



COMISIÓN REVISORA
SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS

ACTA No. 32

SESIÓN ORDINARIA

12 y 16 DE OCTUBRE DE 2018

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

- 3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica
- 3.1.9 Modificación de dosificación y posología
- 3.1.10 Modificación de vía de administración
- 3.1.11 Modificación de condición de venta
- 3.1.13 Unificaciones

- 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS
- 3.4 ACLARACIONES

3. TEMAS A TRATAR

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Jorge Eliecer Olarte Caro
Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón





Jose Gilberto Orozco Díaz
Francisco Javier Sierra Esteban

Secretaria de la Sala Especializada de Medicamentos

Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

No Aplica

3. TEMAS A TRATAR

3.1.5 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1. PAINLESS FIEBRE

Expediente : 20134162
Radicado : 2017138155 / 20181063862 / 20181159949
Fecha : 10/08/2018
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S
Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición:

Cada sachet contiene:

Acetaminofén granulado: Cada sachet contiene 125 mg de acetaminofén.

Acetaminofén granulado: cada sachet contiene 250 mg de acetaminofén

Acetaminofén granulado: Cada sachet contiene 325 mg de acetaminofén.

Forma farmacéutica: Granulado

Indicaciones:

Analgésico: el acetaminofén está indicado para el manejo del dolor leve a moderado.

Antipirético

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al acetaminofén (paracetamol) o alguno de los constituyentes de la formulación





Precauciones y advertencias:

Advertencia hepática:

Este producto contiene acetaminofén. Puede ocurrir

Daño hepático grave si se toma:

- Más de la concentración máxima diaria indicada en la guía de dosificación para 24 horas.

- Con otros fármacos que también contienen acetaminofén

Alergia: El acetaminofén puede causar reacciones cutáneas graves. Los síntomas pueden incluir:

- Enrojecimiento de la piel • ampollas • sarpullido

Si ocurre una reacción de la piel, suspenda el medicamento y busque la ayuda médica inmediata.

No utilice:

- Ningún otro medicamento que contenga acetaminofén (con receta o sin receta).

Si no está seguro si un medicamento contiene acetaminofén, consulte con su médico.

- Si ha tenido alguna vez una reacción alérgica a este producto o cualquiera de sus ingredientes.

- Antecedentes de enfermedades hepáticas o renales.

- Está tomando warfarina

No exceder la dosis recomendada (vea la advertencia sobre dosis)

Suspender el medicamento y consultar con un médico si:

- El dolor empeora o dura más de 5 días.

- La fiebre empeora o dura más de 3 días.

- Aparecen nuevos síntomas.

En alcohólicos crónicos no tomar más de 2 g/día

Reacciones adversas:

Son poco frecuentes. Se han reportado anafilaxia, reacciones de hipersensibilidad en piel, exantemas, edema angioneurótico, Stevens-Johnson, hepatopatía; nefropatía; espasmo bronquial en personas con antecedentes de hipersensibilidad a otros AINE.

Interacciones:

La administración concomitante de acetaminofén y warfarina y/o cumarinas puede incrementar los niveles de éste último y por lo tanto el riesgo de sangrado.

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:



La dosis máxima total diaria recomendada es de 60 mg/kg, la cual deber ser dividida en dosis de 10 a 15 mg/kg de peso, distribuidas en las 24 horas.

En niños:

10 a 15 mg/kg por vía oral, cada 6 horas según sea necesario para no exceder 5 dosis en 24 horas.

Según el peso y edad:

Niños de 8,2 a 10,8 kg (12 a 23 meses): 1 sachet de 125 mg por vía oral cada 6 horas según sea necesario. No exceder 5 dosis en 24 horas.

Niños de 10,9 a 16,3 kg (2 a 3 años): 1 sachet de 125 mg por vía oral cada 4 a 6 horas, según sea necesario. No exceder 5 dosis en 24 horas.

Niños de 16,4 a 21,7 kg (4 a 5 años): 1 sachet de 250 mg por vía oral cada 6 horas, según sea necesario. No exceder 5 dosis en 24 horas.

Niños de 21,8 a 27,2 kg (6 a 8 años): 1 sachet de 325 mg por vía oral cada 6 horas según sea necesario. No exceder 5 dosis en 24 horas.

Niños de 27,3 a 32,6 kg (9 a 10 años): 1 sachet de 325 mg por vía oral cada 6 horas, según sea necesario. No exceder 5 dosis en 24 horas.

Niños de 32,7 a 43,2 kg (11 a 12 años): 1 sachet por 325 mg vía oral cada 6 horas según sea necesario. No exceder 5 dosis en 24 horas.

NOTA: En caso de sobredosificación, sintomática o no, se debe administrar de manera urgente N-acetil cisteína o Metionina.

Condición de venta:

Venta Libre

Historial comercial:

Ésta forma farmacéutica (granulado en sachet) se comercializa en países como Chile bajo el nombre comercial de Xumadol®.

En España está el paracetamol Kern Pharma granulado.

También en España están: el Paracetamol Alter Efg Granulado efervescente; la Couldina granulado; el Gelocatil sobres contiene 500 mg de paracetamol en granulado.

En Colombia se encuentran granulados en sachet, pero en mezclas para la gripa.



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018003293 emitido con base en el concepto del Acta No. 07 de 2017 Numeral 3.1.5.1., Adicionalmente presenta alcance mediante radicado No. 20181159949, con el fin de continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica para el producto de la referencia e inclusión en Normas Farmacológicas, lo anterior de acuerdo al concepto emitido mediante Acta No. 17 de 2018 SEM, numeral 3.1.5.2.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que dada la posología recomendada para el principio activo y la presentación del producto de la referencia recomienda negar la evaluación farmacológica.

Como se observa en la tabla anexa la posología para alguno niños queda por encima de los 10-15 mg/kg por toma y por encima de los 60 mg/kg por día.

La sala considera inconveniente utilizar la presentación de sachet por 125 mg en niños con pesos inferiores a 12.5 kg y la de 325 mg para niños con pesos superiores a 32.5 kg debido a que se dificulta establecer un esquema estandarizado para todos los grupos de peso.

edad	peso min	peso max	dosis	dosis para 8,2 kg	dosis para 10,8 kg	4 dosis para 8,2 kg	5 dosis para 8,2 kg	6 dosis para 8,2 kg
12 a 23 meses	8,2	10,8	125	15,2439	11,57407	60,97561	76,21951	91,46341
2 a 3 años	10,9	16,3	125	11,46789	7,668712	45,87156	57,33945	68,80734
4-5 años	16,4	21,7	250	15,2439	11,52074	60,97561	76,21951	91,46341
6 a 8 años	21,8	27,2	325	14,90826	11,94853	59,63303	74,54128	89,44954
9 a 10 años	27,3	32,6	325	11,90476	9,969325	47,61905	59,52381	71,42857
11 a 12 años	32,7	43,2	325	9,938838	7,523148	39,75535	49,69419	59,63303

3.1.9. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN Y POSOLOGÍA

3.1.9.1. DRISTANCITO ® NF Niños

Expediente : 20094605
 Radicado : 20181157946
 Fecha : 08/08/2018
 Interesado : Pfizer S.A.S.





Composición:

Cada tableta masticable contiene 100mg de Ibuprofeno

Forma farmacéutica:

Tableta masticable

Indicaciones: analgésico, antipirético.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ibuprofeno o a cualquier otro componente del producto. Reacciones alérgicas al ibuprofeno, al ácido acetil salicílico o aines, manifestadas por broncoespasmo, rinitis aguda, polipos nasales y edema angioneurótico.

Historia previa o actual de úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal y enfermedad ácido-péptica.

Insuficiencia hepática severa.

No usar durante el tercer trimestre del embarazo.

Contiene aspartame, no administrar en pacientes con fenilcetonuria.

Precauciones y advertencias:

Detenga su uso y consulte al médico si:

- El dolor empeora o dura más de 5 días; o si la fiebre empeora o dura más de 3 días.
- Si se presentan reacciones alérgicas severas que incluyen enrojecimiento de la piel, rash o ampollas. Si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras.
- En caso de asma, enfermedad cardíaca, insuficiencia hepática moderada, cirrosis hepática, hipertensión, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min)
- Si está consumiendo otros aines.
- consulte a su médico antes de utilizarlo si el niño no ha estado tomando líquidos, ha perdido una cantidad de líquidos debido a vómito continuo o diarrea, presenta dolor abdominal y/o malestar gástrico. El uso continuo a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por periodos cortos de tiempo. Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones relacionadas. Úsese con precaución en mayores de 60 años. Manténgase fuera del alcance de los niños. Consultar al médico antes de usar si está embarazada o lactando. En caso de sobredosis accidental, discontinuar el uso y consultar para asistencia médica inmediata.

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





- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de interacciones
- Documento Local de Labeling (LLD), Versión 2.0, Julio de 2018, Dristancito ® NF Niños)

Nueva dosificación:

Posología y forma de administración:

Encuentre la dosis exacta en el siguiente cuadro. Si es posible, use el peso para dosificar, en caso contrario, use la edad.

1 dosis cada 6 a 8 horas		
Peso (kg)	Edad (Años)	Dosis (Tabletas Masticables)
16-21	4-5	1,5
22-26	6-8	2
27-32	9-10	2.5
33-43	11-12	3
No exceder 4 dosis al día.		

Tomar con alimentos, si persiste el dolor por más de 5 días, fiebre por más de 3 días, o empeoran con otros síntomas se debe suspender y consultar. Insuficiencia renal, hepática o cardíaca: reducir la dosis. Administrar con precaución y con seguimiento médico.

Vía de administración: Oral

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ibuprofeno a los salicilatos o antiinflamatorios no esteroides. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a los AINEs, úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal o cualquier otro sangrado y antecedente de enfermedad ácido-péptica. Disfunción hepática severa. Tercer trimestre del embarazo. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Falla cardíaca severa. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario). Contiene aspartame, no administrar en pacientes con fenilcetonuria.





Advertencias y precauciones especiales para el uso:

Consulte a su médico antes de usar si su niño no ha estado tomando líquidos, ha perdido una cantidad de líquidos debido a vómito continuo o diarrea.

Consulte a su médico para que evalúe el riesgo beneficio antes de administrar el medicamento si usted tiene: asma, enfermedad del corazón, hipertensión, insuficiencia cardiaca, enfermedad coronaria, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas, así mismo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos, enfermedad renal, desordenes de la coagulación, alteraciones hematológicas, insuficiencia hepática, cirrosis o enfermedades del tracto gastrointestinal, en particular gastritis o úlcera gástrica o duodenal, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn. Si Ud. ha sufrido una apoplejía o si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE). El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA), anticoagulantes (por ejemplo warfarina), antiagregantes plaquetarios, corticoides orales o antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Consulte con su médico si está consumiendo ácido acetilsalicílico o algún otro antiagregante plaquetario para la prevención de un infarto de miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebrovascular (ACV) debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico. No se recomienda el uso simultáneo de dos antiinflamatorios tipo AINE, por tanto no se recomienda el consumo de ibuprofeno simultáneamente con medicamentos que contengan diclofenaco, naproxeno, nimesulida, ketoprofeno, meloxicam, celecoxib y similares.

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales en asociación con la utilización de AINEs. Los AINEs pueden enmascarar los síntomas de las infecciones. Se ha observado meningitis aséptica con el tratamiento de ibuprofeno, más probable en pacientes con lupus eritematoso sistémico, enfermedad del colágeno, y en pacientes sin patología crónica, se debe tener precaución. Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción que incluya: enrojecimiento de la piel, rash, ampollas, si presenta vomito con sangre, sangre en las heces o heces negras, dolor de cabeza o dolor abdominal, algunas de estas reacciones pueden ser mortales. Los pacientes con antecedentes de alergia al ácido acetilsalicílico o a otros AINEs tienen mayor riesgo de ser alérgicos al ibuprofeno. En algunos pacientes se recomienda usar un medicamento adicional para disminuir el riesgo de ulceración y sangrado digestivos. El riesgo de ulceración y sangrado del tubo digestivo se incrementa con las dosis más altas o con el consumo simultáneo de dos AINEs por tanto se debe empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, así como mayor riesgo de daño de la función renal. El riesgo de daño renal con ibuprofeno se incrementa en pacientes deshidratados o que tengan alteración de la función renal, hepática o cardiaca, o que

Página 8 de 101

Acta No. 32 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





consuman ciertos medicamentos. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por cortos periodos de tiempo. Si usted tiene 60 años de edad o más consulte a su médico antes de utilizar, los pacientes de mayor edad tienen mayor riesgo de reacciones adversas más severas.

A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 5 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días. Los pacientes que consuman ibuprofeno por tiempo prolongado deben realizarse periódicamente exámenes para evaluar las funciones renal, hepática, hematológica y cardiovascular. Manténgase fuera del alcance de los niños. Evite tomar este producto con el consumo excesivo de alcohol (3 o más bebidas al día). Pregunte a su médico antes de usar si usted está embarazada o lactando, se recomienda utilizarlo solo si es estrictamente necesario durante los dos primeros trimestres del embarazo o en la lactancia, está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo. Fertilidad: puede disminuir la fertilidad por efecto de la inhibición de la ciclooxigenasa y alteraciones en la ovulación. Efecto es reversible con la suspensión del tratamiento. Lactancia: no se recomienda el uso de ibuprofeno durante la lactancia debido al riesgo potencial de inhibir la síntesis de prostaglandinas en el neonato.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: los pacientes que experimenten mareo, vértigo, alteraciones visuales u otros trastornos del sistema nervioso central mientras estén tomando ibuprofeno, deberán abstenerse de conducir o manejar maquinaria.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

(Información obligatoria para profesionales de la salud únicamente)

Se requiere precaución cuando el ibuprofeno se combina con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) debido a un incremento en el riesgo de sangrado gastrointestinal.

Se debe tener precaución cuando el ibuprofeno se combina con litio, debido a un aumento de las concentraciones plasmáticas de litio.

Efecto potenciado de los anticoagulantes orales, debe controlarse el tiempo de protrombina durante la primera semana, así como prever un posible ajuste de dosis del anticoagulante en caso de tratamiento concomitante prolongado.

Los AINEs pueden reducir la eficacia de los antihipertensivos, incluidos los IECAS o betabloqueantes. El tratamiento conjunto con Inhibidores de la ECA puede asociarse al riesgo de insuficiencia renal aguda.





El ibuprofeno no se debe utilizar en asociación con otro antiinflamatorio, tanto esteroideo como no esteroideo, ya que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas.

El ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria en uso concomitante, sin embargo no se ha concluido.

El uso concomitante con baclofeno puede potenciar la toxicidad del baclofeno. La administración con ciclosporina o tacrolimus puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad debido a la reducción de la síntesis renal de las prostaglandinas. En caso de administrarse concomitantemente, deberá vigilarse estrechamente la función renal.

La administración de ibuprofeno con resinas de intercambio iónico (colestiramina) produce disminución de la absorción del ibuprofeno con posible disminución de su efecto.

Se puede potenciar el efecto ulcerogénico tras la administración con corticoides.

Se ha encontrado en algunos casos un incremento de los niveles plasmáticos de digoxina, fenitoína y litio con la administración conjunta.

El ibuprofeno puede reducir la eficacia de los diuréticos tiazídicos y la furosemida, debido a una inhibición de la síntesis renal de prostaglandinas, por lo que se debe tener precaución en la terapia combinada.

El ibuprofeno puede en ocasiones aumentar la toxicidad del metotrexato.

La administración conjunta y hasta 12 días después de ibuprofeno y mifepristona puede disminuir teóricamente la eficacia de la mifepristona.

En pacientes con tratamiento en combinación con Pentoxifilina puede aumentar el riesgo de hemorragia, se recomienda monitorización.

La administración conjunta con probenecid o sufinpirazona podría provocar aumento de las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno, podría requerir ajuste de dosis.

El uso concomitante con quinolonas en animales se ha evidenciado que puede aumentar el riesgo de convulsiones.

El uso conjunto con tacrina puede potenciar la toxicidad de la tacrina, con episodios de delirio.



La administración de ibuprofeno y trombolíticos podría aumentar la hemorragia.

En manejo conjunto con zidovudina se podría aumentar el riesgo de toxicidad sobre los hematíes a través de los efectos en reticulocitos, generando anemia grave una semanas después de la administración del AINE. Se requiere la vigilancia de valores hemáticos.

El consumo habitual de alcohol representa un riesgo aumentado de hemorragia gástrica, se debe evitar el uso con estos consumos.

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Modificación de interacciones**

Nueva dosificación:

Posología y forma de administración:

Encuentre la dosis exacta en el siguiente cuadro. Si es posible, use el peso para dosificar, en caso contrario, use la edad.

1 dosis cada 6 a 8 horas		
Peso (kg)	Edad (Años)	Dosis (Tabletas Masticables)
16-21	4-5	1,5
22-26	6-8	2
27-32	9-10	2.5
33-43	11-12	3
No exceder 4 dosis al día.		

