrilación auricular y taquicardia supraventricular.

Respiratorios

Se informaron disnea (12%), tos (7%) y neumotórax (<1%) tras el tratamiento con ABRAXANE®.

Raros informes de neumonía intersticial, fibrosis pulmonar, y embolia pulmonar se han recibido como parte de la vigilancia continua de la seguridad de paclitaxel. Raros informes de neumonitis por radiación se han recibido de pacientes que recibían radioterapia simultánea.

Se han reportado efusión pleural e insuficiencia respiratoria.

Neurológicos

La frecuencia y severidad de la neuropatía sensitiva aumentaron con la acumulación de la dosis. La neuropatía sensitiva fue la causa de la discontinuación de ABRAXANE® en 7/229 (3%) pacientes. Veinticuatro pacientes (10%) tratados con ABRAXANE® desarrollaron neuropatía periférica de Grado 3; de estos pacientes, 14 tuvieron una mejoría comprobada tras un promedio de 22 días; 10 pacientes reanudaron el tratamiento con una dosis reducida de ABRAXANE® y 2 lo interrumpieron debido a neuropatía periférica. De los 10 pacientes sin mejoría

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

documentada, 4 discontinuaron el estudio debido a una neuropatía periférica. No se observaron neuropatías sensitivas de Grado 4. Sólo se observó un incidente de neuropatía motora (Grado 2) en una de las ramas del ensayo controlado.

Diferentes a neuropatía periférica, eventos neurológicos graves a continuación de la administración de paclitaxel han sido raros ($< 1\%$) y han incluido convulsiones de gran mal, síncope, ataxia, y neuro encefalopatía.

Se ha reportado neuropatía autonómica que resulta en íleo paralítico.

Estos efectos generalmente han sido reversibles. Sin embargo, informes en la literatura de potenciales evocados visuales anormales en pacientes han sugerido daño persistente del nervio óptico. Informes de ototoxicidad (pérdida auditiva y tinnitus) también se han recibido.

Convulsiones, mareo, y dolor de cabeza han sido reportados.

Trastornos de la visión

Se produjeron alteraciones oculares/visuales en el 13% de todos los pacientes (n=366) tratados con ABRAXANE® y el 1% fue severo. Se informaron casos severos (queratitis y visión borrosa) en pacientes que recibieron dosis mayores a las recomendadas (300 o 375 mg/m²). Estos efectos generalmente fueron reversibles.

También se han reportado trastornos del nervio óptico y/o visual (escotoma centelleante), particularmente en pacientes quienes habían recibido dosis más altas que aquellas recomendadas.

Artralgia/Mialgia

Los síntomas generalmente fueron transitorios, se produjeron dos o tres días después de la administración de ABRAXANE® y desaparecieron a los pocos días.

No se presentó ninguna relación consistente entre la dosis u horario de paclitaxel y la frecuencia o severidad de artralgia / mialgia. Sesenta por ciento de todos los pacientes tratados experimentaron artralgia / mialgia; 8% experimentaron síntomas severos.

Hepáticos

Se informaron aumentos de la GGT de Grado 3 o 4 en el 14% de los pacientes tratados con ABRAXANE® y en el 10% de los pacientes tratados con inyección de paclitaxel en un ensayo aleatorizado.

No se observó ninguna relación entre las anormalidades de la función hepática y la dosis u horario de administración de paclitaxel. Se han reportado necrosis y encefalopatía hepáticas que llevan a la muerte.

Renales

En total, el 11% de los pacientes tuvo un aumento de la creatinina; el 1% fue severo. Las toxicidades renales no produjeron discontinuaciones, reducciones o retrasos de la dosis.

Otros eventos clínicos

Se informaron cambios en las uñas (cambios en la pigmentación o decoloración del lecho ungueal). Se produjo edema en el 10% de los pacientes; ningún paciente tuvo edema severo. También se informaron deshidratación y pirexia.

Cáncer de pulmón no microcítico

Las reacciones adversas fueron evaluadas en 514 pacientes tratados con ABRAXANE®/ carboplatino y en 524 pacientes tratados con inyección de paclitaxel/carboplatino que recibieron tratamiento sistémico de primera línea para cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) localmente avanzado (estadio IIIB) o metastásico (IV) en un ensayo abierto, multicéntrico y aleatorizado. ABRAXANE® fue administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos con una dosis de 100 mg/m² los Días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 21 días. La inyección de paclitaxel fue administrada como infusión intravenosa durante 3 horas con una dosis de 200 mg/m², luego de la premedicación. En ambos grupos de tratamiento, se administró carboplatino de forma intravenosa a una dosis de AUC = 6 mg•min/ml en el Día 1 de cada ciclo de 21 días luego de finalizar la infusión de ABRAXANE®/paclitaxel.

Las diferencias en la dosis y esquema de paclitaxel entre los dos grupos limitan la comparación directa de reacciones adversas dependientes de la dosis y el esquema. Entre los pacientes evaluables con respecto a las reacciones adversas, la mediana de edad era de 60 años, el 75% eran hombres y el 81% eran de raza blanca, el 49% tenía adenocarcinoma, el 43% tenía cáncer de pulmón epidermoide, el 76% tenía una escala ECOG PS 1. Los pacientes en ambos grupos de tratamiento recibieron una mediana de 6 ciclos de tratamiento.

Las siguientes reacciones adversas comunes (incidencia ≥ 10) se observaron a una incidencia similar en pacientes tratados con ABRAXANE® más carboplatino y en aquellos tratados con inyección de paclitaxel más carboplatino: alopecia 56%, náuseas 27%, fatiga 25%, apetito disminuido 17%, astenia 16%, constipación 16%, diarrea 15%, vómitos 12%, disnea 12% y erupción 10% (las tasas de incidencia son para el grupo de tratamiento de ABRAXANE® más carboplatino).

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

La Tabla 7 muestra la frecuencia y severidad de las anomalías detectadas en el laboratorio, que ocurrieron con una diferencia de $\geq 5\%$ para todos los grados (1-4) o $\geq 2\%$ para toxicidad Grado 3-4 entre pacientes tratados con ABRAXANE® más carboplatino o inyección de paclitaxel más carboplatino.

Tabla 7: Anormalidades hematológicas seleccionadas y detectadas en laboratorio con una diferencia de $\geq 5\%$ para los grados (1-4) o $\geq 2\%$ para la toxicidad Grado 3-4 entre grupos de tratamiento

	ABRAXANE® (100 mg/m ² semanales) más carboplatino		Inyección de Paclitaxel (200 mg/m ² cada 3 semanas) más carboplatino	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Anemia ^{1,2}	98	28	91	7
Neutropenia ^{1,3}	85	47	83	58
Trombocitopenia ^{1,3}	68	18	55	9

1 508 pacientes evaluados en el grupo tratado con ABRAXANE®/carboplatino

2 514 pacientes evaluados en el grupo tratado con inyección de paclitaxel/carboplatino

3 513 pacientes evaluados en el grupo tratado con inyección de paclitaxel/carboplatino

La Tabla 8 muestra la frecuencia y la severidad de las reacciones adversas que ocurrieron con una diferencia de $\geq 5\%$ para todos los grados (1-4) o $\geq 2\%$ para el Grado 3-4 entre el grupo de 514 pacientes tratados con ABRAXANE® más carboplatino en comparación con los 524 pacientes que recibieron inyección de paclitaxel más carboplatino.

Tabla 8: Reacciones adversas seleccionadas con una diferencia de $\geq 5\%$ para todos los grados de toxicidad o $\geq 2\%$ para la toxicidad Grado 3-4 entre los grupos de tratamiento

<u>Clasificación por órganos y sistema</u>	<u>Reacción adversa</u>	ABRAXANE® (100 mg/m ² semanales) + carboplatino (N=514)		Inyección de paclitaxel (200 mg/m ² cada 3 semanas) + carboplatino (N=524)	
		Toxicidad Grado 1-4 (%)	Toxicidad Grado 3-4 (%)	Toxicidad Grado 1-4 (%)	Toxicidad Grado 3-4 (%)
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica*	48	3	64	12
Trastornos generales y procesos en el sitio de administración	Edema periférico	10	0	4	<1
Trastornos torácicos respiratorios y mediastínicos	Epistaxis	7	0	2	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia	13	<1	25	2
	Mialgia	10	<1	19	2

a La neuropatía periférica es definida por la SMQ (Consulta normalizada MedDRA) del MedDRA Versión 14.0 como neuropatía (amplio alcance).

En el grupo tratado con ABRAXANE® más carboplatino, 17/514 (3%) de los pacientes desarrollaron neuropatía periférica Grado 3 y ningún paciente desarrolló neuropatía periférica Grado 4. La neuropatía Grado 3 mejoró a Grado 1 o se resolvió en 10/17 pacientes (59%) luego de la interrupción o discontinuación de ABRAXANE®.