Tomar con alimentos, si persiste el dolor por más de 5 días, fiebre por más de 3 días, o empeoran con otros síntomas se debe suspender y consultar.





Insuficiencia renal, hepática o cardíaca: reducir la dosis. Administrar con precaución y con seguimiento médico.

No exceder de tres tomas al día a menos que sea prescrito por el médico.

Vía de administración: Oral

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ibuprofeno a los salicilatos o antiinflamatorios no esteroides. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a los AINEs, úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal o cualquier otro sangrado y antecedente de enfermedad ácido-péptica. Disfunción hepática severa. Tercer trimestre del embarazo. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Falla cardíaca severa. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario). Contiene aspartame, no administrar en pacientes con fenilcetonuria.

Advertencias y precauciones especiales para el uso:

Consulte a su médico antes de usar si su niño no ha estado tomando líquidos, ha perdido una cantidad de líquidos debido a vómito continuo o diarrea.

Consulte a su médico para que evalúe el riesgo beneficio antes de administrar el medicamento si usted tiene: asma, enfermedad del corazón, hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas, así mismo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos, enfermedad renal, desordenes de la coagulación, alteraciones hematológicas, insuficiencia hepática, cirrosis o enfermedades del tracto gastrointestinal, en particular gastritis o úlcera gástrica o duodenal, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn. Si Ud. ha sufrido una apoplejía o si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE). El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA), anticoagulantes (por ejemplo warfarina), antiagregantes plaquetarios, corticoides orales o antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) incrementa el riesgo de ulcera gastrointestinal y sus complicaciones. Consulte con su médico si está consumiendo ácido acetilsalicílico o algún otro antiagregante plaquetario para la prevención de un infarto de miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebrovascular (ACV) debido a que el ibuprofeno puede disminuir el





beneficio del ácido acetilsalicílico. No se recomienda el uso simultáneo de dos antiinflamatorios tipo AINE, por tanto no se recomienda el consumo de ibuprofeno simultáneamente con medicamentos que contengan diclofenaco, naproxeno, nimesulida, ketoprofeno, meloxicam, celecoxib y similares.

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales en asociación con la utilización de AINEs. Los AINEs pueden enmascarar los síntomas de las infecciones. Se ha observado meningitis aséptica con el tratamiento de ibuprofeno, más probable en pacientes con lupus eritematoso sistémico, enfermedad del colágeno, y en pacientes sin patología crónica, se debe tener precaución. Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción que incluya: enrojecimiento de la piel, rash, ampollas, si presenta vomito con sangre, sangre en las heces o heces negras, dolor de cabeza o dolor abdominal, algunas de estas reacciones pueden ser mortales. Los pacientes con antecedentes de alergia al ácido acetilsalicílico o a otros AINEs tienen mayor riesgo de ser alérgicos al ibuprofeno. En algunos pacientes se recomienda usar un medicamento adicional para disminuir el riesgo de ulceración y sangrado digestivos. El riesgo de ulceración y sangrado del tubo digestivo se incrementa con las dosis más altas o con el consumo simultáneo de dos AINEs por tanto se debe empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, así como mayor riesgo de daño de la función renal. El riesgo de daño renal con ibuprofeno se incrementa en pacientes deshidratados o que tengan alteración de la función renal, hepática o cardíaca, o que consuman ciertos medicamentos. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por cortos periodos de tiempo. Si usted tiene 60 años de edad o más consulte a su médico antes de utilizar, los pacientes de mayor edad tienen mayor riesgo de reacciones adversas más severas.

A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 5 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días. Los pacientes que consuman ibuprofeno por tiempo prolongado deben realizarse periódicamente exámenes para evaluar las funciones renal, hepática, hematológica y cardiovascular. Manténgase fuera del alcance de los niños. Evite tomar este producto con el consumo excesivo de alcohol (3 o más bebidas al día). Pregunte a su médico antes de usar si usted está embarazada o lactando, se recomienda utilizarlo solo si es estrictamente necesario durante los dos primeros trimestres del





embarazo o en la lactancia, está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo. Fertilidad: puede disminuir la fertilidad por efecto de la inhibición de la ciclooxigenasa y alteraciones en la ovulación. Efecto es reversible con la suspensión del tratamiento. Lactancia: no se recomienda el uso de ibuprofeno durante la lactancia debido al riesgo potencial de inhibir la síntesis de prostaglandinas en el neonato.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: los pacientes que experimenten mareo, vértigo, alteraciones visuales u otros trastornos del sistema nervioso central mientras estén tomando ibuprofeno, deberán abstenerse de conducir o manejar maquinaria.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

(Información obligatoria para profesionales de la salud únicamente)

Se requiere precaución cuando el ibuprofeno se combina con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) debido a un incremento en el riesgo de sangrado gastrointestinal.

Se debe tener precaución cuando el ibuprofeno se combina con litio, debido a un aumento de las concentraciones plasmáticas de litio.

Efecto potenciado de los anticoagulantes orales, debe controlarse el tiempo de protrombina durante la primera semana, así como prever un posible ajuste de dosis del anticoagulante en caso de tratamiento concomitante prolongado.

Los AINEs pueden reducir la eficacia de los antihipertensivos, incluidos los IECAS o betabloqueantes. El tratamiento conjunto con Inhibidores de la ECA puede asociarse al riesgo de insuficiencia renal aguda.

El ibuprofeno no se debe utilizar en asociación con otro antiinflamatorio, tanto esteroideo como no esteroideo, ya que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas.

El ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria en uso concomitante, sin embargo no se ha concluido.

El uso concomitante con baclofeno puede potenciar la toxicidad del baclofeno.





La administración con ciclosporina o tacrolimus puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad debido a la reducción de la síntesis renal de las prostaglandinas. En caso de administrarse concomitantemente, deberá vigilarse estrechamente la función renal.

La administración de ibuprofeno con resinas de intercambio iónico (colestiramina) produce disminución de la absorción del ibuprofeno con posible disminución de su efecto.

Se puede potenciar el efecto ulcerogénico tras la administración con corticoides.

Se ha encontrado en algunos casos un incremento de los niveles plasmáticos de digoxina, fenitoína y litio con la administración conjunta.

El ibuprofeno puede reducir la eficacia de los diuréticos tiazídicos y la furosemida, debido a una inhibición de la síntesis renal de prostaglandinas, por lo que se debe tener precaución en la terapia combinada.

El ibuprofeno puede en ocasiones aumentar la toxicidad del metotrexato.

La administración conjunta y hasta 12 días después de ibuprofeno y mifepristona puede disminuir teóricamente la eficacia de la mifepristona.

En pacientes con tratamiento en combinación con Pentoxifilina puede aumentar el riesgo de hemorragia, se recomienda monitorización.

La administración conjunta con probenecid o sufinpirazona podría provocar aumento de las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno, podría requerir ajuste de dosis.

El uso concomitante con quinolonas en animales se ha evidenciado que puede aumentar el riesgo de convulsiones.

El uso conjunto con tacrina puede potenciar la toxicidad de la tacrina, con episodios de delirio.

La administración de ibuprofeno y trombolíticos podría aumentar la hemorragia.





En manejo conjunto con zidovudina se podría aumentar el riesgo de toxicidad sobre los hematíes a través de los efectos en reticulocitos, generando anemia grave una semanas después de la administración del AINE. Se requiere la vigilancia de valores hemáticos.

El consumo habitual de alcohol representa un riesgo aumentado de hemorragia gástrica, se debe evitar el uso con estos consumos.

Así mismo, la Sala considera que el Documento Local de Labeling (LLD), Versión 2.0, Julio de 2018, Dristancito® NF Niños), debe ajustarse al presente concepto.

3.1.9.2. FORXIGA® 10 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20067183
Radicado : 20181119524
Fecha : 15/06/2018
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 10mg de Dapagliflozina

Forma farmacéutica:
Tableta recubierta

Indicaciones:
- Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina. - 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 de glicemia.

Contraindicaciones:
- Está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones graves de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.- insuficiencia renal severa- menores de 18 años.

Precauciones y advertencias:

No debe usarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 ni para tratar la cetoacidosis diabética.





Úsese con precaución en pacientes con factores predisponentes a la cetoacidosis.

No debe usarse en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (definida como una TFGE < 45 ml/min/1.73 m² persistente calculada con la fórmula MDRD o una DEPCR < 60 ml/min persistente calculada con la fórmula de cockcroft-gault) o enfermedad renal en etapa terminal (ERET).

Se debe evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con forxiga® y luego periódicamente durante el mismo. Forxiga® no se ha investigado en pacientes con insuficiencia renal grave (TFGE < 30 ml/min/1.73 m² calculada con la fórmula MDRD o dePCR = 30 ml/min calculada con la fórmula de cockcroft-gault) o enfermedad renal en etapa terminal (ETET), por lo que no debe usarse en esta población.

En los pacientes que desarrollan hipovolemia, debe considerarse la interrupción temporal de forxiga®.

La insulina y los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas, causan hipoglucemia. En consecuencia, en caso de coadministración con Forxiga®, puede ser necesario reducir la dosis de insulina o del secretagogo de insulina.

No debe usarse durante el segundo y tercer trimestres del embarazo.

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados con Forxiga® en mujeres embarazadas. Si se detecta un embarazo, debe suspenderse el tratamiento con Forxiga®.

Las mujeres que amamantan no deben usar Forxiga®.

No se han establecido la seguridad y la eficacia de Forxiga® en pacientes pediátricos.

No se recomienda en pacientes mayores de 75 años debido a la limitada experiencia terapéutica.

No se recomienda ningún ajuste de la dosis en función de la edad.

Teniendo en cuenta la potencial ocurrencia de infecciones urinarias se debe advertir a los pacientes de consultar con su médico si se presentan síntomas de infecciones del tracto urinario.

La experiencia en pacientes con falla cardíaca y falla hepática es limitada.



No se recomienda el uso de dapagliflozina en pacientes con terapia concomitante con pioglitazona por un incremento menor en el riesgo de cáncer de vejiga en pacientes diabéticos tratados con pioglitazona.

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

- Modificación de Contraindicaciones.
- Modificación de Advertencias y precauciones.
- Modificación de Posología.
- Información para prescribir Clave 2-2018, fecha de revisión del texto: Abril de 2018 y del inserto profesional fuente: Doc ID-003863927 V1.0.

"

Nuevas precauciones y advertencias:

No debe usarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 ni para tratar la cetoacidosis diabética.

Indicado exclusivamente para diabetes tipo 2

Úsese con precaución en pacientes con factores predisponentes a la cetoacidosis.

Se debe evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con FORXIGA® y luego periódicamente durante el mismo. FORXIGA® no se recomienda para el tratamiento de diabetes en pacientes en los que la TFGe es persistentemente inferior a 45 mL/min/1.73 m², calculada con la fórmula MDRD, ya que la eficacia glucémica depende de la función renal. FORXIGA® no se ha investigado en pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe < 30 ml/min/1.73 m²) o enfermedad renal en etapa terminal (ERET).

En los pacientes que desarrollan hipovolemia, debe considerarse la interrupción temporal de Forxiga®.

La insulina y los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas, causan hipoglucemia. En consecuencia, en caso de coadministración con Forxiga®, puede ser necesario reducir la dosis de insulina o del secretagogo de insulina.

No debe usarse durante el segundo y tercer trimestres del embarazo.

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados con Forxiga® en mujeres embarazadas.





Si se detecta un embarazo, debe suspenderse el tratamiento con Forxiga®.

Las mujeres que amamantan no deben usar Forxiga®.

No se han establecido la seguridad y la eficacia de Forxiga® en pacientes pediátricos.

No se recomienda en pacientes mayores de 75 años debido a la limitada experiencia terapéutica.

No se recomienda ningún ajuste de la dosis en función de la edad.

Teniendo en cuenta la potencial ocurrencia de infecciones urinarias se debe advertir a los pacientes de consultar con su médico si presentan síntomas de infecciones del tracto urinario.

La experiencia en pacientes con falla cardíaca y falla hepática es limitada.

No se recomienda el uso de dapagliflozina en pacientes con terapia concomitante con pioglitazona por un incremento menor en el riesgo de cáncer de vejiga en pacientes diabéticos tratados con pioglitazona.

Al prescribir, al inicio y durante el tratamiento con Forxiga®, tener en cuenta los factores predisponentes a la cetoacidosis diabética (deshidratación, restricción de ingesta calórica, reducción de peso, infecciones, cirugía, vómitos, reducción de la dosis de insulina, mal control de la diabetes, o ingesta de alcohol).

Evaluar el riesgo de cetoacidosis diabética ante síntomas inespecíficos: náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, sed excesiva, disnea, confusión, o cansancio o somnolencia inusual, aun con niveles de glucemia < 250 mg/dL.

Interrumpir temporalmente en pacientes hospitalizados por cirugía mayor o enfermedad médica grave hasta resolver la situación.

Suspender en caso de: sospecha de cetoacidosis (en este caso realizar determinación de cuerpos cetónicos) ó signos de lesión renal aguda (disminución de la cantidad de la orina, inflamación en los miembros inferiores, desaliento, dolor abdominal).

No reiniciar tratamiento en pacientes que hayan tenido cetoacidosis durante el tratamiento con Forxiga®, a menos que otros factores hayan sido claramente los precipitantes y éstos se hayan resuelto.



Riesgo de desarrollar lesión renal aguda

Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) con otro inhibidor SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase.

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que con base en el estudio en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (filtración glomerular menor a 60 mL/min/1.73m²), no encuentra un balance eficacia/seguridad favorable, dado que se observa un deterioro de la función renal, por lo que mantiene la recomendación de no administrar este agente en dicho grupo de pacientes.

Adicionalmente, en cuanto a la posología (uso con exenatida) no se recomienda aprobar puesto que la Sala se encuentra a la espera de la respuesta de una modificación en curso mediante radicado 20181007805.

**3.1.9.3. JANUMET® 50MG/500MG TABLETAS RECUBIERTAS
JANUMET®
JANUMET® 50MG/1000MG TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 19980567 / 19992192 / 19980665

Radicado : 2017107942 / 20181156425 / 2017107944 / 20181152670 / 2017107946 / 20181156427

Fecha : 03/08/2018

Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50mg de Sitagliptina + 500mg de Metformina

Cada tableta recubierta contiene 50mg de Sitagliptina + 850mg de Metformina

Cada tableta recubierta contiene 50mg de Sitagliptina + 1000mg de Metformina

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones:

- Complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, que no están controlados adecuadamente y siguen en





tratamiento con metformina o sitagliptina sola, o en pacientes que ya están siendo tratados con una combinación de sitagliptina y metformina.

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

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

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

Contraindicaciones:

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

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

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

Nuevas advertencias y precauciones:





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

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

El interesado presenta a la Sala Especializada Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta a los Autos No. 2018005596, 2018005224, 2018006157 emitidos mediante Acta No. 03 de 2017 SEM Segunda Parte, numeral 3.1.9.7 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación.
- Modificación de grupo etario.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de interacciones.
- Inserto versión 05-2017^a
- Información para prescribir versión 05-2017^a

Nueva dosificación:
Dosis y Administración

General

La dosificación de la terapia antihiper glucémica con Janumet® se debe individualizar sobre la base del régimen actual del paciente, eficacia y tolerabilidad mientras no exceda la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg de sitagliptina

En general, Janumet® se debe administrar dos veces al día con las comidas, con un aumento gradual de la dosis, para reducir los efectos colaterales gastrointestinales (GI) debido a la metformina.

Recomendaciones para la Dosificación

La dosis inicial de Janumet® se debe basar en el régimen actual del paciente. JANUMET® se debe administrar dos veces al día con las comidas. Janumet® tabletas recubiertas están disponibles en las siguientes concentraciones:
50 mg de sitagliptina/500 mg de clorhidrato de metformina





50 mg de sitagliptina/850 mg de clorhidrato de metformina
50 mg de sitagliptina/1000 mg de clorhidrato de metformina

Pacientes controlados inadecuadamente que siguen monoterapia con metformina:
En el caso de los pacientes controlados inadecuadamente que reciben terapia sólo con metformina, la dosis de inicio diaria total recomendada de Janumet® es 100 mg de sitagliptina y la dosis de metformina previamente prescrita.

Pacientes controlados inadecuadamente que siguen monoterapia con sitagliptina:
En el caso de pacientes controlados inadecuadamente que reciben terapia solo con sitagliptina, la dosis de inicio recomendada de Janumet® es de 100 mg de sitagliptina y 1000 mg de clorhidrato de metformina. La dosis de metformina se puede ajustar hasta alcanzar el control de la glicemia. Debe considerarse el aumento gradual de la dosis para reducir los efectos adversos gastrointestinales (GI) asociados a la metformina. Los pacientes que siguen monoterapia con sitagliptina en dosis ajustada debido a daño renal no se deben cambiar a Janumet®.