Adenocarcinoma de páncreas

Se evaluaron reacciones adversas en 421 pacientes que recibieron ABRAXANE® más gemcitabina y 402 pacientes que recibieron gemcitabina para el tratamiento sistémico de primera línea de adenocarcinoma metastásico del páncreas en un estudio abierto, controlado, aleatorizado, multinacional y multicéntrico. Los pacientes recibieron una mediana de duración del tratamiento de 3,9 meses en el grupo ABRAXANE®/gemcitabina y 2,8 meses en el grupo gemcitabina. Para la población tratada, la mediana de la intensidad de dosis relativa para gemcitabina fue del 75% en el grupo ABRAXANE®/gemcitabina y del 85% en el grupo gemcitabina. La mediana d Tabla 9. Anormalidades hematológicas seleccionadas detectadas en laboratorio con una incidencia mayor ($\geq 5\%$ para eventos Grados 1-4 o $\geq 2\%$ para eventos Grados 3-4) en la rama ABRAXANE®/gemcitabinae la intensidad de dosis relativa de ABRAXANE® fue del 81%.

La Tabla 9 muestra la frecuencia y la severidad de las anormalidades detectadas en laboratorio que ocurrieron a una incidencia mayor para toxicidades Grados 1-4 ($\geq 5\%$) o para toxicidad Grado 3-4 ($\geq 2\%$) en pacientes tratados con ABRAXANE® más gemcitabina.

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co

 @invimacolombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Tabla 9. Anormalidades hematológicas seleccionadas detectadas en laboratorio con una incidencia mayor ($\geq 5\%$ para eventos Grados 1-4 o $\geq 2\%$ para eventos Grados 3-4) en la rama ABRAXANE®/gemcitabina

	ABRAXANE® (125 mg/m ²)/ Gemcitabina ^d		Gemcitabina	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Neutropenia ^{a,b}	73	38	58	27
Trombocitopenia ^{b,c}	74	13	70	9

a 405 pacientes evaluados en el grupo tratado con ABRAXANE®/gemcitabina

b 388 pacientes evaluados en el grupo tratado con gemcitabina

c 404 pacientes evaluados en el grupo tratado con ABRAXANE®/gemcitabina

d Se administraron factores de crecimiento de neutrófilos a 26% de los pacientes en el grupo ABRAXANE®/gemcitabina.

La Tabla 10 muestra la frecuencia y la severidad de reacciones adversas que ocurrieron con una diferencia $\geq 5\%$ para todos los grados o $\geq 2\%$ para Grado 3 o superior en el grupo tratado con ABRAXANE® más gemcitabina en comparación con el grupo con gemcitabina.

Tabla 10. Reacciones adversas seleccionadas con una incidencia mayor ($\geq 5\%$ para toxicidad de todos los grados o $\geq 2\%$ para toxicidad Grado 3 o superior) en la rama con ABRAXANE®/gemcitabina

Clasificación por <u>órganos y sistema</u>	Reacción adversa	ABRAXANE® (125 mg/m ²) y gemcitabina (N=421)		Gemcitabina (N=402)	
		Todos los grados	Grado 3 o <u>mayor</u>	Todos los grados	Grado 3 o <u>mayor</u>
Trastornos generales y alteraciones en el <u>sitio</u> de administración	Fatiga	248 (59%)	77 (18%)	183 (46%)	37 (9%)
	Edema periférico	194 (46%)	13 (3%)	122 (30%)	12 (3%)
	Pirexia	171 (41%)	12 (3%)	114 (28%)	4 (1%)
	Astenia	79 (19%)	29 (7%)	54 (13%)	17 (4%)
	Mucositis	42 (10%)	6 (1%)	16 (4%)	1 (<1%)

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



@Invimacolombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

📍 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 📞 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Trastornos gastrointestinales	Náuseas	228 (54%)	27 (6%)	192 (48%)	14 (3%)
	Diarrea	184 (44%)	26 (6%)	95 (24%)	6 (1%)
	Vómitos	151 (36%)	25 (6%)	113 (28%)	15 (4%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	212 (50%)	6 (1%)	21 (5%)	0
	Sarpullido	128 (30%)	8 (2%)	45 (11%)	2 (<1%)
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica ^a	227 (54%)	70 (17%)	51 (13%)	3 (1%)
	Disgeusia	68 (16%)	0	33 (8%)	0
	Dolor de cabeza	60 (14%)	1 (<1%)	38 (9%)	1 (<1%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	152 (36%)	23 (5%)	104 (26%)	8 (2%)
	Deshidratación	87 (21%)	31 (7%)	45 (11%)	10 (2%)
	<u>Hipopotasemia</u>	52 (12%)	18 (4%)	28 (7%)	6 (1%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	72 (17%)	0	30 (7%)	0
	Epistaxis	64 (15%)	1 (<1%)	14 (3%)	1 (<1%)
Infecciones e infestaciones	Infecciones del tracto urinario ^b	47 (11%)	10 (2%)	20 (5%)	1 (<1%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido <u>conectivo</u>	Dolor en extremidades	48 (11%)	3 (1%)	24 (6%)	3 (1%)
	Artralgia	47 (11%)	3 (1%)	13 (3%)	1 (<1%)
	Mialgia	44 (10%)	4 (1%)	15 (4%)	0
Trastornos psiquiátricos	Depresión	51 (12%)	1 (<1%)	24 (6%)	0

a La neuropatía periférica se define por la SMQ del MedDRA, Versión 15.0 como neuropatía (amplio alcance)

b Las infecciones del tracto urinario incluyen los términos preferidos: infección del tracto urinario, cistitis, urosepsis, infección bacteriana del tracto urinario e infección enterocócica del tracto urinario.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes adicionales que se informaron en < 10% de los pacientes con adenocarcinoma de páncreas que recibieron ABRAXANE®/gemcitabina incluyeron:

Infecciones e infestaciones: candidiasis oral, neumonía.

Trastornos vasculares: hipertensión.

Trastornos cardíacos: taquicardia, insuficiencia cardíaca congestiva.

Trastornos oculares: edema macular cistoideo.

Neuropatía periférica

Se produjo neuropatía periférica Grado 3 en 17% de los pacientes que recibieron ABRAXANE®/gemcitabina en comparación con 1% de los pacientes que recibieron solo gemcitabina; ningún paciente manifestó neuropatía periférica Grado 4. La mediana del tiempo hasta la primera aparición de neuropatía periférica Grado 3 en la rama ABRAXANE® fue de 140 días. Tras la suspensión de la dosis de ABRAXANE®,

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



@InvimaColombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

📍 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 📞 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

la duración de tiempo promedio hasta la mejoría de la neuropatía periférica Grado 3 a $\leq$ Grado 1 fue de 29 días. De los pacientes tratados con ABRAXANE® con neuropatía periférica Grado 3, el 44% reanudaron ABRAXANE® a una dosis reducida.

Sepsis

Se produjo sepsis en el 5% de los pacientes que recibieron ABRAXANE®/gemcitabina en comparación con 2% de los pacientes que recibieron solo gemcitabina. La sepsis se produjo tanto en pacientes con y sin neutropenia. Los factores de riesgo de sepsis incluyeron obstrucción biliar o presencia de un stent biliar.

Neumonitis

Se produjo neumonitis en el 4% de los pacientes que recibieron ABRAXANE®/gemcitabina en comparación con 1% de los pacientes que recibieron gemcitabina sola. Dos de los 17 pacientes en la rama de ABRAXANE® con neumonitis murieron.

Experiencia tras la comercialización

Las reacciones adversas fueron identificadas durante el uso tras la aprobación de ABRAXANE® o con la inyección de paclitaxel y puede esperarse que ocurra con ABRAXANE®. Teniendo en cuenta que estas reacciones son informadas voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular en forma confiable la frecuencia o establecer una relación causal a la exposición de la droga.

Reacciones de hipersensibilidad

Reacciones de hipersensibilidad severas y algunas veces fatales.

Se ha reportado hipersensibilidad cruzada entre ABRAXANE® y otros taxanos.

Cardiovasculares

Insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción ventricular izquierda y bloqueo auriculoventricular. La mayoría de los pacientes habían sido expuestos a fármacos cardiotóxicos, como por ejemplo antraciclinas, o padecía una enfermedad cardíaca subyacente.

Respiratorias

Neumonitis, neumonía intersticial y embolia pulmonar.

Neumonitis por radiación en pacientes que recibieron radioterapia concurrente.

Fibrosis pulmonar fue informada con inyección de paclitaxel.

Neurológicas

Se informaron parálisis de pares craneales y paresia de las cuerdas vocales, así como neuropatía autonómica resultante en íleo paralítico.