Pacientes que se cambian de sitagliptina coadministrada con metformina:
En el caso de pacientes que se cambian de sitagliptina coadministrada con metformina, se puede iniciar la dosis con Janumet® en la dosis de sitagliptina y metformina que ya se está tomando.

Pacientes inadecuadamente controlados con terapia de combinación dual con dos de los siguientes tres agentes antihiper glucémicos: sitagliptina, metformina, o una sulfonilúrea:

La dosis usual de inicio de Janumet® debe proveer sitagliptina dosificada como 100mg diarios totales. Para determinar la dosis de partida del componente metformina, tanto el control del nivel glucémico del paciente como la dosis actual (si existe) de metformina deben ser considerados. Se deben considerar aumentos de dosificación gradual para reducir los efectos adversos gastrointestinales (GI) asociados con metformina. Los pacientes en tratamiento o iniciados con una sulfonilúrea pueden requerir dosis de sulfonilúrea más bajas para reducir el riesgo de hipoglucemia inducida por sulfonilúrea

Pacientes inadecuadamente controlados con terapia de combinación dual con dos de los siguientes tres agentes antihiper glucémicos: sitagliptina, metformina, o un agonista PPARg (p.ej. tiazolidinedionas):

La dosis usual de inicio de JANUMET® debe proveer sitagliptina dosificada como 100mg dosis diaria total. Para la determinación de la dosis de inicio de metformina, el control del nivel glucémico del paciente y la dosis actual (si existe) de metformina



debería ser considerada. Se debe considerar el aumentogradual en la dosis para reducir los efectos adversos gastrointestinales (GI) asociados con metformina.

Pacientes inadecuadamente controlados con terapia de combinación dual con dos de los siguientes tres agentes antihiper glucémicos: sitagliptina, metformina, o insulina:

La dosis usual de inicio de Janumet® debe proveer sitagliptina dosificada como 100mg dosis diaria total. Para la determinación de la dosis de partida de metformina, el control del nivel glucémico del paciente y la dosis actual (si existe) de metformina debería ser considerada. Se debe considerar el aumentogradual en la dosis para reducir los efectos adversos gastrointestinales (GI) asociados con metformina. Los pacientes actualmente en terapia con Insulina o iniciando terapia con Insulina pueden requerir dosis más bajas de Insulina para reducir el riesgo de hipoglicemia.

No se han realizado estudios que analicen de manera específica la seguridad y eficacia de Janumet® en pacientes tratados previamente con otros agentes hipoglicemiantes orales y que se han cambiado a Janumet®. Cualquier modificación en la terapia de la diabetes tipo 2 debe realizarse con cuidado y monitorearse adecuadamente, puesto que pueden ocurrir variaciones en el control glucémico.

Recomendaciones para el uso en daño renal:

Evaluar la función renal antes de iniciar Janumet® y periódicamente después.

Janumet® está contraindicado en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) <30mL/min/1,73m².

Janumet® no se recomienda en pacientes con una TFGe \geq 30mL/min/1,73m² y <45mL/min/1,73m² porque estos pacientes requieren una dosis más baja de sitagliptina que la que está disponible en el producto Janumet® de combinación fija.

Descontinuación para procedimientos de imagen con contraste yodado:

Descontinuar Janumet® en el momento o antes de un procedimiento de contraste yodado en pacientes con una TFGe \geq 30 a <60mL/min/1,73m²; en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática, alcoholismo o falla cardíaca; o en pacientes a los que se administrará contraste yodado intra-arterial. Reevaluar la TFGe 48 horas después del procedimiento de escaneo; reinicie Janumet® si la función renal es aceptable.

Nuevo Grupo etario:

Uso en pacientes de edad avanzada

Janumet®





Debido a que la sitagliptina y metformina se excretan principalmente por el riñón y debido a que el envejecimiento puede estar asociado con la reducción de la función renal, Janumet® debe usarse con precaución a medida que aumenta la edad. Se debe tener cuidado en la selección de la dosis, y se debe basar en el monitoreo cuidadoso y regular de la función renal.

Fosfato de sitagliptina

En estudios clínicos, la seguridad y efectividad de la sitagliptina en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años,) fueron semejantes a las observadas en pacientes más jóvenes (< 65 años).

Clorhidrato de metformina

Los estudios clínicos controlados de metformina no incluyeron un número suficiente de pacientes de edad avanzada para determinar si responden de modo diferente a los pacientes más jóvenes, aunque otra experiencia clínica reportada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

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

1. Diabetes tipo 1.
2. Daño renal severo (TFGe < 30 mL/min/1.73m²).
3. Hipersensibilidad conocida al fosfato de sitagliptina, clorhidrato de metformina o a cualquier otro componente de Janumet®.
4. Acidosis metabólica aguda o crónica, incluso la cetoacidosis diabética, con coma o sin éste.
5. Falla cardíaca congestiva que requiere un agente farmacológico.

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

Advertencias y precauciones

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

Pancreatitis: Ha habido reportes de pancreatitis aguda en pacientes tomando sitagliptina, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal hemorrágica o necrotizante. Al





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

Monitoreo de la función renal: Se sabe que la metformina y la sitagliptina se excretan sustancialmente por el riñón. El riesgo de acumulación de metformina y acidosis láctica aumenta con el grado de daño de la función renal. Janumet® está contraindicado en daño renal severo, pacientes con una TFGe <30mL/min/1,73m².

Antes del inicio de la terapia con Janumet® y al menos una vez al año, se debe evaluar la función renal. En pacientes en los que se anticipa el desarrollo de disfunción renal se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, y se debe discontinuar la administración de JANUMET® si hay evidencia de daño renal.

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

Fosfato de sitagliptina

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

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





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

Penfigoide ampuloso: Se han reportado casos postmercadeo de penfigoide ampuloso con el uso de inhibidores DPP-4 que requieren hospitalización. En los casos reportados, comúnmente los pacientes se recuperaron con tratamiento inmunosupresor tópico o sistémico y discontinuación del inhibidor DPP-4. Indicar a los pacientes que reporten el desarrollo de ampollas o erosiones mientras reciben Janumet®. Si se sospecha penfigoide ampuloso, Janumet® deberá ser descontinuado y se debe considerar la remisión a un dermatólogo para el diagnóstico y tratamiento apropiado.

Clorhidrato de Metformina

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

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





que están tomando metformina y por medio del uso de una dosis efectiva mínima de metformina. En particular, el tratamiento de los adultos mayores debe estar acompañado de un atento monitoreo de la función renal. Además, debe suspenderse la administración de metformina de inmediato en presencia de cualquier condición asociada con hipoxemia, deshidratación, o sepsis. Debido a que la disfunción hepática puede limitar de modo significativo la capacidad de depuración del lactato, la metformina debe evitarse generalmente en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de hepatopatía. Se debe advertir a los pacientes sobre la ingesta excesiva de alcohol, ya sea aguda o crónica, mientras se toma metformina, puesto que el alcohol potencia los efectos del clorhidrato de metformina en el metabolismo del lactato. Además, debe discontinuarse la metformina de manera temporal antes de cualquier estudio de radio contraste intravascular y para cualquier procedimiento quirúrgico.

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

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

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

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





recomienda la hemodiálisis inmediata para corregir la acidosis y retirar la metformina acumulada. Dicho manejo a menudo produce la rápida reversión de los síntomas y la recuperación.

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

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

Estudios radiológicos que involucran el uso de materiales de contraste yodados intravasculares (por ejemplo, urograma intravenoso, colangiografía intravenosa, angiografía y tomografía computarizada con materiales de contraste intravascular): Los estudios de contraste intravascular con materiales yodados pueden generar la alteración aguda de la función renal, y han estado asociados con acidosis láctica en pacientes que han estado recibiendo metformina. Por lo tanto, en pacientes con una Tasa de Filtración Glomerular (TFGe) ≥ 30 a < 60 mL/min/1,73m² en pacientes con antecedentes de daño hepático, alcoholismo o falla cardíaca, o en pacientes a los que se administrará medicamentos de contraste yodado intra-arterial, debe discontinuarse temporalmente la administración de JANUMET® en el momento del procedimiento o antes de éste, y suspenderla durante las 48 horas posteriores al procedimiento y reiniciarse sólo después de haber evaluado nuevamente la función renal y haber encontrado que ésta sea aceptable.

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

Procedimientos quirúrgicos: Se debe suspender temporalmente el uso de Janumet® en caso de cualquier procedimiento quirúrgico (excepto procedimientos menores no





asociados con la ingesta limitada de alimentos y fluidos) y no debe reiniciarse hasta que la ingesta oral del paciente se haya restablecido y la función renal se haya evaluado como aceptable.

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

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

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

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

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

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





Nuevas interacciones:

Interacciones Con Medicamentos

Sitagliptina y metformina

La coadministración de dosis múltiples de sitagliptina (50 mg) y metformina (1000 mg) dos veces al día no alteró de manera significativa la farmacocinética de la sitagliptina ni de la metformina en pacientes con diabetes tipo 2.

No se han realizado estudios farmacocinéticos de la interacción medicamentosa con Janumet®; sin embargo, se han realizado dichos estudios con los componentes individuales de Janumet®, sitagliptina y metformina.

Fosfato de sitagliptina

En estudios de interacción farmacológica, la sitagliptina no tuvo efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de los siguientes fármacos: metformina, rosiglitazona, gliburida, simvastatina, warfarina y anticonceptivos orales. Según esta información, la sitagliptina no inhibe las isoenzimas de CYP CYP3A4, 2C8 ó 2C9. Según la información in vitro, tampoco se espera que la sitagliptina inhiba el CYP2D6, 1A2, 2C19 ó 2B6 o induzca el CYP3A4.

Los análisis farmacocinéticos para la población, han sido llevados a cabo en pacientes con diabetes tipo 2. Los medicamentos concomitantes no han tenido un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de la sitagliptina. Los medicamentos evaluados fueron aquellos que comúnmente se administraron a los pacientes con diabetes tipo 2 incluyendo agentes reductores del colesterol (p. ej. Estatinas, fibratos y ezetimiba), agentes antiplaquetarios (p.ej.clopidogrel), antihipertensivos (p.ej. inhibidores de la ECA, bloqueadores de receptores de la angiotensina, beta bloqueadores, bloqueadores de los canales de calcio, hidroclorotiazida), analgésicos y agentes antiinflamatorios no esteroideos (p. ej. Naproxeno, diclofenaco, celecoxib), anti-depresivos (p. ej., bupropion, fluoxetina, sertralina), antihistamínicos (p. ej. Cetirizina), inhibidores de la bomba de protones (p.ej. omeprazol, lansoprazol) y medicamentos para disfunción eréctil (p. ej. Sildenafil).

Hubo un ligero aumento en el área bajo la curva (AUC, 11%) y en la concentración promedio de fármaco (Cmax, 18%) de digoxina con la coadministración de sitagliptina. No se considera probable que estos aumentos sean clínicamente significativos. Los pacientes que reciben digoxina deben ser monitoreados de manera adecuada. El área bajo la curva (AUC) y la concentración máxima (Cmax) de sitagliptina se incrementaron alrededor de 29% y 68%, respectivamente, en individuos a los que se les coadministró una dosis oral única de 100 mg de Janumet® y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina, un potente inhibidor de prueba de la p-glucoproteína. No



se considera probable que los cambios observados en la farmacocinética de la sitagliptina sean clínicamente significativos.

Clorhidrato de metformina

Gliburida: En un estudio de interacción de dosis única en pacientes con diabetes tipo 2, la coadministración de metformina y gliburida no produjo ningún cambio en la farmacocinética o farmacodinámica de metformina. Se observaron disminuciones en el AUC y Cmax de gliburida, aunque fueron altamente variables. La naturaleza de dosis única de este estudio y la falta de correlación entre los niveles de gliburida en la sangre y los efectos farmacodinámicos hacen que la importancia clínica de esta interacción sea incierta.

Furosemida: Un estudio de interacción medicamentosa de dosis única de metformina-furosemida en participantes sanos demostró que los parámetros farmacocinéticos de ambos compuestos se vieron afectados por la coadministración. La furosemida aumentó la Cmax de metformina en plasma y sangre en 22% y el AUC en sangre en 15%, sin una variación significativa en la depuración renal de metformina. Cuando se administró con metformina, la Cmax y el AUC de furosemida fueron 31% y 12% menores, respectivamente, que cuando se administraron solos, y la vida media terminal disminuyó en 32%, sin una variación significativa en la depuración renal de furosemida. No se cuenta con información acerca de la interacción entre metformina y furosemida cuando se coadministran de manera crónica.

Nifedipino: Un estudio de interacción medicamentosa de dosis única de metformina-nifedipino en voluntarios sanos normales demostró que la coadministración de nifedipino incrementó la Cmax y el AUC de metformina en plasma en 20% y 9%, respectivamente, y aumentó la cantidad excretada en la orina. El tiempo de concentración máxima (Tmax) y la vida media no se vieron afectados. Parece que el nifedipino mejora la absorción de la metformina. La metformina ejerció efectos mínimos sobre el nifedipino.

Medicamentos que reducen la depuración de metformina: El uso concomitante de fármacos que interfieren con los sistemas comunes de transporte tubular renal implicados en la eliminación renal de metformina (por ejemplo, transportador catiónico orgánico-2 [OCT2] / multifármacos e inhibidores de extrusión de toxina [MATE] tales como ranolazina, vandetanib, dolutegravir y cimetidina) podrían aumentar la exposición sistémica a metformina y aumentar el riesgo de acidosis láctica. Considere los beneficios y riesgos del uso concomitante.

Otros: Algunos fármacos tienden a producir hiperglucemia y pueden ocasionar pérdida del control glucémico. Estos fármacos incluyen las tiazidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiacinas, hormonas tiroideas, estrógenos, anticonceptivos orales,





fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, fármacos bloqueadores del canal del calcio e isoniacida. Cuando dichos fármacos se administran a un paciente que está recibiendo Janumet®, el paciente debe ser observado atentamente para mantener el control glucémico adecuado.

En voluntarios sanos, la farmacocinética de metformina y propranolol, y de metformina e ibuprofeno no se vieron afectadas cuando se coadministró en estudios de interacción de dosis única.

La metformina está ligada de manera insignificante a las proteínas plasmáticas y, por lo tanto, es menos probable que interactúe con fármacos altamente enlazados a las proteínas, tales como salicilatos, sulfonamidas, cloranfenicol y probenecid, en comparación con las sulfonilureas, las cuales están ampliamente enlazadas a las proteínas séricas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2017 SEM Segunda Parte, numeral 3.1.9.7., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de grupo etario.**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Modificación de interacciones.**
- **Inserto versión 05-2017^a**
- **Información para prescribir versión 05-2017^a**

Nueva dosificación: Dosis y Administración

General

La dosificación de la terapia antihiper glucémica con Janumet® se debe individualizar sobre la base del régimen actual del paciente, eficacia y tolerabilidad mientras no exceda la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg de sitagliptina

En general, Janumet® se debe administrar dos veces al día con las comidas, con un aumento gradual de la dosis, para reducir los efectos colaterales gastrointestinales (GI) debido a la metformina.

Recomendaciones para la Dosificación



La dosis inicial de Janumet® se debe basar en el régimen actual del paciente. JANUMET® se debe administrar dos veces al día con las comidas. Janumet® tabletas recubiertas están disponibles en las siguientes concentraciones:

50 mg de sitagliptina/500 mg de clorhidrato de metformina

50 mg de sitagliptina/850 mg de clorhidrato de metformina

50 mg de sitagliptina/1000 mg de clorhidrato de metformina

Pacientes controlados inadecuadamente que siguen monoterapia con metformina:

En el caso de los pacientes controlados inadecuadamente que reciben terapia sólo con metformina, la dosis de inicio diaria total recomendada de Janumet® es 100 mg de sitagliptina y la dosis de metformina previamente prescrita.

Pacientes controlados inadecuadamente que siguen monoterapia con sitagliptina:

En el caso de pacientes controlados inadecuadamente que reciben terapia solo con sitagliptina, la dosis de inicio recomendada de Janumet® es de 100 mg de sitagliptina y 1000 mg de clorhidrato de metformina. La dosis de metformina se puede ajustar hasta alcanzar el control de la glicemia. Debe considerarse el aumento gradual de la dosis para reducir los efectos adversos gastrointestinales (GI) asociados a la metformina. Los pacientes que siguen monoterapia con sitagliptina en dosis ajustada debido a daño renal no se deben cambiar a Janumet®.

Pacientes que se cambian de sitagliptina coadministrada con metformina:

En el caso de pacientes que se cambian de sitagliptina coadministrada con metformina, se puede iniciar la dosis con Janumet® en la dosis de sitagliptina y metformina que ya se está tomando.

Pacientes inadecuadamente controlados con terapia de combinación dual con dos de los siguientes tres agentes antihiper glucémicos: sitagliptina, metformina, o una sulfonilúrea:

La dosis usual de inicio de Janumet® debe proveer sitagliptina dosificada como 100mg diarios totales. Para determinar la dosis de partida del componente metformina, tanto el control del nivel glucémico del paciente como la dosis actual (si existe) de metformina deben ser considerados. Se deben considerar aumentos de dosificación gradual para reducir los efectos adversos gastrointestinales (GI) asociados con metformina. Los pacientes en tratamiento o iniciados con una sulfonilúrea pueden requerir dosis de sulfonilúrea más bajas para reducir el riesgo de hipoglucemia inducida por sulfonilúrea





Pacientes inadecuadamente controlados con terapia de combinación dual con dos de los siguientes tres agentes antihiper glucémicos: sitagliptina, metformina, o un agonista PPAR γ (p.ej. tiazolidinedionas):

La dosis usual de inicio de JANUMET® debe proveer sitagliptina dosificada como 100mg dosis diaria total. Para la determinación de la dosis de inicio de metformina, el control del nivel glucémico del paciente y la dosis actual (si existe) de metformina debería ser considerada. Se debe considerar el aumentogradual en la dosis para reducir los efectos adversos gastrointestinales (GI) asociados con metformina.

Pacientes inadecuadamente controlados con terapia de combinación dual con dos de los siguientes tres agentes antihiper glucémicos: sitagliptina, metformina, o insulina:

La dosis usual de inicio de Janumet® debe proveer sitagliptina dosificada como 100mg dosis diaria total. Para la determinación de la dosis de partida de metformina, el control del nivel glucémico del paciente y la dosis actual (si existe) de metformina debería ser considerada. Se debe considerar el aumentogradual en la dosis para reducir los efectos adversos gastrointestinales (GI) asociados con metformina. Los pacientes actualmente en terapia con Insulina o iniciando terapia con Insulina pueden requerir dosis más bajas de Insulina para reducir el riesgo de hipoglicemia.

No se han realizado estudios que analicen de manera específica la seguridad y eficacia de Janumet® en pacientes tratados previamente con otros agentes hipoglicemiantes orales y que se han cambiado a Janumet®. Cualquier modificación en la terapia de la diabetes tipo 2 debe realizarse con cuidado y monitorearse adecuadamente, puesto que pueden ocurrir variaciones en el control glucémico.

Recomendaciones para el uso en daño renal:

Evaluar la función renal antes de iniciar Janumet® y periódicamente después.

Janumet® está contraindicado en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) <30mL/min/1,73m².

Janumet® no se recomienda en pacientes con una TFGe \geq 30mL/min/1,73m² y <45mL/min/1,73m² porque estos pacientes requieren una dosis más baja de sitagliptina que la que está disponible en el producto Janumet® de combinación fija.

Descontinuación para procedimientos de imagen con contraste yodado:





Descontinuar Janumet® en el momento o antes de un procedimiento de contraste yodado en pacientes con una TFGe ≥ 30 a < 60 mL/min/1,73m²; en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática, alcoholismo o falla cardíaca; o en pacientes a los que se administrará contraste yodado intra-arterial. Reevaluar la TFGe 48 horas después del procedimiento de escaneo; reinicie Janumet® si la función renal es aceptable.

Nuevo Grupo etario: Uso en pacientes de edad avanzada Janumet®

Debido a que la sitagliptina y metformina se excretan principalmente por el riñón y debido a que el envejecimiento puede estar asociado con la reducción de la función renal, Janumet® debe usarse con precaución a medida que aumenta la edad. Se debe tener cuidado en la selección de la dosis, y se debe basar en el monitoreo cuidadoso y regular de la función renal.

Fosfato de sitagliptina

En estudios clínicos, la seguridad y efectividad de la sitagliptina en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años,) fueron semejantes a las observadas en pacientes más jóvenes (< 65 años).

Clorhidrato de metformina

Los estudios clínicos controlados de metformina no incluyeron un número suficiente de pacientes de edad avanzada para determinar si responden de modo diferente a los pacientes más jóvenes, aunque otra experiencia clínica reportada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

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

1. Diabetes tipo 1.
2. Daño renal severo (TFGe < 30 mL/min/1.73m²).
3. Hipersensibilidad conocida al fosfato de sitagliptina, clorhidrato de metformina o a cualquier otro componente de Janumet®.
4. Acidosis metabólica aguda o crónica, incluso la cetoacidosis diabética, con coma o sin éste.
5. Falla cardíaca congestiva que requiere un agente farmacológico.





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

Advertencias y precauciones

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

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

Monitoreo de la función renal: Se sabe que la metformina y la sitagliptina se excretan sustancialmente por el riñón. El riesgo de acumulación de metformina y acidosis láctica aumenta con el grado de daño de la función renal. Janumet® está contraindicado en daño renal severo, pacientes con una TFGe <30mL/min/1,73m².

Antes del inicio de la terapia con Janumet® y al menos una vez al año, se debe evaluar la función renal. En pacientes en los que se anticipa el desarrollo de disfunción renal se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, y se debe discontinuar la administración de JANUMET® si hay evidencia de daño renal.

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

Fosfato de sitagliptina

Hipoglicemia en combinación con una sulfonilúrea o con Insulina: En ensayos clínicos de sitagliptina como monoterapia y sitagliptina como parte de la terapia combinada con agentes no conocidos que causen hipoglicemia (p. ej.





metformina o un agonista PPAR γ (tiazolidinediona), las tasas de hipoglicemia reportadas con sitagliptina fueron similares a las tasas en pacientes que estaban tomando placebo. Como típicamente ocurre con otros agentes antihiperlipemiantes, se ha observado hipoglicemia cuando la sitagliptina fue utilizada en combinación con insulina o una sulfonilúrea. Sin embargo, para reducir el riesgo de hipoglicemia inducida por la sulfonilúrea o insulina, una dosis más baja de sulfonilúrea o insulina puede ser considerada.

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

Penfigoide ampolloso: Se han reportado casos postmercadeo de penfigoide ampolloso con el uso de inhibidores DPP-4 que requieren hospitalización. En los casos reportados, comúnmente los pacientes se recuperaron con tratamiento inmunosupresor tópico o sistémico y discontinuación del inhibidor DPP-4. Indicar a los pacientes que reporten el desarrollo de ampollas o erosiones mientras reciben Janumet®. Si se sospecha penfigoide ampolloso, Janumet® deberá ser descontinuado y se debe considerar la remisión a un dermatólogo para el diagnóstico y tratamiento apropiado.

Clorhidrato de Metformina

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





metformina está involucrada como causa de la acidosis láctica, se encuentran generalmente niveles de metformina en plasma $>5 \mu\text{g/mL}$.

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

El inicio de la acidosis láctica a menudo es sutil, y está acompañado por síntomas no específicos, tales como malestar general, mialgias, dificultad respiratoria, somnolencia creciente y malestar abdominal no específico. Puede haber hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes asociadas con acidosis más marcada. El paciente y su médico deben estar conscientes de la posible importancia de dichos síntomas, y el paciente debe recibir instrucciones de notificar al médico de inmediato si éstos ocurren. Se debe retirar la metformina hasta que la situación se esclarezca. Los niveles de electrolitos séricos, cetonas, glucosa en la sangre, y si se indicara, pH de la sangre, lactato, e incluso los niveles de metformina en la sangre pueden ser útiles. Una vez que





un paciente es estabilizado a cualquier nivel de dosis de metformina, es poco probable que los síntomas gastrointestinales, que son comunes durante el inicio de la terapia, estén relacionados con el fármaco. La ocurrencia posterior de síntomas gastrointestinales podría deberse a acidosis láctica o a otra enfermedad seria.

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

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

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

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

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





Estudios radiológicos que involucran el uso de materiales de contraste yodados intravasculares (por ejemplo, urograma intravenoso, colangiografía intravenosa, angiografía y tomografía computarizada con materiales de contraste intravascular): Los estudios de contraste intravascular con materiales yodados pueden generar la alteración aguda de la función renal, y han estado asociados con acidosis láctica en pacientes que han estado recibiendo metformina. Por lo tanto, en pacientes con una Tasa de Filtración Glomerular (TFGe) ≥ 30 a $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ en pacientes con antecedentes de daño hepático, alcoholismo o falla cardíaca, o en pacientes a los que se administrará medicamentos de contraste yodado intra-arterial, debe discontinuarse temporalmente la administración de JANUMET® en el momento del procedimiento o antes de éste, y suspenderla durante las 48 horas posteriores al procedimiento y reiniciarse sólo después de haber evaluado nuevamente la función renal y haber encontrado que ésta sea aceptable.

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

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

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

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

Niveles de vitamina B12: En ensayos clínicos controlados de metformina de 29 semanas de duración, se observó una disminución a niveles subnormales de los niveles previamente normales de Vitamina B12 en suero, sin manifestaciones clínicas, en alrededor de 7% de los pacientes. Dicha disminución, debida posiblemente a la interferencia con la absorción de B12 del complejo factor intrínseco-B12, sin embargo, está asociada muy pocas veces





con anemia, y parece ser rápidamente reversible al discontinuar la metformina o con un complemento de Vitamina B12. Se recomienda la medición anual de los parámetros hematológicos en pacientes que toman JANUMET®, y se debe investigar y manejar de manera adecuada cualquier otra anomalía notoria. Algunas personas (aquellas con ingesta o absorción deficiente de Vitamina B12 o calcio) parecen estar predispuestas a desarrollar niveles subnormales de Vitamina B12. En estos pacientes, las mediciones de rutina de Vitamina B12 en suero en intervalos de dos a tres años pueden ser útiles.

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

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

Nuevas interacciones:

Interacciones Con Medicamentos

Sitagliptina y metformina

La coadministración de dosis múltiples de sitagliptina (50 mg) y metformina (1000 mg) dos veces al día no alteró de manera significativa la farmacocinética de la sitagliptina ni de la metformina en pacientes con diabetes tipo 2.

No se han realizado estudios farmacocinéticos de la interacción medicamentosa con Janumet®; sin embargo, se han realizado dichos estudios con los componentes individuales de Janumet®, sitagliptina y metformina.

Fosfato de sitagliptina

En estudios de interacción farmacológica, la sitagliptina no tuvo efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de los siguientes fármacos: metformina, rosiglitazona, gliburida, simvastatina, warfarina y anticonceptivos orales. Según esta información, la sitagliptina no inhibe las isoenzimas de CYP





CYP3A4, 2C8 ó 2C9. Según la información in vitro, tampoco se espera que la sitagliptina inhiba el CYP2D6, 1A2, 2C19 ó 2B6 o induzca el CYP3A4.

Los análisis farmacocinéticos para la población, han sido llevados a cabo en pacientes con diabetes tipo 2. Los medicamentos concomitantes no han tenido un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de la sitagliptina. Los medicamentos evaluados fueron aquellos que comúnmente se administraron a los pacientes con diabetes tipo 2 incluyendo agentes reductores del colesterol (p. ej. Estatinas, fibratos y ezetimiba), agentes antiplaquetarios (p.ej.clopidogrel), antihipertensivos (p.ej. inhibidores de la ECA, bloqueadores de receptores de la angiotensina, beta bloqueadores, bloqueadores de los canales de calcio, hidroclorotiazida), analgésicos y agentes antiinflamatorios no esteroideos (p. ej. Naproxeno, diclofenaco, celecoxib), anti-depresivos (p. ej., bupropion, fluoxetina, sertralina), antihistamínicos (p. ej. Cetirizina), inhibidores de la bomba de protones (p.ej. omeprazol, lansoprazol) y medicamentos para disfunción eréctil (p. ej. Sildenafil).

Hubo un ligero aumento en el área bajo la curva (AUC, 11%) y en la concentración promedio de fármaco (Cmax, 18%) de digoxina con la coadministración de sitagliptina. No se considera probable que estos aumentos sean clínicamente significativos. Los pacientes que reciben digoxina deben ser monitoreados de manera adecuada. El área bajo la curva (AUC) y la concentración máxima (Cmax) de sitagliptina se incrementaron alrededor de 29% y 68%, respectivamente, en individuos a los que se les coadministró una dosis oral única de 100 mg de Janumet® y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina, un potente inhibidor de prueba de la p-glucoproteína. No se considera probable que los cambios observados en la farmacocinética de la sitagliptina sean clínicamente significativos.

Clorhidrato de metformina

Gliburida: En un estudio de interacción de dosis única en pacientes con diabetes tipo 2, la coadministración de metformina y gliburida no produjo ningún cambio en la farmacocinética o farmacodinámica de metformina. Se observaron disminuciones en el AUC y Cmax de gliburida, aunque fueron altamente variables. La naturaleza de dosis única de este estudio y la falta de correlación entre los niveles de gliburida en la sangre y los efectos farmacodinámicos hacen que la importancia clínica de esta interacción sea incierta.

Furosemida: Un estudio de interacción medicamentosa de dosis única de metformina-furosemida en participantes sanos demostró que los parámetros farmacocinéticos de ambos compuestos se vieron afectados por la





coadministración. La furosemida aumentó la C_{max} de metformina en plasma y sangre en 22% y el AUC en sangre en 15%, sin una variación significativa en la depuración renal de metformina. Cuando se administró con metformina, la C_{max} y el AUC de furosemida fueron 31% y 12% menores, respectivamente, que cuando se administraron solos, y la vida media terminal disminuyó en 32%, sin una variación significativa en la depuración renal de furosemida. No se cuenta con información acerca de la interacción entre metformina y furosemida cuando se coadministran de manera crónica.

Nifedipino: Un estudio de interacción medicamentosa de dosis única de metformina-nifedipino en voluntarios sanos normales demostró que la coadministración de nifedipino incrementó la C_{max} y el AUC de metformina en plasma en 20% y 9%, respectivamente, y aumentó la cantidad excretada en la orina. El tiempo de concentración máxima (T_{max}) y la vida media no se vieron afectados. Parece que el nifedipino mejora la absorción de la metformina. La metformina ejerció efectos mínimos sobre el nifedipino.

Medicamentos que reducen la depuración de metformina: El uso concomitante de fármacos que interfieren con los sistemas comunes de transporte tubular renal implicados en la eliminación renal de metformina (por ejemplo, transportador catiónico orgánico-2 [OCT2] / multifármacos e inhibidores de extrusión de toxina [MATE] tales como ranolazina, vandetanib, dolutegravir y cimetidina) podrían aumentar la exposición sistémica a metformina y aumentar el riesgo de acidosis láctica. Considere los beneficios y riesgos del uso concomitante.

Otros: Algunos fármacos tienden a producir hiperglucemia y pueden ocasionar pérdida del control glucémico. Estos fármacos incluyen las tiazidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiacinas, hormonas tiroideas, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, fármacos bloqueadores del canal del calcio e isoniacida. Cuando dichos fármacos se administran a un paciente que está recibiendo Janumet®, el paciente debe ser observado atentamente para mantener el control glucémico adecuado.

En voluntarios sanos, la farmacocinética de metformina y propranolol, y de metformina e ibuprofeno no se vieron afectadas cuando se coadministró en estudios de interacción de dosis única.

La metformina está ligada de manera insignificante a las proteínas plasmáticas y, por lo tanto, es menos probable que interactúe con fármacos altamente enlazados a las proteínas, tales como salicilatos, sulfonamidas, cloranfenicol y





probenecid, en comparación con las sulfonilureas, las cuales están ampliamente enlazadas a las proteínas séricas

3.1.10 MODIFICACIÓN DE VIA DE ADMINISTRACIÓN

3.1.10.1 PROGENDO 400 MG

Expediente : 20055574
Radicado : 2017183328
Fecha : 14/12/2017
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S

Composición: Cada capsula blanda contiene 400mg de Progesterona Micronizada

Forma farmacéutica: Capsula Blanda

Indicaciones: Amenorrea Secundaria

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a la progesterona o sus ingredientes. Las cápsulas de progesterona contienen aceite de maní y nunca deben ser usadas por pacientes alérgicas. Tromboflebitis, trastornos tromboembólicos, apoplejía cerebral, o pacientes con una historia pasada con estas condiciones. Disfunción o enfermedad hepática severa. Malignidad sospechada o conocida en senos u organos genitales. Sangrado vaginal no diagnosticado. Aborto provocado.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de na modificación de la vía de administración para el producto de la referencia.

Nueva vía de administración: Oral / Vaginal

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información clínica de la eficacia de la nueva vía solicitada para el producto de la referencia.





3.1.11 MODIFICACIÓN DE CONDICIÓN DE VENTA

3.1.11.1 STREPSILS INTENSIVE NARANJA LIBRE DE AZUCAR

Expediente : 20091945
Radicado : 20181144975
Fecha : 19/07/2018
Interesado : Reckitt Benckiser Colombia S.A.

Composición:
Cada tableta masticable contiene 8.75mg de Flurbiprofeno

Forma farmacéutica: Tableta masticables

Indicaciones:
Antiinflamatorio de uso tópico bucofaringeo

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Pacientes que previamente han mostrado reacciones de hipersensibilidad (como asma, rinitis, angioedema o urticaria) en respuesta a la aspirina u otro antiinflamatorio no esteroide. Historia o activa úlcera péptica/hemorrágica recurrente (dos o más episodios probados de hemorragia o ulceración). Antecedentes de sangrado gastrointestinal o perforación relacionadas con anteriores terapias con aines, insuficiencia cardíaca severa, falla renal o falla hepática. Embarazo.precauciones: no tome si usted ha tenido o tiene úlcera estomacal, perforación o hemorragias, es alérgico al flurbiprofeno o algunos de los ingredientes o a la aspirina u otros analgésicos, no tome si está tomando otros aines para el dolor o aspirina con una dosis diaria por encima de 75 mg. Consulte con el médico si tiene o ha tenido asma, diabetes, colesterol alto, presión arterial alta, derrame cerebral, problemas del corazón, hígado, riñones o intestino.advertencias: manténgase fuera del alcance de los niños. Si los síntomas persisten consulte al médico. No usarse en niños menores de 12 años. Consultar al médico si está en embarazo o está lactando.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de la modificación de condición de venta para el producto de la referencia:

Nueva condición de venta:
Venta sin fórmula médica





CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el cambio de condición de venta con fórmula médica a venta sin fórmula médica para el producto de la referencia.

3.1.13 UNIFICACIONES

3.1.13.1 ÁCIDO FUSÍDICO / KETOCONAZOL / DEXAMETASONA

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con los principios activos Ácido fusídico, Ketoconazol y Dexametasona en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

Cada 100 gramos de crema contiene 2 g de ácido fusídico, 2 g de ketoconazol y 0.04 g de dexametasona.

Forma farmacéutica:

Crema.

Indicaciones:

Antimicótico, corticosteroide y antibacteriano tópico.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ácido fusídico, ketoconazol, dexametasona o a cualquiera de los excipientes. Infecciones tuberculosas o virales de la piel. Infecciones fúngicas sistémicas. Dermatitis perioral, acné y rosácea. Primer trimestre del embarazo.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Debe evitarse el uso prolongado y sobre superficie corporal extensa.

Dependiendo del sitio de aplicación, siempre debe considerarse una posible absorción sistémica de la dexametasona durante el tratamiento con ácido fusídico/ketoconazol/dexametasona.

Debido al contenido de corticosteroide, debe utilizarse con sumo cuidado en las zonas cercanas a los ojos. Evite el contacto con los ojos.



Puede ocurrir una supresión reversible del eje hipotálamo - pituitaria - adrenales (HPA por sus siglas en inglés: “*hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression*”) causada por la absorción sistémica de corticosteroides tópicos.

Deberá utilizarse con precaución en los niños, considerando que los pacientes pediátricos pueden ser más susceptibles que los adultos a la supresión del eje HPA inducido por corticosteroides tópicos, así como al síndrome de Cushing.

Se ha reportado la incidencia de resistencia bacteriana con el uso tópico de ácido fusídico. Al igual que todos los antibióticos, el uso prolongado o recurrente de ácido fusídico puede incrementar el riesgo de desarrollar resistencia al antibiótico.

Lo descrito en el párrafo anterior también puede prevenir el riesgo de que la acción inmunosupresora del corticosteroide pueda enmascarar cualquier síntoma potencial de infecciones causadas por bacterias resistentes al antibiótico.

Por causa del efecto inmunosupresor de los corticosteroides, ácido fusídico/ketoconazol/dexametasona crema puede asociarse con el incremento en la susceptibilidad a infecciones, agravamiento de una infección existente y activación de infecciones latentes. Se recomienda que se cambie a una terapia sistémica en caso que la infección no pueda controlarse con el tratamiento tópico.

El producto contiene butil hidroxitolueno y alcohol cetílico. Estos excipientes pueden causar reacciones locales en la piel (por ejemplo, dermatitis de contacto). El butil hidroxitolueno, también puede causar irritación en los ojos y membranas mucosas.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

No existen estudios clínicos de ácido fusídico/ketoconazol/dexametasona con respecto al embarazo. Sin embargo, con base en un conocimiento general acerca de los corticosteroides, se debe evitar el uso durante el embarazo.

Lactancia:

No se esperan efectos en recién nacidos/infantes ya que es insignificante la exposición sistémica al ácido fusídico/ketoconazol/dexametasona aplicados tópicamente en un área limitada de la piel de la mujer.





Puede utilizarse durante la lactancia, pero se recomienda evitar la aplicación de ácido fusídico/ketoconazol/dexametasona crema en los senos.

Fertilidad:

No hay información de ácido fusídico/ketoconazol/dexametasona crema con respecto a la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

Es nula o insignificante la influencia sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinaria.

Dosificación y Grupo Etario:

Aplicar dos a tres veces al día sobre el área afectada, no deberá usarse por más de 1 semana.

Vía de administración:

Vía tópica.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción. Las interacciones con medicamentos administrados por vía sistémica se consideran mínimas.

Reacciones adversas:

Pueden presentarse reacciones alérgicas cutáneas en el lugar de la aplicación, entre las cuales se incluye prurito, ardor e irritación.

Los efectos sistémicos clasificados como indeseables causados por corticosteroides como la dexametasona, incluyen supresión adrenal, especialmente durante una administración tópica prolongada.

También se puede presentar un incremento en la presión intraocular así como glaucoma después del uso tópico de corticosteroides cerca de los ojos, sobre todo con el uso prolongado en pacientes con predisposición a desarrollar glaucoma.

Dentro de la clasificación de efectos dermatológicos no deseados causados por corticosteroides se incluye: atrofia, dermatitis (incl. dermatitis de contacto, dermatitis acneiforme y dermatitis perioral), estrías en la piel, telangiectasias, rosácea, eritema, despigmentación, hipertrichosis e hiperhidrosis. También se puede presentar una equimosis con el uso prolongado de corticosteroides tópicos.



Sobredosis:

No se tiene disponible información sobre el ácido fusídico/ketoconazol/dexametasona aplicado tópicamente, respecto de potenciales signos y síntomas debido a la administración de una sobredosis. El síndrome de Cushing y la insuficiencia adrenocortical, son condiciones que pueden desarrollarse después de la aplicación tópica de corticosteroides en grandes cantidades o durante periodos superiores a tres semanas.

En caso de ingestión accidental, se deben tomar las medidas de apoyo sintomático y soporte vital.

Condición de Venta:

Con fórmula facultativa.

Norma Farmacológica 13.1.3.0.N40

3.1.13.2 CEFAZOLINA

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Cefazolina en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración: Cefazolina 1 g/ vial

Forma Farmacéutica: polvo estéril para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones

Infecciones producidas por gérmenes sensibles a la cefazolina.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, cefalosporinas o alguno de los excipientes incluidos.

Advertencias y precauciones:

Antes de iniciar el tratamiento con cefazolina, se debe investigar cuidadosamente sobre reacciones previas de hipersensibilidad del paciente a la cefazolina o a otros beta-lactámicos.



Hay alguna evidencia de alergia cruzada parcial entre las penicilinas y las cefalosporinas. Hay pacientes que han presentado reacciones graves (incluyendo anafilaxia) a ambos fármacos.

En caso de reacción de hipersensibilidad aguda se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente y se instaurará el tratamiento adecuado.

Las cefalosporinas pueden ser adsorbidas en la superficie de las membranas de los glóbulos rojos haciendo que los anticuerpos de estas células reaccionen frente a ellas. Esto puede producir que el test de Coombs sea positivo y en raras ocasiones puede producirse anemia hemolítica. Debido a esta reacción puede producirse reactividad cruzada con penicilinas.

Se ha informado de casos de colitis pseudomembranosa con casi todos los antibióticos de amplio espectro (incluidos macrólidos, penicilinas semisintéticas y cefalosporinas). Por ello, es importante considerar su diagnóstico en pacientes que desarrollen diarrea en asociación con el uso de los antibióticos. Son casos con alteración de la flora normal del colon, con desarrollo abundante de *Clostridium difficile*, cuya toxina parece ser la causa de esta colitis. Los casos leves, con cambios mínimos, pueden ceder con la supresión del tratamiento sólo. En los casos moderados o graves se precisa sigmoidoscopia, antibioterapia adecuada, soluciones de electrolitos y proteínoterapia. Cuando la colitis no se resuelva al retirar el antibiótico o cuando sea grave, el fármaco de elección es la vancomicina oral.

El exceso de crecimiento de organismos no susceptibles puede ser el resultado del uso prolongado de cefazolina. Es esencial que el paciente sea observado cuidadosamente.

Cuando se administra cefazolina a pacientes con insuficiencia renal, se debe reducir la dosis diaria para evitar toxicidad.

La cefazolina no se debe administrar por vía intratecal. Existen informes de toxicidad severa del SNC, incluidas convulsiones, cuando se administra cefazolina por esta vía.

Las cefalosporinas pueden estar asociadas con una caída en la actividad de la protrombina. Aquellos en riesgo incluyen pacientes con insuficiencia renal o hepática o estado nutricional deficiente, así como pacientes que reciben un tratamiento prolongado de terapia antimicrobiana y pacientes previamente estabilizados con terapia anticoagulante. El tiempo de protrombina debe ser





monitoreado en pacientes en riesgo y la vitamina K exógena administrada según indicaciones.

La cefazolina no se debe administrar a prematuros ni a niños menores de 1 mes ya que no se dispone de datos de seguridad.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Uso durante el embarazo: No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Este fármaco deberá utilizarse solamente en el embarazo cuando sea claramente necesario.

La cefazolina atraviesa fácilmente la barrera placentaria pasando a la sangre del cordón umbilical y al líquido amniótico.

Uso en el parto: cuando se ha administrado cefazolina antes de una cesárea, los niveles en la sangre del cordón han sido aproximadamente de un cuarto a un tercio los niveles maternos. El fármaco no ha demostrado efectos adversos en el feto.

Uso en la lactancia: la cefazolina está presente en muy bajas concentraciones en la leche materna. Se debe tener precaución cuando se administra cefazolina a mujeres durante la lactancia.

Dosificación y grupo etario:

Posología:

La dosis seleccionada debe establecerse en función de la infección, el estado del paciente y la sensibilidad del agente causal a al cefazolina.

Adultos: las dosis habituales se recogen en la siguiente tabla (tabla 1):

Tabla 1
Dosis habituales en adultos

<i>Tipo de infección</i>	<i>Dosis</i>	<i>Frecuencia</i>
Infecciones leves causadas por cocos gram positivos sensibles	500 mg	cada 8 horas
Infecciones del tracto urinario no complicadas	1 g	cada 12 horas





Infecciones moderadas a graves causadas por gramnegativos	500 mg-1 g	cada 6-8 horas
Infecciones graves que pongan en riesgo la vida del paciente (p. ej. endocarditis, septicemia)*	1 g-1,5 g	cada 6 horas

* En raras ocasiones se han utilizado dosis de hasta 12 g de cefazolina diarios.

Pacientes adultos con insuficiencia renal: la cefazolina no se excreta completamente. Después de administrar la dosis adecuada según la severidad de la infección, se deben seguir las siguientes recomendaciones. La tabla siguiente (tabla 2) puede usarse como guía:

Tabla 2
Dosis en adultos con la función renal disminuida

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Creatinina sérica (mg%)	Dosis
> 55	<1,5	Estándar
35-54	1,6 a 3,0	Estándar cada 8 horas
11-34	3,1-4,5	50% de la dosis estándar cada 12 horas
<10	>4,6	50% de la dosis estándar cada 18-24 horas

Todas las recomendaciones de reducción de la dosis se aplican después de una dosis de carga inicial apropiada a la gravedad de la infección.

Pacientes de edad avanzada: no es preciso realizar ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada con función renal normal.

Niños mayores de 1 año: una dosis total diaria de 25 a 50 mg/kg de peso, dividida en tres o cuatro dosis iguales, es eficaz en la mayoría de las infecciones leves a moderadas. La dosis total diaria no debe exceder de 100 mg/kg ni siquiera en casos de infecciones graves (ver tabla 3).

Tabla 3
Dosis en niños

Peso (Kg)	25mg/kg/día		50mg/kg/día	
	Tres dosis/día Una dosis cada 8 h de:	Cuatro dosis/día Una dosis cada 6 h de:	Tres dosis/día Una dosis cada 8 h de:	Cuatro dosis/día Una dosis cada 6 h de:
4,5	40 mg	30 mg	75 mg	55 mg
9,0	75 mg	55 mg	150 mg	110 mg



13,5	115 mg	85 mg	225 mg	170 mg
18,0	150 mg	115 mg	300 mg	225 mg
22,5	190 mg	140 mg	375 mg	285 mg

En niños con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 40 a 70 ml/minuto) puede ser suficiente el 60% de la dosis normal diaria dividida cada 12 horas. En niños con insuficiencia moderada (aclaramiento de creatinina de 20 a 40 ml/minuto) puede ser suficiente el 25% de la dosis normal diaria dividida en dosis cada 12 horas. En niños con disfunción grave (aclaramiento de creatinina de 5 a 20 ml/minuto) deberá ser suficiente el 10% de la dosis normal diaria cada 24 horas. Todas estas recomendaciones posológicas son aplicables después de la dosis inicial.

Tabla 4

Dosis en niños mayores de un año con insuficiencia renal

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis
40-70	60 % de la dosis estándar cada 12 horas
20-40	25% de la dosis estándar cada 12 horas
5-20	10% de la dosis estándar cada 24 horas

La cefazolina no se recomienda en prematuros y niños menores de un mes, ya que no se ha establecido la seguridad en este uso.

Duración del tratamiento:

La duración del tratamiento dependerá de la evolución de la enfermedad. En general, se recomienda mantener el tratamiento antibiótico al menos 2 ó 3 días después de que la fiebre haya desaparecido o se tenga prueba de que se ha erradicado el agente causante.

Uso perioperatorio: Para el uso perioperatorio se recomiendan las siguientes dosis:

- a. 1 a 2 g por vía intravenosa o intramuscular administrado de media a una hora antes de iniciar la cirugía.
- b. para procedimientos quirúrgicos prolongados (p. ej. dos horas o más) de 0,5 a 1 g por vía intravenosa o intramuscular durante la cirugía (la administración se modificará dependiendo de la duración de la intervención).



- c. 0,5 a 1 g por vía intravenosa o intramuscular cada seis a ocho horas durante 24 horas postoperatorias.

Es importante que la dosis preoperatoria se administre entre media hora y una hora antes de iniciar la intervención para conseguir adecuados niveles séricos y tisulares una vez se inicie ésta, y si fuera necesario, administrarla a intervalos apropiados durante la intervención para proveer niveles suficientes de antibiótico en los momentos de mayor exposición a los microorganismos infectantes.

La administración profiláctica de cefazolina debe generalmente suspenderse dentro de un período de 24 horas después de la intervención. Si hay signos de infección deben obtenerse muestras para cultivo, para poder identificar el microorganismo causal, a fin de que se instaure la terapia apropiada.

En cirugías en las que la presencia de infección puede ser especialmente devastadora (p. ej. cirugía a corazón abierto y artroplastias protésicas) la administración profiláctica de cefazolina puede continuarse durante 3-5 días tras la cirugía.

Via de administración

Intravenosa
Intramuscular

Interacciones

La cefazolina no debe administrarse junto a otros antibióticos que tengan un mecanismo de acción bacteriostático (por ejemplo, tetraciclinas, sulfonamidas, eritromicina, cloranfenicol) ya que se han observado efectos antagonistas en pruebas in vitro.

El probenecid puede disminuir la secreción tubular renal de las cefalosporinas cuando se administran simultáneamente, lo que da lugar a unos niveles sanguíneos más elevados y más prolongados.

Pruebas de laboratorio:

Se han presentado tests antiglobulina (Coombs) directos e indirectos positivos; esto puede también ocurrir en neonatos cuyas madres hayan recibido cefalosporinas antes del parto.

Se puede producir una reacción positiva falsa de glucosa en la orina con sustancias reductoras, pero esto no sucede cuando se usan métodos específicos para la glucosa oxidasa.





Reacciones adversas

Se han observado las reacciones adversas siguientes:

Infecciones e infestaciones: vaginitis y moniliasis genital.

Reacciones alérgicas (hipersensibilidad): fiebre medicamentosa, erupción cutánea, prurito vulvar, eosinofilia. En casos raros se han descrito reacciones dérmicas graves (síndrome de Stevens-Johnson) relacionadas con la administración de cefazolina. También pueden producirse reacciones alérgicas graves (shock anafiláctico).

Trastornos del sistema linfático y sanguíneo: neutropenia, leucopenia, trombocitopenia y pruebas de Coombs directa e indirecta positivas.

Trastornos renales y urinarios: elevación pasajera en los niveles de BUN y creatinina sérica e insuficiencia renal. Raramente, nefritis intersticial y otros factores renales.

Trastornos gastrointestinales: náuseas, anorexia, vómitos, diarrea, aftas bucales (candidiasis) y prurito anal en algunos casos. En la mayoría de los casos se trata de reacciones leves y transitorias. Durante el tratamiento o después pueden aparecer síntomas de colitis pseudomembranosa.

Trastornos del tejido de la piel y subcutáneos: prurito genital.

Trastornos generales y en el punto de administración: se ha comunicado dolor en la zona de inyección intramuscular a veces con induración, así como flebitis en el lugar de la inyección.

Trastornos del sistema nervioso: ocasionalmente se ha comunicado mareo, malestar, fatiga, insomnio, pesadillas, debilidad y crisis convulsivas, especialmente después de la administración de altas dosis a pacientes con marcada insuficiencia renal.

Condición de venta: Con fórmula facultativa

3.1.13.3. LINAGLIPTINA

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Linagliptina en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

Cada tableta recubierta contiene Linagliptina 5.00mg

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.

Advertencias y precauciones:

Generales

Linagliptina no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la ceto-acidosis diabética.

Pancreatitis

En la Información para prescribir

Desde la comercialización del producto se ha notificado casos de pancreatitis aguda en pacientes tratados con este principio activo. Al empezar el tratamiento con este medicamento, se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis. Si se sospecha de pancreatitis el producto debe ser suspendido inmediatamente e iniciar el tratamiento adecuado. Los pacientes deben ser informados sobre los síntomas característicos de pancreatitis.

En el Inserto:

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 vomito. 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 (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.

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.

Dosificación y Grupo Etario:

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:

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.

Vía de Administración:

Vía Oral.

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.

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

Página 62 de 101

Acta No. 32 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





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.

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 pos comercialización.

Reacciones adversas por régimen de tratamiento					
Sistema de clasificación de órganos	Linagliptina en monoterapia	Linagliptina + Metformina	Linagliptina + Metformina + Sulfonilurea	Linagliptina + insulina	Linagliptina + Metformina + Empagliflozina
Infecciones e infestaciones					
<i>Nasofaringitis</i>	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuencia no conocida	Poco frecuente	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico					
<i>Hipersensibilidad (p. ej. Hiperreactividad bronquial)</i>	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
<i>Hipoglucemia</i>			Muy frecuente		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
<i>Tos</i>	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuencia no conocida	Poco frecuente	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales					
<i>Pancreatitis</i>	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Poco frecuente	Frecuencia no conocida
<i>Estreñimiento</i>				Poco frecuente	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
<i>Angioedema*</i>	Rara				
<i>Urticaria*</i>	Rara				
<i>Exantema*</i>	Poco frecuente				
<i>Penfigoide bulloso*</i>	Frecuencia no conocida				
Exploraciones complementarias					
<i>Aumento de la amilasa</i>	Rara	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
<i>Aumento de la lipasa**</i>	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente

*Basado en la experiencia pos comercialización

**Basado en los aumentos de la lipasa >3x LSN observadas en ensayos clínicos.



Condición de Venta:
Con fórmula médica.

3.1.13.4 SITAGLIPTINA

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Sitagliptina en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

- Cada tableta contiene 25mg de Sitagliptina
- Cada tableta contiene 50mg de Sitagliptina
- Cada tableta contiene 100mg de Sitagliptina

Forma farmacéutica:
Tabletas

Indicaciones:

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

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.

Página 65 de 101

Acta No. 32 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





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.

Contraindicaciones:

Pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes

Pacientes con diabetes tipo 1

Cetoacidosis diabética

Menores de 18 años, embarazo y lactancia.

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

Advertencias y precauciones:

Generales

No se debe administrar Sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Pancreatitis: Ha habido reportes de pancreatitis aguda en pacientes tomando Sitagliptina, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal hemorrágica o necrotizante. Al empezar el tratamiento con este medicamento, se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal severo y





persistente. Luego de la discontinuación del tratamiento con Sitagliptina se observó que la pancreatitis se resolvió. Si se sospecha Pancreatitis, deben ser discontinuados Sitagliptina y otros medicamentos potencialmente sospechosos.

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

Hipoglicemia en combinación con una sulfonilurea o con Insulina: En los ensayos clínicos de Sitagliptina como monoterapia y como parte del tratamiento combinado con agentes no conocidos que causen hipoglicemia (metformina o un agonista de PPAR γ (Tiazolidinadiona)), las tasas de hipoglicemia reportadas con Sitagliptina fueron similares a las observadas en los pacientes que recibieron placebo. Como es típico con otros agentes anti hiperglucemiantes, cuando Sitagliptina fue usado en combinación con una sulfonilurea, o con insulina, la incidencia de hipoglicemia inducida por sulfonilurea o insulina se incrementó.

Por lo tanto, para reducir el riesgo de hipoglicemia inducida por una sulfonilurea o insulina, una baja dosis de sulfonilurea o insulina deberá ser considerada.

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





para la Diabetes.

Penfigoide ampolloso: Se han reportado casos post comercialización de penfigoide ampolloso con el uso de inhibidores DPP-4 que requieren hospitalización. En los casos reportados, comúnmente los pacientes se recuperaron con tratamiento inmunosupresor tópico o sistémico y discontinuación del inhibidor DPP-4. Indicar a los pacientes que reporten el desarrollo de ampollas o erosiones mientras reciben Sitagliptina. Si se sospecha penfigoide ampolloso, Sitagliptina deberá ser discontinuado y se debe considerar la remisión a un dermatólogo para el diagnóstico y tratamiento apropiado.

Embarazo y Lactancia, Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas:

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.

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas

Sitagliptina tiene influencia nula o insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. 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:

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 %).

Las reacciones adversas se clasificaron por sistemas y frecuencia en la siguiente tabla, teniendo en cuenta lo siguiente: 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).

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 buloso	Frecuencia no conocida
Trastornos musculo esqueléticos 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

Adición de una combinación con una Sulfonilurea: En un estudio de 24 semanas controlado con placebo de Sitagliptina 100 mg en combinación con Glimpirida o con Glimpirida y metformina (Sitagliptina N=222, placebo, N=219), la reacción adversa reportada relacionada con el medicamento en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con Sitagliptina y más comúnmente que en los pacientes tratados con placebo fue hipoglicemia (Sitagliptina 9.5%, placebo, 0.9%).

Adición de una combinación con Metformina y un Agonista PPAR γ : En un estudio controlado con placebo de Sitagliptina 100 mg en combinación con metformina y rosiglitazona (Sitagliptina N=170; Placebo N=92), las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en el punto de tiempo primario (semana 18) en $\geq 1\%$ de pacientes tratados con Sitagliptina y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo fueron: dolor de cabeza (Sitagliptina 2.4%; placebo 0.0%), diarrea (1.8%,1.1%), náusea (1.2%, 1.1%), hipoglicemia (1.2%, 0.0%) y vómito (1.2%, 0.0%).

Hacia la semana 54, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en $\geq 1\%$ de pacientes tratados con Sitagliptina y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo fueron: dolor de cabeza (2.4%, 0.0%), hipoglicemia (2.4%,0.0%), infección del tracto respiratorio superior (1.8%, 0.0%), náusea (1.2%, 1.1%), tos (1.2%, 0.0%), infección fúngica de la piel (1.2%, 0.0%) , edema periférico (1.2%, 0.0%) y vómito (1.2%, 0.0%).

Combinación inicial con Metformina: En un estudio factorial de 24 semanas controlado con placebo de terapia inicial con Sitagliptina 100 mg en combinación con Metformina 1000 mg o 2000 mg por día (administrado como Sitagliptina 50mg/metformina 500 mg o 1000 mg dos veces al día), las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en





≥1% de los pacientes tratados con Sitagliptina más metformina (N=372) y más comúnmente que en pacientes tratados con metformina sola (N=364) fueron: diarrea (Sitagliptina, mas metformina, 3.5%; metformina, 3.3%), dispepsia (1.3%;1.1%), flatulencia (1.3%; 0.5%), vómito (1.1%; 0.3%), y dolor de cabeza (1.3%; 1.1%). La incidencia de hipoglicemia fue 1.1% en pacientes a los que se les administró Sitagliptina en combinación con metformina y 0.5% en pacientes a los que se les administró metformina sola.

Combinación inicial con un agonista de PPARγ: En un estudio de 24 semanas de terapia inicial con Sitagliptina 100 mg/día en combinación con pioglitazona 30 mg/día, la única reacción adversa relacionada con el medicamento reportada en ≥1% de los pacientes tratados con Sitagliptina y pioglitazona (N=261) y más común que en pacientes tratados con pioglitazona sola (N=259) fue disminución de glucosa en sangre (asintomática) (Sitagliptina con pioglitazona, 1.1%; pioglitazona, 0.0%). La incidencia Sitagliptina en combinación con pioglitazona y 0.8% en pacientes en pioglitazona sola.

Adición de combinación con Insulina: en un estudio de 24 semanas controlado con placebo de Sitagliptina 100 mg en combinación con insulina (con o sin metformina), las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en ≥1% de los pacientes tratados con Sitagliptina (N=322) y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo (N=319) fueron: hipoglicemia (Sitagliptina 9.6%; placebo, 5.3%), influenza (1.2%, 0.3%), y dolor de cabeza (1.2%, 0.0%).

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

No fueron observados cambios clínicamente significativos en los signos





vitales o en ECG (incluyendo intervalo QTc) en pacientes tratados con Sitagliptina

Estudio de seguridad Cardiovascular TECOS

El estudio TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) incluyó 7.332 pacientes tratados con Sitagliptina 100 mg al día (o 50 mg al día si la línea base estimada de tasa de filtración glomerular – eGFR– fue ≥ 30 y < 50 mL/min/1,73m²) y 7.339 pacientes tratados con placebo en la población objetivo del tratamiento. Ambos tratamientos fueron añadidos a los estándares regionales para el cuidado habitual de grupos para los factores de riesgo HbA1c y cardiovascular. La población del estudio incluyó un total de 2.004 pacientes ≥ 75 años de edad (970 tratados con Sitagliptina y 1.034 tratados con placebo). La evaluación de las complicaciones pre-especificadas relacionadas con la diabetes reveló una incidencia similar entre los grupos que incluyen infecciones (18,4% de los pacientes tratados con Sitagliptina y el 17,7% de los pacientes tratados con placebo) e insuficiencia renal (1,4% de los pacientes tratados con Sitagliptina y el 1,5% de los pacientes tratados con placebo).

El perfil de eventos adversos en pacientes ≥ 75 años de edad fue generalmente similar a la población promedio.

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

Experiencia Post mercadeo:





Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso post mercadeo de Sitagliptina en la monoterapia y/o en combinación con otros agentes hipoglucemiantes. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal al medicamento.

Reacciones de hipersensibilidad incluyendo: anafilaxis, angioedema, rash, urticaria, vasculitis cutánea y condiciones exfoliativas de la piel incluyendo síndrome de Stevens- Johnson; Pancreatitis aguda, incluyendo fatal y hemorrágica no fatal y pancreatitis necrotizante; empeoramiento de función renal, incluyendo insuficiencia renal aguda; Penfigoide; infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis; constipación; vómito; dolor de cabeza, artralgia, mialgia, dolor en extremidades, dolor de espalda, prurito.

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 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.

Dosificación y 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 PPAR γ debe mantenerse la dosis de metformina y/o del agonista PPAR γ y Sitagliptina debe 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.

Si se omite una dosis de Sitagliptina, debe tomarse tan pronto 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 recomienda tener precaución.

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

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Sitagliptina en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Vía de Administración: Vía Oral

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

3.1.13.5. LIDOCAÍNA CLORHIDRATO 2%

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Lidocaína Clorhidrato 2% en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

Cada mL de solución contiene 20 mg de Lidocaína Clorhidrato

Forma farmacéutica:



Solución Inyectable

Indicaciones:

Anestésico local y regional, bloqueo nervioso. Antiarrítmico.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los anestésicos o a cualquier otro componente del producto, bloqueo atrioventricular u otros trastornos de la conducción, enfermedad hepática grave.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Lidocaína clorhidrato solo debe ser utilizada por profesionales con experiencia en anestesia y en técnicas de reanimación o bajo su supervisión.

En general, antes de la inyección de lidocaína, se debe asegurar que todo el equipo de reanimación de emergencia y medicamentos para el tratamiento de reacciones adversas está disponible al instante. En caso de bloqueos mayores se deberá insertar una cánula intravenosa antes de inyectar el anestésico local. Como todos los agentes anestésicos locales, la lidocaína puede provocar efectos tóxicos agudos sobre el sistema cardiovascular y sistema nervioso central cuando se producen altas concentraciones en sangre, especialmente después de una administración intravascular extensa. La inyección de lidocaína para el tratamiento de arritmias cardíacas debe realizarse bajo supervisión constante de un médico, con una velocidad de inyección regulada.

Se debe tener precaución en el tratamiento de las siguientes categorías de pacientes:

- Pacientes de edad avanzada y debilitados de forma general.
- Pacientes con bloqueo AV II o III puesto que el anestésico local puede reducir la conductividad del miocardio.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradicardia o deterioro de la función respiratoria.
- Pacientes con enfermedad hepática o insuficiencia renal.
- Pacientes con epilepsia. Estos pacientes deben ser controlados cuidadosamente para detectar la aparición de síntomas del sistema nervioso central. Se debe considerar un aumento en la tendencia a las convulsiones incluso con dosis por debajo de la máxima.
- Pacientes con coagulopatía. El tratamiento con anticoagulantes (p.ej. heparina), AINE o sustitutos de plasma aumentan la tendencia a hemorragias. Las lesiones accidentales de los vasos sanguíneos pueden provocar hemorragias graves. En caso necesario se deberá comprobar el tiempo de





sangrado y de tromboplastina parcial activada (TTPa), la prueba rápida y el recuento de plaquetas.

- Pacientes con miastenia gravis.
- Tercer trimestre del embarazo.
- En niños menores de 4 años ya que los datos de seguridad y eficacia son limitados. No está recomendada para uso en recién nacidos.

Los pacientes tratados con fármacos antiarrítmicos de clase III (p.ej. amiodarona) deben ser vigilados estrechamente, y debe plantearse una monitorización del ECG ya que los efectos cardíacos de lidocaína y de los fármacos antiarrítmicos de clase III pueden ser acumulativos.

La monitorización constante del ECG es esencial durante la administración de lidocaína por vía intravenosa. Ante los signos de depresión excesiva en la conductividad cardíaca, como la prolongación del intervalo PR y el complejo QRS, y el emperamiento de las arritmias, se debe interrumpir la inyección intravenosa inmediatamente.

Existen informes posteriores a la comercialización sobre casos de condrolisis en pacientes que recibieron perfusión intra-articular postoperatoria continua de anestésicos locales. En la mayoría de los casos de condrolisis referidos estaba implicada la articulación del hombro. Debido a los múltiples factores contribuyentes y la incoherencia existente en la bibliografía científica en relación con el mecanismo de acción no se ha establecido una causalidad. La perfusión continua intra-articular no es una indicación aprobada para lidocaína.

La anestesia epidural puede provocar efectos adversos graves tales como depresión cardiovascular, especialmente en los casos de hipovolemia concomitante. Siempre se debe tener precaución en pacientes con una función cardiovascular reducida.

La anestesia epidural puede provocar hipotensión y bradicardia. Este riesgo se puede reducir mediante la administración intravenosa de soluciones cristaloides o coloidales. La hipotensión se debe tratar inmediatamente.

El bloqueo paracervical puede causar en ocasiones bradicardia o taquicardia fetal y es necesario monitorizar estrechamente la frecuencia cardíaca del feto.

Las lesiones nerviosas traumáticas y/o los efectos tóxicos locales en músculos y nervios son causados principalmente por la inyección de anestésicos locales. La extensión de estas lesiones tisulares depende de la magnitud del traumatismo, la concentración del anestésico local y la duración de la





exposición del tejido al anestésico local. Por esta razón, debe usarse la mínima dosis eficaz.

También debe tenerse especial precaución cuando se inyecta el anestésico local en el tejido inflamado y/o infectado debido al incremento en la absorción sistémica ocasionado por un mayor flujo sanguíneo y la disminución del efecto por el pH más bajo de tejido infectado.

Una vez retirado el torniquete después de la anestesia regional intravenosa hay mayor riesgo de reacciones adversas. Por tanto, el anestésico local debe eliminarse en varias fracciones.

Durante los procedimientos anestésicos en la región de cuello y cabeza los pacientes están expuestos a un mayor riesgo de efectos tóxicos del fármaco en el sistema nervioso central incluso a dosis bajas.

Raramente, las inyecciones retro-oculares pueden alcanzar el espacio subaracnoideo craneal, provocando reacciones intensas/graves que incluyen colapso cardiovascular, apnea, convulsiones y ceguera transitoria.

Las inyecciones retro y periorbitales de anestésicos locales conllevan un bajo riesgo de disfunción motora ocular persistente. Las causas principales incluyen traumatismo y/o efectos tóxicos locales en músculos y/o nervios.

Lidocaína intramuscular puede aumentar las concentraciones de la creatinina fosfocinasa, que pueden interferir con el diagnóstico del infarto agudo de miocardio.

Se ha mostrado que la lidocaína es porfirinogénica en animales y no debe administrarse a pacientes con porfiria aguda salvo que sea absolutamente inevitable. Se deben extremar las precauciones en todos los pacientes con porfiria.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de lidocaína en mujeres embarazadas. Los datos en un número limitado de mujeres embarazadas no mostraban evidencia de anomalías congénitas.



No existen evidencias de que lidocaína cause alteraciones del proceso reproductivo, como una mayor incidencia de malformaciones. No obstante, no se ha investigado a fondo el riesgo para los seres humanos.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción con la administración subcutánea de altas dosis de lidocaína.

La lidocaína atraviesa la placenta. Por lo tanto, concentraciones elevadas de lidocaína en el plasma sanguíneo de la madre puede causar depresión del sistema nervioso central, alteraciones del tono vascular periférico y la función cardíaca en el feto/recién nacido.

Se recomienda valorar el balance beneficio-riesgo cuando se use a corto plazo durante el embarazo y el parto. El bloqueo paracervical o el bloqueo pudendo con lidocaína aumenta el riesgo de reacciones adversas tales como bradicardia/taquicardia en el feto. Por lo tanto, se debe monitorizar estrechamente la frecuencia cardíaca del feto.

Lactancia

La lidocaína se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. No se esperan efectos en recién nacidos a las dosis recomendadas. Por lo tanto, se puede continuar con el tratamiento con lidocaína durante la lactancia.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre el efecto de la lidocaína en la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Dependiendo de la dosis y la forma de administración, la lidocaína puede tener un efecto transitorio en la función motora y la coordinación, influyendo en la capa para conducir y utilizar máquinas. Se debe recomendar a los pacientes que eviten estas actividades hasta que se haya restablecido por completo la función normal.

Dosificación y Grupo Etario:

Debe administrarse la dosis más baja posible que produzca el efecto deseado. La dosis debe ajustarse individualmente a las particularidades de cada caso. La lidocaina está indicada en adultos y niños. Sin embargo, se debe utilizar con especial precaución en niños menores de tres años, ya que hay datos limitados para apoyar la seguridad y eficacia de este producto en esta población.

- **Adultos**





Las dosis recomendadas de lidocaína en adultos se mencionan a continuación, aunque pueden usarse otros volúmenes y concentraciones siempre que no se excedan las dosis máximas. La dosis se ajusta según la respuesta del paciente y el lugar de administración. La dosis máxima no debe exceder los 300 mg.

Bloqueo nervioso

- Dental:

1 a 5 ml de solución inyectable de lidocaína al 2% (20 mg/ml) para una dosis total de 20 a 100 mg.

Anestesia regional intravenosa

- Brazo: 5 a 10 ml de solución inyectable de lidocaína al 2% (20 mg/ml) para una dosis total de 100 a 200 mg.

- Pierna: 10 ml de solución inyectable de lidocaína al 2% (20 mg/ml) para una dosis total de 100 a 200 mg.

Arritmia ventricular

- Dosis inicial:

Adultos: la dosis IV inicial es de 1-1.5 mg/kg (es decir, 50-100 mg) administrado a una velocidad de 25-50 mg/min. De ser necesario, se puede suministrar una segunda dosis, pasados 5-10 minutos. No superar los 300 mg (o alrededor de 3 mg/kg) en el período de 1 hora.

Niños: 1 mg/kg IV administrado a una velocidad de 25-50 mg/minuto. Se pueden administrar infusiones cada 5-10 minutos, no superando 3 mg/kg.

- Dosis de mantenimiento:

Adultos: infusión intravenosa de 15 a 55 mcg/kg/min, administrada a una velocidad constante de 1 a 4 mg/minuto (1/2 a 2 mL/min).

Niños: infusión intravenosa de 15 mcg/kg/min, administrada a una velocidad constante de 1 a 4 mg/minuto (1/2 a 2 mL/min).

Anestesia epidural

- Anestesia lumbar: 10-15 ml de solución inyectable de lidocaína al 2% (20 mg/ml) para una dosis total de 200-300 mg.

- Anestesia torácica: 10-15 ml de solución inyectable de lidocaína al 2% (20 mg/ml) para una dosis total de 200-300 mg.

- Anestesia quirúrgica sacra: 10-15 de solución inyectable de lidocaína al 2% (20 mg/ml) para una dosis total de 200-300 mg.

- Analgesia obstétrica sacra: 10-15 ml de solución inyectable de lidocaína al 2% (20 mg/ml) para una dosis total de 200-300 mg.

• Población pediátrica



Las dosis se calculan de forma individual de acuerdo con la edad y el peso corporal de los pacientes y la naturaleza del procedimiento. La técnica de anestesia debe seleccionarse cuidadosamente y se deben evitar aquellas técnicas que sean dolorosas. El comportamiento del niño debe monitorizarse estrechamente durante el tratamiento. La dosis media que se debe administrar se encuentra en el rango de 20 mg a 30 mg de lidocaína por sesión. La dosis en mg de lidocaína que se puede administrar a niños también se puede calcular mediante la expresión: peso del niño (en kilogramos) x 1,33.

La dosis máxima recomendada es 3-5 mg/kg de peso corporal. Para prevenir la toxicidad sistémica siempre debe usarse la concentración efectiva más baja y la menor dosis efectiva.

Se debe utilizar con especial precaución en niños menores de tres años, ya que hay datos limitados para apoyar la seguridad y eficacia de este producto en esta población de pacientes en este momento. Lidocaína inyectable no está recomendada para uso en recién nacidos. En este grupo de edad se desconoce la concentración óptima de lidocaína en suero necesaria para evitar efectos tóxicos tales como convulsiones y arritmias cardíacas.

- **Poblaciones especiales**

En pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática y en pacientes de edad avanzada se debe reducir la dosis acorde con la edad y el estado físico del paciente.

Vía de administración:

Subcutánea
Intradérmica
Perineural
Intravenosa
Epidural

Interacciones:

- Los fármacos que inhiben el metabolismo de la lidocaína (p.ej. cimetidina y propanolol) pueden provocar concentraciones plasmáticas potencialmente tóxicas cuando la lidocaína se administra repetidamente en altas dosis durante periodos de tiempo prolongados. Tales interacciones carecen de relevancia clínica durante un tratamiento con lidocaína a corto plazo a las dosis recomendadas.





- La administración conjunta de cimetidina, propanolol y metropolol puede provocar un aumento en la toxicidad de la lidocaína, requiriendo una reducción en la dosificación de lidocaína.
- Los agentes antivirales (por ejemplo, amprenavir, atazanavir, darunavir, lopinavir) pueden provocar un aumento en los niveles séricos de lidocaína.
- La lidocaína debe usarse con precaución en pacientes que reciban otros anestésicos locales o fármacos antiarrítmicos de clase Ib, ya que los efectos tóxicos son acumulativos.
- No se han llevado a cabo estudios específicos de interacciones con lidocaína y fármacos antiarrítmicos de clase III (como, por ejemplo, amiodarona), pero se recomienda tener precaución.
- Se recomienda precaución con el uso prolongado de medicamentos antiepilépticos (fenitoína) y barbitúricos, debido a que pueden conducir a una menor eficacia y, por lo tanto, a un mayor requerimiento de dosis de lidocaína.

Reacciones adversas:

La frecuencia y gravedad de las reacciones adversas de la lidocaína dependen de la dosis, el método de administración y la sensibilidad individual del paciente.

Las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia de la siguiente manera:

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 $< 1/1000$

Muy raras: $< 1/10.000$

No conocidas: no puede estimarse la frecuencia a partir de los datos disponibles

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: náuseas, vómitos, disfgia.

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes: disforia.

Trastornos del sistema nervioso



Frecuentes: síntomas neurológicos transitorios, somnolencia, mareos, vértigo, disartria, tinnitus, temblor, sensación de hormigueo y parestesia (piel), visión borrosa.

Pocos frecuentes: síntomas de toxicidad sobre el SNC (parestesia, parestia hasta paraplejia de las extremidades inferiores y pérdida de control de los esfínteres (p. ej., síndrome de la cola de caballo), dolor de cabeza acompañado de tinnitus y fotofobia), lesiones de los nervios craneales, sordera neurosensorial, vértigo.

Raras: espasmos musculares, hasta convulsiones generalizadas, disminución del nivel de conciencia hasta el coma.

No conocidas: Síndrome de Horner².

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: confusión, inquietud, irritabilidad, euforia, alucinaciones y depresión.

Trastornos vasculares

Pocos frecuentes: hipertensión.

Raras: hipotensión.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: reacciones de hipersensibilidad, urticaria, edema, broncoespasmo, dificultad respiratoria, en casos graves choque anafiláctico.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Raras: escalofríos¹.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Raras: trauma, irritación radicular transitoria, compresión de la médula espinal después del desarrollo de un hematoma.

Trastornos cardíacos

Raras: bradicardia, bloqueo auriculoventricular hasta paro cardíaco.

Muy raras: taquicardia ventricular.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: depresión respiratoria.

1 Especialmente tras administración epidural

2 Asociado a la anestesia epidural o aplicaciones en la región de cabeza y cuello



Condición de Venta:
Con fórmula facultativa.

Adicionalmente, la concentración de principio activo y forma farmacéutica fueron incluidos en Norma Farmacológica 19.6.0.0.N10. - 7.2.0.0.N10.

3.1.13.6. INDAPAMIDA

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Indapamida en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración: 1,5 mg de indapamida.

Forma farmacéutica:

Tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

Diuretico, antihipertensor

Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad al principio activo, a otras sulfamidas, o a alguno de los excipientes**
- **Insuficiencia renal grave.**
- **Encefalopatía hepática o alteración grave de la función hepática.**
- **Hipopotasemia**

Advertencias y precauciones:

Se requiere supervisión médica especialmente cuidadosa en:

- **Hiperuricemia y gota.**
- **Lupus eritematoso sistémico**

Advertencias especiales

En caso de afección hepática, los diuréticos del tipo de los tiazídicos pueden inducir una encefalopatía hepática, especialmente en caso de desequilibrio





electrolítico. En este caso, la administración del diurético debe interrumpirse inmediatamente.

Fotosensibilidad:

Se han notificado reacciones de fotosensibilidad con tiazidas y diuréticos del tipo de los tiazídicos. Si durante el tratamiento aparece una reacción de fotosensibilidad, se recomienda interrumpir el tratamiento. Si se considera necesario volver a administrar el diurético, se recomienda proteger las áreas expuestas al sol y a los rayos UVA artificiales.

Advertencias sobre excipientes:

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, de insuficiencia de Lapp lactasa, o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Precauciones especiales de empleo

- Equilibrio hidroelectrolítico:
- Natremia:

La natremia debe ser controlada antes de iniciar el tratamiento y posteriormente a intervalos regulares. La disminución de la natremia puede ser inicialmente asintomática por lo que es indispensable efectuar un control regular. Este debe ser aún más frecuente en las personas de edad avanzada y en los pacientes con cirrosis. Cualquier tratamiento diurético puede provocar una hiponatremia cuyas consecuencias en algunos casos pueden ser muy graves. La hiponatremia con hipovolemia puede causar deshidratación e hipotensión ortostática. La pérdida concomitante de iones cloruro puede provocar una alcalosis metabólica compensadora secundaria: la incidencia y el grado de este efecto son de carácter leve.

- Potasemia:

La depleción potásica con hipopotasemia constituye el mayor riesgo de los diuréticos tiazídicos y similares. El riesgo de aparición de una hipopotasemia (<3,4 mmol/l) debe prevenirse en ciertas poblaciones de riesgo, como las personas de edad avanzada, desnutridos y/o polimedicados, cirróticos con edemas y ascitis y en los pacientes con coronariopatías e insuficiencia cardiaca. En este último caso la hipopotasemia aumenta la toxicidad cardiaca de los digitálicos y el riesgo de arritmias.





Asímismo, presentan una situación de riesgo las personas con alargamiento del intervalo QT, independientemente de que el mismo sea de origen congénito o iatrogénico. La hipopotasemia, al igual que la bradicardia, actúa como un factor que favorece la aparición de arritmias graves, especialmente "torsades de pointes", potencialmente fatales.

En todos los casos descritos anteriormente, es preciso controlar con mayor frecuencia la potasemia.

El primer control del potasio plasmático debe efectuarse durante la 1ª semana después del inicio del tratamiento.

La detección de una hipopotasemia obliga a su corrección.

- **Calcio plasmático:**

Los diuréticos tiazídicos y similares pueden disminuir la eliminación urinaria del calcio y provocar un aumento leve y transitorio de la calcemia. Una hipercalcemia real puede estar relacionada con la existencia de un hiperparatiroidismo previo no diagnosticado.

Antes de evaluar la función paratiroidea es preciso interrumpir el tratamiento.

- **Glucemia:**

En los diabéticos es importante controlar la glucemia, especialmente en presencia de hipopotasemia.

- **Ácido úrico:**

Este fármaco puede aumentar la tendencia a las crisis de gota en pacientes hiperuricémicos.

- **Función renal y diuréticos:**

Los diuréticos tiazídicos y similares sólo son completamente eficaces cuando la función renal es normal o está poco alterada (creatinina plasmática inferior a valores del orden de 25 mg/l, es decir, 220 µmol/l en el adulto). En las personas de edad avanzada, el valor de la creatinina plasmática debe ajustarse en función de la edad, el peso y el sexo del paciente.

La hipovolemia, secundaria a la pérdida de agua y de sodio inducida por el diurético al comienzo del tratamiento, genera una disminución de la filtración



glomerular. Este hecho puede dar lugar a un aumento de la urea sanguínea y de la creatinina plasmática. Esta insuficiencia renal funcional transitoria no tiene consecuencias en las personas con función renal normal, pero puede agravar una insuficiencia renal preexistente.

- **Uso en deportistas:**

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene indapamida, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

Embarazo

No existen datos o existen datos limitados (menos de 300 resultados de embarazos) del uso de indapamida en mujeres embarazadas. La exposición prolongada a una tiazida durante el tercer trimestre del embarazo puede reducir el volumen plasmático materno así como el flujo sanguíneo útero-placentario, que puede causar isquemia feto-placentaria y retraso del crecimiento.

Los estudios con animales no indican directa ni indirectamente efectos perjudiciales con respecto a la toxicidad reproductiva.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de indapamida durante el embarazo.

Lactancia

No existe suficiente información sobre la excreción de indapamida/metabolitos en la leche materna. Podría aparecer una hipersensibilidad a medicamentos derivados de sulfonamidas e hipopotasemia. No puede excluirse el riesgo en neonatos.

La indapamida está estrechamente relacionada con los diuréticos tiazídicos, los cuales se han asociado, durante la lactancia, con la disminución o incluso la supresión de la lactancia.

Indapamida no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

Los estudios de toxicidad reproductiva no han mostrado efectos sobre la fertilidad en ratas machos y hembras. No se anticipan efectos sobre la fertilidad humana.





Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Indapamida no afecta al estado de alerta, pero en algunos casos puede producir diferentes reacciones relacionadas con la disminución de la presión arterial, especialmente al inicio del tratamiento o cuando se administra junto con otro agente antihipertensor.

Como consecuencia, la capacidad para conducir vehículos o para utilizar maquinaria puede estar alterada.

Dosificación y Grupo Etario:

Un comprimido cada 24 horas, preferentemente por la mañana, que debe ser tragado entero sin masticar con un poco de agua.

A dosis más altas, no se observa un aumento de la acción antihipertensiva de la indapamida, pero sí de su efecto diurético.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min), el tratamiento está contraindicado.

Las tiazidas y los diuréticos relacionados son completamente eficaces sólo cuando la función renal es normal o está sólo mínimamente alterada.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática grave, el tratamiento está contraindicado.

Ancianos

En los ancianos, la creatinina plasmática debe ajustarse en función de la edad, peso y sexo. Los pacientes ancianos pueden tratarse cuando la función renal es normal o está sólo mínimamente alterada.

Población pediátrica:

No ha sido establecida la seguridad y eficacia en niños y adolescentes. No hay datos disponibles.

Vía de administración:

Vía Oral





Interacciones:

Asociaciones no recomendadas:

Litio:

Aumento de la concentración sanguínea de litio con signos de sobredosis, como en el caso de un régimen sin sodio (disminución de la excreción urinaria del litio). Sin embargo, en los casos en los que es necesario el uso de diuréticos, debe vigilarse estrictamente la concentración sanguínea de litio y adaptar la posología.

Asociaciones que necesitan precauciones de empleo:

Medicamentos que ocasionan “torsades de pointes”:

- Antiarrítmicos del grupo Ia (quinidina, hidroquinidina, disopiramida),
- Antiarrítmicos del grupo III (amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida),
- Algunos antipsicóticos:
- Fenotiazinas (clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina),
- Benzamidas (amisulprida, sulpirida, sultoprida, tiaprida),
- Butirofenonas (droperidol, haloperidol),
- Otros: bepridil, cisaprida, difemanil, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, pentamidina, esparfloxacino, moxifloxacino, vincamina IV.

Riesgo aumentado de arritmias ventriculares, especialmente “torsades de pointes” (la hipopotasemia es un factor de riesgo).

Prevención de hipopotasemia y, si es necesario, corrección antes de introducir esta asociación. Vigilancia clínica, de electrolitos plasmáticos y del ECG.

En caso de hipopotasemia, se deben emplear sustancias que no tengan el inconveniente de causar “torsades de pointes”.

AINÉ (sistémicos) incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2, dosis elevadas de ácido salicílico ($\geq 3\text{g/día}$):

Posible reducción del efecto antihipertensor de la indapamida.



Riesgo de insuficiencia renal aguda en pacientes deshidratados (disminución de la filtración glomerular). Hidratar al paciente y controlar la función renal al comienzo del tratamiento.

Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA):

Riesgo de hipotensión arterial brusca y/o de insuficiencia renal aguda al comienzo del tratamiento con un IECA en caso de que exista una depleción previa de sodio (especialmente en los pacientes con estenosis de la arteria renal).

En la hipertensión, cuando un tratamiento diurético previo pudiera haber generado una depleción de sodio, es preciso:

- **interrumpir la administración del diurético 3 días antes del inicio del tratamiento con el IECA y comenzar a administrar un diurético ahorrador de potasio si fuera necesario;**
- **o bien administrar dosis iniciales bajas del IECA, aumentando progresivamente la dosis.**

En la insuficiencia cardiaca congestiva, comenzar con una dosis muy baja del IECA eventualmente después de disminuir la dosis del diurético ahorrador de potasio asociado.

En todos los casos, controlar la función renal (creatinina plasmática) durante las primeras semanas del tratamiento con el IECA.

Otros fármacos que causan hipopotasemia: anfotericina B (IV), gluco y mineralocorticoides (sistémicos), tetracosactida, laxantes estimulantes:

Riesgo importante de hipopotasemia (efecto aditivo).

Control de la potasemia y, si fuera necesario, corregirla. Tener este hecho especialmente presente en el caso de administración de un tratamiento digitálico. Utilizar laxantes no estimulantes.

Baclofeno:

Aumento del efecto antihipertensor.

Hidratar al paciente y controlar la función renal al comienzo del tratamiento.

Digitálicos:

La hipopotasemia favorece los efectos tóxicos de los digitálicos.



Control de la potasemia y ECG y, en caso necesario, adaptar el tratamiento.

Asociaciones que requieren especial cuidado:

Alopurinol:

El tratamiento concomitante con indapamida puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

Asociaciones a tomar en consideración:

Diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, espironolactona, triamtereno)

Mientras que las asociaciones racionales son útiles en algunos pacientes, aún puede producirse hipopotasemia o hiperpotasemia (especialmente en pacientes con insuficiencia renal o diabetes). Debe controlarse la potasemia y el ECG y, si fuera necesario, adaptar el tratamiento.

Metformina:

Mayor riesgo de acidosis láctica debida a la metformina, debido a una eventual insuficiencia renal funcional vinculada a los diuréticos y más especialmente a los diuréticos del asa.

No utilizar la metformina cuando la creatinemia supera 15 mg/l (135 µmol/l) en el hombre y 12 mg/l (110 µmol/l) en la mujer.

Productos de contraste yodados:

En caso de deshidratación provocada por los diuréticos existe un riesgo mayor de insuficiencia renal aguda, especialmente cuando se utilizan dosis elevadas de productos de contraste yodados.

Rehidratar al paciente antes de administrar el producto yodado.

Antidepresivos tipo imipramínicos, neurolépticos:

Aumento del efecto antihipertensor y mayor riesgo de hipotensión ortostática (efecto aditivo).

Sales de calcio:

Riesgo de hipercalcemia por disminución de la eliminación urinaria del calcio.

Ciclosporina, tacrolimus:



Riesgo de aumento de la creatinina plasmática sin modificación de las tasas circulantes de ciclosporina, incluso en ausencia de depleción de sodio y agua.

Corticoesteroides, tetracosactido (sistémicos):

Disminución del efecto antihipertensor (retención de sodio y agua ocasionada por los corticoides).

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente son reacciones de hipersensibilidad, principalmente dermatológicas en individuos con una predisposición a las reacciones asmáticas y alérgicas y erupciones maculopapulares.

Durante los ensayos clínicos se observó hipopotasemia (potasio plasmático <3,4 mmol/l) en el 10 % de los pacientes y <3,2 mmol/l en el 4 % de los pacientes, después de 4 a 6 semanas de tratamiento. Después de 12 semanas de tratamiento, la disminución media de la potasemia fue de 0,23 mmol/l.

La mayoría de las reacciones adversas biológicas o clínicas son dosis-dependiente.

Listado tabulado de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido observadas con indapamida durante los tratamientos clasificados según la siguiente frecuencia:

Muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100, <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100); raras (≥1/10.000, <1/1.000); muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Agranulocitosis	Muy rara
	Anemia aplásica	Muy rara
	Anemia hemolítica	Muy rara
	Leucopenia	Muy rara
	Trombocitopenia	Muy rara





Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipercalcemia	Muy rara
	Depleción de potasio con hipopotasemia, especialmente grave en ciertas poblaciones de alto riesgo.	No conocida
	Hiponatremia	No conocida
Trastornos del sistema nervioso	Vértigo	Rara
	Fatiga	Rara
	Cefalea	Rara
	Parestesia	Rara
	Síncope	No conocida
Trastornos oculares	Miopía	No conocida
	Visión borrosa	No conocida
	Alteración visual	No conocida
Trastornos cardiacos	Arritmia	Muy rara
	Torsade de pointes (potencialmente fatal)	No conocida
Trastornos vasculares	Hipotensión	Muy rara
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	Poco frecuente
	Náuseas	Rara
	Estreñimiento	Rara
	Sequedad de boca	Rara
	Pancreatitis	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	Función hepática anormal	Muy rara
	Posibilidad de aparición de encefalopatía hepática en caso de insuficiencia hepática	No conocida
	Hepatitis	No conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacciones de hipersensibilidad	Frecuente
	Erupciones maculopapulares	Frecuente
	Púrpura	Poco frecuente



	Angioedema	Muy rara
	Urticaria	Muy rara
	Necrolisis epidérmica tóxica	Muy rara
	Síndrome de Stevens-Johnson	Muy rara
	Posible empeoramiento de un lupus eritematoso diseminado agudo ya establecido	No conocida
	Reacciones de fotosensibilidad	No conocida
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal	Muy rara
Exploraciones complementarias	Intervalo QT del electrocardiograma prolongado	No conocida
	Glucemia aumentada	No conocida
	Uricemia aumentada	No conocida
	Niveles elevados de enzimas hepáticas	No conocida

Condición de Venta:

Con formula facultativa

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1. CUTACELAN® CREMA

Expediente : 19939723
 Radicado : 2016025272 / 2016137695 / 2017039444
 Fecha : 23/03/2017

Composición: ácido azelaico 20g por cada 100g

Indicación : Melasma, alternativa en el tratamiento del acné.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que la posología para el producto de referencia es la siguiente:





Aplique Cutacelan crema en las áreas afectadas de la piel, dos veces al día (mañana y noche) y frote suavemente. Para toda el área facial, es suficiente aplicar aproximadamente 2,5 cm (1 pulgada) de crema.

La duración del uso de Cutacelan crema varía de persona a persona y también depende de la gravedad de la afección cutánea. Para obtener resultados óptimos, Cutacelan crema debe usarse continuamente durante varios meses. Se cuenta con experiencia clínica para un tiempo continuo de aplicación de hasta un año.

En el caso del melasma, deberá observarse un periodo mínimo de tratamiento de alrededor de 3 meses. Para obtener mejores resultados, Cutacelan crema deberá usarse de forma regular. El uso concomitante de pantalla solar de amplio espectro (UVA y UVB) durante el tratamiento con Cutacelan crema es obligatorio para prevenir la exacerbación y/o repigmentación de las áreas aclaradas de la piel.

En caso de irritación intolerable de la piel, se debe reducir la cantidad de crema por aplicación o la frecuencia de aplicación de Cutacelan crema a una vez al día hasta que la irritación desaparezca. Si es necesario, el tratamiento puede ser interrumpido temporalmente durante algunos días.

Pacientes pediátricos: Uso en niños y adolescentes (12-18 años de edad).

No es necesario ajustar la dosis cuando se administra Cutacelan® crema en adolescentes de 12-18 años de edad.

3.3.2 PARCHE ANTIPIMPLE-W

Radicado : 201830008522
Fecha : 12/09/2018
Interesado : Dirección de Dispositivos Médicos y Otras Tecnologías

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de indicar si el producto de la referencia es considerado un medicamento.

Indicaciones y usos: Parche para la prevención de la inflamación y las infecciones bacteriana micóticas de la piel que sufren granos y problemas de acné.





CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el producto de la referencia puede ser clasificado como un medicamento si demuestra la eficacia y seguridad en las indicaciones propuestas y demás requisitos establecidos en el Decreto 677 de 1995.

3.4 ACLARACIONES

3.4.1 DOLEX FORTE NF DOLEX FORTE

Radicado : 2018121673 / 2018121672 / 20181198551

Fecha : 02/10/2018

Interesado : GalxoSmithKline S.A.S

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas indicaciones y Medicamentos Biológicos aclarar el concepto emitido en el Acta No. 23 de 2018 en el sentido de indicar el porque se ha solicitado ser menos restrictivos en cuanto a las precauciones y advertencias al eliminar los medicamentos que puedan ser usados para ayudar a dormir y que contengan entre sus ingredientes acetaminofén como medicamento asociado. Información que la compañía considera que es clave para promover el uso adecuado del medicamento por parte del consumidor en términos de seguridad.

Adicionalmente solicita ampliación del concepto en cuanto a la información presentada para textos dirigidos al consumidor, toda vez que estos se sometieron con el objetivo de ser incluidos en la etiqueta del producto y llegar al consumidor con un lenguaje más entendible, sin embargo la sala solo se ha pronunciado sobre la información que fue incluida para prescribir pese a que en el radicado inicial fueron claramente especificados los ítems sobre los cuales se solicitaba concepto.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que la redacción que propone el interesado puede ser interpretada en el sentido de que pueden existir medicamentos que contengan acetaminofen y esten indicados para ayudar a dormir, lo cual no puede ser aceptado. La redacción debe ser clara para indicar que la asociación del producto de la referencia no debe suministrarse simultáneamente con otros medicamentos que contengan acetaminofen y que tampoco debe usarse si la persona consume





medicamentos para ayudar a dormir, por tanto el texto hay que ajustarlo de la siguiente manera:

“...no usar el medicamento si esta tomando otro, prescrito o no que contenga acetaminofén para tratar el dolor, fiebre, sintomas del resfriado, tampoco debe consumir este medicamento si esta tomando medicamentos para ayudar a dormir”

Así mismo, la Sala considera que se debe ajustar la información presentada para textos dirigidos al consumidor a la dosificación del Acta No. 23 de 2018, numeral 3.1.9.15., y al siguiente texto “...no usar el medicamento si esta tomando otro, prescrito o no que contenga acetaminofén para tratar el dolor, fiebre, sintomas del resfriado, tampoco debe consumir este medicamento si esta tomando medicamentos para ayudar a dormir”

3.4.2. ADVIL® ULTRA

Expediente : 19997253
Radicado : 20181158472

CONCEPTO: la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta 29 de 2018, numeral 3.1.9.2, en el sentido de indicar que la información para los ítems de Embarazo y lactancia, Efectos en la habilidad para conducir y operar maquinaria y los Efectos indeseables son los siguientes:

Embarazo y lactancia:

Pregunte a su médico antes de usar si está embarazada o lactando. Se recomienda utilizarlo solo si es estrictamente necesario durante los dos primeros trimestres del embarazo o en la lactancia. Está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo.

Fertilidad: puede disminuir la fertilidad por efecto de la inhibición de la ciclooxigenasa y alteraciones en la ovulación. Efecto es reversible con la suspensión del tratamiento.

Lactancia: no se recomienda el uso de ibuprofeno durante la lactancia debido al riesgo potencial de inhibir la síntesis de prostaglandinas en el neonato.

Efectos en la habilidad para conducir y operar maquinaria:





Los pacientes que experimenten mareo, vértigo, alteraciones visuales u otros trastornos del sistema nervioso central mientras estén tomando ibuprofeno, deberán abstenerse de conducir o manejar maquinaria.

Efectos indeseables:

(Información obligatoria para profesionales de la salud únicamente)

Los siguientes efectos pueden estar asociados a la administración del producto, se encuentran listados de acuerdo al componente y al sistema de órganos correspondiente:

Ibuprofeno

- **Trastornos de la sangre y sistema linfático:**
Agranulocitosis, anemia. Raro: leucopenia. Muy raro: trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica.
- **Trastornos cardíacos:**
Falla cardíaca, infarto de miocardio, angina de pecho. Muy raros: insuficiencia cardíaca.
- **Trastorno del oído y laberinto:**
Vértigo. Frecuentes: Tinnitus. Poco frecuentes: alteraciones auditivas.
- **Trastornos oculares:**
Poco frecuentes: Alteraciones visuales (visión borrosa, disminución espontánea, disminución de la agudeza visual o cambios en la percepción del color que remiten de forma espontánea). Raro: ambliopía tóxica.
- **Trastornos gastrointestinales:**
Dolor abdominal, distensión abdominal, enfermedad de Crohn, colitis, constipación, diarrea, flatulencia, gastritis, ulceración en la boca, dolor abdominal alto. Frecuentes: dispepsia, pirosis, diarrea, náusea, vómito. Poco frecuentes: hemorragias (melenas, hematemesis) úlcera gástrica o duodenal. Raro: perforación gastrointestinal.
- **Trastorno general y sitio de administración:**
Edema, hinchazón y edema periférico. Frecuentes: cansancio.
- **Trastornos hepato biliares:**
Trastornos hepáticos, hepatitis. Raros: hepatotoxicidad, ictericia, alteración de la función.
- **Trastornos del sistema inmunológico:**
Las reacciones anafilácticas o anafilactoides ocurren normalmente en pacientes con historia de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico y a otros antiinflamatorios no esteroideos.
Reacciones de hipersensibilidad: Frecuentes: exantemas y picores. Poco frecuentes: asma, rinitis, urticaria y reacciones alérgicas. Raras: broncoespasmo en pacientes predispuestos, disnea, angioedema. Muy

Página 99 de 101

Acta No. 32 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





raras: síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme y necrólisis epidérmica tóxica.

- **Infecciones e infestaciones:**
Meningitis aséptica, meningitis.
- **Resultados de laboratorio:**
Disminución en el hematocrito y disminución en la hemoglobina.
- **Trastornos del sistema nervioso:**
- Mareo, accidente cerebrovascular. Frecuentes: cefalea. Muy raros: meningitis aséptica. **Trastornos psiquiátricos:**
Nerviosismo. Poco frecuentes: somnolencia, insomnio, ligera inquietud. Raros: reacciones de tipo psicótico y depresión.
- **Trastornos renal y urinarios:**
- Raros: Toxicidad renal, al igual que con otros AINEs, tras el tratamiento prolongado con ibuprofeno se ha observado en algunos casos: nefritis aguda intersticial con hematuria, proteinuria y ocasionalmente síndrome nefrótico, falla renal aguda, azoemia, hematuria, necrosis papilar renal.
- **Respiratorio, tórax y mediastino:**
Asma, broncoespasmo, disnea y sibilancias.
- **Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:**
Edema angioneurótico, dermatitis bullosa, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, edema facial, rash, rash máculo-papular, prurito, púrpura, síndrome de Stevens-Johnson y urticaria. Muy raros: eritema cutáneo.
- **Trastornos vasculares:**
Raro: edema. Muy raro: Hipertensión.
- **Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo:**
Raro: rigidez de cuello.

Cafeína

- **Gastrointestinal:**
Irritación gastrointestinal
- **Neurológico:**
Insomnio.
- **Psiquiátrico:**
Agitación, nerviosismo.

Siendo las 16:00 del día 16 de Octubre de 2018, se da por terminada la sesión ordinaria.



JORGE OLARTE CARO
Miembro SEM

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEM

FRANCISCO JAVIER SIERRA ESTEBAN
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos
Presidente SEM