Trastornos de la visión

Ha sido reportada la reducción de la agudeza visual debido a edema macular cistoideo (CME). El CME puede mejorar y la agudeza visual puede restituirse a su estado original luego de la suspensión del tratamiento.

Potenciales evocados visuales anormales en pacientes tratados con inyección de paclitaxel sugieren un daño persistente del nervio óptico.

Hepáticas

Necrosis hepática y encefalopatía hepática que produjeron la muerte en pacientes tratados con inyección de paclitaxel.

Gastrointestinales (GI)

Obstrucción intestinal, perforación intestinal, pancreatitis y colitis isquémica. Enterocolitis neutropénica (tiflitis), a pesar de la administración concomitante de G-CSF, en los pacientes tratados sólo con inyección de paclitaxel y en combinación con otros agentes quimioterápicos.

Náuseas, vómitos, diarrea y mucositis fueron reportados por el 30%, 18%, 27% y 7% de los pacientes tratados con ABRAXANE en el ensayo aleatorizado. Estas manifestaciones fueron generalmente leves a moderadas. La frecuencia y severidad de los eventos adversos gastrointestinales no estaban obviamente relacionadas con la dosis. En los ensayos clínicos se reportaron esporádicamente casos de esofagitis. La deshidratación se reportó comúnmente en los ensayos clínicos. El estreñimiento y la anorexia se consideraron muy comunes.

Reacción en el sitio de inyección

Extravasación. Se recomienda monitorear de cerca el lugar de infusión de ABRAXANE® por si se produce una infiltración durante la administración del medicamento [ver *Dosificación y Administración* 2.1]. Las reacciones en el sitio de inyección se reportaron en el 1% de los pacientes tratados con ABRAXANE e

incluyeron reacciones secundarias a la extravasación, que generalmente fueron leves e incluyeron eritema.

Se informaron eventos severos tales como flebitis, celulitis, endurecimiento, necrosis y fibrosis con inyección de paclitaxel. En algunos casos, el inicio de la reacción en el lugar de la inyección ocurrió durante una infusión prolongada o demoró hasta diez días. Se informó recurrencia de reacciones cutáneas en el lugar de una extravasación previa tras la administración de la inyección de paclitaxel en un lugar diferente.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Síndrome de lisis tumoral.

Otros eventos clínicos

Reacciones cutáneas, incluyendo erupción generalizada o maculopapular, eritema y prurito.

Reacciones de fotosensibilidad, fenómeno de recuerdo de radiación, escleroderma y en algunos pacientes previamente expuestos a la capecitabina, se han notificado casos de eritrodisestesia palmoplantar. Se informó síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Conjuntivitis, celulitis y aumento del lagrimeo con la inyección de paclitaxel.

Exposición accidental

Con la inhalación de paclitaxel se informaron disnea, dolor de pecho, ardor ocular, dolor de garganta y náuseas.

Tras la exposición tópica, las reacciones incluyeron picazón, ardor y enrojecimiento.

NUEVAS INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El metabolismo de paclitaxel es catalizado por el CYP2C8 y CYP3A4. Debe tenerse precaución al administrar ABRAXANE® conjuntamente con medicamentos conocidos por inhibir o inducir el CYP2C8 o bien el CYP3A4.

En ausencia de estudios formales de interacción farmacológica clínica, se debe tener precaución al administrar ABRAXANE concomitantemente con sustancias conocidas por inhibir (por ejemplo, ketoconazol y otros antifúngicos imidazólicos, eritromicina, fluoxetina, gemfibrozilo, clopidogrel, cimetidina, ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir, pomelo, naranjas de Sevilla y carambola) o inducir (por ejemplo,

rifampicina, carbamazepina, fenitoína, efavirenz, nevirapina, hierba de San Juan) CYP2C8 o CYP3A4.

Informes en la literatura sugieren que los niveles plasmáticos de doxorrubicina (y su metabolito activo doxorrubicinol) pueden verse incrementados cuando paclitaxel y doxorrubicina se utilizan en combinación.

Siendo las 16:00 del día 07 de noviembre de 2025, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

MANUEL JAVIER TORRES SÁNCHEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

GLORIA CECILIA PEÑUELA SÁNCHEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

WILLIAM SAZA LONDOÑO
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá



JULIAN ANTONIO ELJACH PACHECO
Asesor Dirección General
Presidente (E) SEMPB
Sesión Virtual

ANA MARIA RIAÑO SANCHEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario SEMPB
Sesión Virtual

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



@invimacolombia



Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá