

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

RESOLUCIÓN No. 2025000500 DE 13 de Enero de 2025

Por la cual se concede un Registro Sanitario de un Medicamento de Síntesis Química

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

ANTECEDENTES

Que mediante escrito No. 20211054263 de 19/03/2021, el señor Juan Manuel Rosas, actuando en calidad de Apoderado de Exeltis S.A.S., con domicilio en Bogotá D.C., solicitó concesión de registro sanitario para el producto GLIPTANEX® DUO 50/850 mg, en la modalidad importar y vender, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 94 del Decreto 2106 de 2019 que incluye aprobación de:

- Evaluación farmacológica.
- Inserto
- Registro Sanitario

Que mediante Auto No. 2023011282 de 27/10/2023, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos requirió aclarar información relacionada con:

1. Evaluación farmacológica
2. Certificaciones
3. Proceso de fabricación
4. Control de calidad
5. Estabilidades
6. Artes y presentaciones

Que mediante escrito No. 20241015231 de 24/01/2024, la señora Ana Palacios, en calidad de Apoderada de Exeltis S.A.S., con domicilio en Bogotá D.C., presentó respuesta al auto en mención.

Que mediante radicado No. 20231096953 de 14/04/2023, la señora Ana Palacios, Apoderada de Exeltis S.A.S. con domicilio en Bogotá D.C., presentó alcance al Radicado No. 20211054263, con el fin de informar sobre las BPM vigentes para el fabricante.

Que mediante escrito No. 20241030183 de 09/02/2024, la señora Ana Palacios, Apoderada de Exeltis S.A.S. con domicilio en Bogotá D.C., presentó alcance al Radicado No. 20211054263, con el fin de informar sobre BPM vigentes para el fabricante.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a los documentos técnicos/legales allegados por la interesada con radicado No. 20211054263 de 19/03/2021, como respuesta al auto radicado No. 20241015231 de 24/01/2024 y los alcances al radicado, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que el Decreto Ley 2106 del 22 de noviembre de 2019 *"Por el cual se dictan normas para simplificar, suprimir y reformar trámites, procesos y procedimientos innecesarios existentes en la administración pública"*, contempló en su Artículo 94, la unificación de los trámites de evaluación farmacológica, farmacéutica y legal en aras de minimizar los tiempos de estudio y evaluar simultáneamente los aspectos de seguridad, eficacia, calidad y legal de los medicamentos.

Que el interesado allegó certificado expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio de la marca GLIPTANEX®, cuyo titular es la sociedad EXELTIS HEALTHCARE, S.L., la cual autoriza a la sociedad EXELTIS S.A.S., para utilizar esta marca en la distinción de producto clase 5.

En el certificado No. ES/082HVI/23 expedido por la autoridad competente de España, se autorizó al fabricante LABORATORIOS LICONSA, S.A., ubicado en Avenida Miralcampo 7, Polígono Industrial Miralcampo, Azuqueca de Henares, 19200 Guadalajara - España, en el que se certifican las áreas requeridas para el producto de la referencia, con vigencia hasta el 19/04/2026.

Que, al revisar la base de datos del instituto, no se contempla el rol "acondicionador secundario", ya que dicho rol figura en la base como "acondicionador", por consiguiente, se aclara que, los roles de los laboratorios: DHL GLOBAL

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

RESOLUCIÓN No. 2025000500 DE 13 de Enero de 2025

Por la cual se concede un Registro Sanitario de un Medicamento de Síntesis Química

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

FORWARDING ZONA FRANCA (COLOMBIA) S.A., ATDIS PHARMA, S.L. y MANANTIAL INTEGRA, S.L.U., los cuales serán aprobados en el presente acto administrativo, corresponden a “acondicionadores”.

Que, revisada la base de datos del INVIMA, las Buenas Prácticas de Manufactura del acondicionador DHL GLOBAL FORWARDING ZONA FRANCA (COLOMBIA) S.A. ubicado Carrera 106 No. 15A - 25 Interior 116 Manzana 18, Zona Franca de Bogotá D.C., fueron emitidas por este Instituto, con una vigencia hasta el 04/04/2026, conforme a la Resolución No. 2023005128 de 13/02/2023, en el que se certifican las áreas requeridas para el producto de la referencia.

En el certificado No. ES/150/21 expedido por la autoridad competente de España, autorizó al acondicionador ATDIS PHARMA, S.L. ubicado en C/Carraquer, s/n Polígono Industrial La Quinta R2, Cabanillas del Campo, Guadalajara, 19171 España, en el que se certifican las áreas requeridas para el producto de la referencia, con vigencia hasta el 20/07/2024

*Que realizada la consulta en la página web oficial de la EUDRA con el objeto de **verificar la vigencia** de la certificación de BPM del establecimiento ATDIS PHARMA, S.L. ubicado en C/Carraquer, s/n Polígono Industrial La Quinta R2, Cabanillas del Campo, Guadalajara, 19171 España, conforme lo estipula el Artículo 7 del Decreto 335 de 2022, se evidencio que cuenta Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura con No. ES/125/24 expedido por la autoridad competente de España, con vigencia hasta el 11/06/2027.*

En el certificado No. ES/031/20 expedido por la autoridad competente de España, autorizó al acondicionador MANANTIAL INTEGRA, S.L.U., en Polígono Industrial Neinor-Henares, E-3, Loc. 23 y 24, Meco, 28880 Madrid España, en el que se certifican las áreas requeridas para el producto de la referencia, con vigencia hasta el 31/12/2023

*Que realizada la consulta en la página web oficial de la EUDRA con el objeto de **verificar la vigencia** de la certificación de BPM del establecimiento MANANTIAL INTEGRA, S.L.U., en Polígono Industrial Neinor-Henares, E-3, Loc. 23 y 24, Meco, 28880 Madrid España, conforme lo estipula el Artículo 7 del Decreto 335 de 2022, se evidencio que cuenta Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura con No. ES/022/24 expedido por la autoridad competente de España, con vigencia hasta el 2027-01-11.*

Que mediante Acta No. 09 de 2024 SEM numeral 3.1.3.1, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuó: “Adicionalmente; la Sala encuentra que una vez revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 02 de 2023 SEM Primera parte numeral 3.1.3.1, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia in vivo para el producto GLIPTANEX ® DUO 50/850 MG, del titular Exeltis S.A.S. y fabricado por LABORATORIOS LICONSA S.A. frente al producto de referencia Janumet ® 50/850 MG, fabricado por Merck Sharp & Dhome”

Que mediante Acta No. 09 de 2024 SEM numeral 3.1.3.1, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos recomienda aprobar el inserto Versión 01, allegado mediante Radicado No. 20241015231 de 24/01/2024 como respuesta al auto.

Que los artes de material de envase y empaque (etiqueta y caja plegadiza) allegados mediante escrito No. 20241015231 de 24/01/2024 como respuesta al auto, cumplen con los requisitos establecidos en el Decreto 677 de 1995.

Que en el Artículo 5 del Decreto 1474 de 2023, se estableció la modificación del artículo 5 del Decreto 2086 de 2010, el cual quedará así: “De la expedición y vigencia del registro sanitario de medicamentos. La vigencia de los registros sanitarios de medicamentos será indefinida.

Que con base en el Decreto 677 de 1995, Decreto 2086 de 2010, la norma farmacológica No. 8.2.3.0.N20, Acta 09 de 2024 SEM numeral 3.1.3.1 y la documentación allegada por la interesada previo estudio técnico y legal, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos,

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

RESOLUCIÓN No. 2025000500 DE 13 de Enero de 2025

Por la cual se concede un Registro Sanitario de un Medicamento de Síntesis Química

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: APROBAR la EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA para el producto GLIPTANEX® DUO 50/850 mg a favor de EXELTIS S.A.S., con domicilio en Bogotá D.C., conforme al concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, en el Acta No. 09 de 2024 SEM numeral 3.1.3.1.

ARTICULO SEGUNDO: Conceder REGISTRO SANITARIO al
PRODUCTO: GLIPTANEX® DUO 50/850 mg,

REGISTRO SANITARIO No.: **INVIMA 2025M-0021706**

TIPO DE REGISTRO: IMPORTAR Y VENDER

TITULAR(ES): EXELTIS S.A.S., con domicilio en Bogotá D.C.
FABRICANTE(S): LABORATORIOS LICONSA S.A., en Avenida Miralcampo 7, Polígono Industrial Miralcampo, Azuqueca de Henares, 19200 Guadalajara España
IMPORTADOR(ES): EXELTIS S.A.S., con domicilio en Bogotá D.C.

ACONDICIONADORES: ATDIS PHARMA, S.L., en C/Carraquer, s/n Polígono Industrial La Quinta R2, Cabanillas del Campo, Guadalajara, 19171 España;
MANANTIAL INTEGRAL, S.L.U. ubicado en Polígono Industrial Neinor-Henares, E-3, Loc. 23 y 24, Meco, 28880 Madrid España;
DHL GLOBAL FORWARDING ZONA FRANCA (COLOMBIA) S.A. ubicado Carrera 106 No. 15A-25 Interior 116 Manzana 18, Zona Franca de Bogotá D.C.

VENTA: Con formula facultativa
FORMA FARMACEUTICA: Tableta recubierta
VIA ADMINISTRACIÓN: Oral
PRINCIPIO ACTIVO: Cada tableta recubierta contiene sitagliptina clorhidrato monohidrato equivalente a sitagliptina 50 mg, metformina clorhidrato 850 mg

PRESENTACIÓN COMERCIAL: Caja que contiene frasco en HDPE blanco con tapa en PP por 100 tabletas
M. médica: Caja que contiene frasco en HDPE blanco con tapa en PP por 100 tabletas

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.

- Gliptanex® Duo 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.

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

- Gliptanex® Duo 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.

NOTA DE FARMACOVIGILANCIA: Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - grupo de Farmacovigilancia, mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe

Página 3 de 15

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

RESOLUCIÓN No. 2025000500 DE 13 de Enero de 2025

Por la cual se concede un Registro Sanitario de un Medicamento de Síntesis Química

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

**CONTRAINDICACIONES Y
ADVERTENCIAS:**

periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto

Está contraindicado en pacientes con:

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

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

**PRECAUCIONES Y
ADVERTENCIAS:**

Gliptanex® Duo 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, Gliptanex® Duo 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. Gliptanex® Duo está contraindicado en daño renal severo, pacientes con una TFGE <30 mL/min/1.73m².

Antes del inicio de la terapia con Gliptanex® Duo y en adelante al menos cada 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 Gliptanex® Duo 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 hipoglucemia cuando la sitagliptina y metformina son utilizadas en combinación con insulina o una sulfonilúrea. Por lo tanto, para reducir el riesgo de hipoglucemia inducido por la sulfonilúrea o insulina, una dosis más baja de sulfonilúrea o insulina puede ser considerada.

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

Reacciones de Hipersensibilidad: Existen reportes post mercadeo de reacciones de hipersensibilidad serias en pacientes tratados con sitagliptina, uno de los componentes

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

RESOLUCIÓN No. 2025000500 DE 13 de Enero de 2025

Por la cual se concede un Registro Sanitario de un Medicamento de Síntesis Química

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

de Gliptanex® Duo. 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 se sospecha de una reacción de hipersensibilidad, descontinúe Gliptanex® Duo, evalúe otras causas potenciales para el evento, y establezca un tratamiento alternativo para la diabetes.

Penfigoide ampoloso: Se han reportado casos postmercado de penfigoide ampoloso 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 Gliptanex® Duo. Si se sospecha penfigoide ampoloso, Gliptanex® Duo deberá ser discontinuado 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 Gliptanex® Duo; 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 médico/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 enfermedad hepática. 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 descontinuar 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,

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

RESOLUCIÓN No. 2025000500 DE 13 de Enero de 2025

Por la cual se concede un Registro Sanitario de un Medicamento de Síntesis Química

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

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

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

RESOLUCIÓN No. 2025000500 DE 13 de Enero de 2025

Por la cual se concede un Registro Sanitario de un Medicamento de Síntesis Química

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

causar también azotemia prerrenal. Cuando dichos eventos ocurren en pacientes que están siguiendo terapia con Gliptanex® Duo, el fármaco debe ser discontinuado de inmediato.

Procedimientos quirúrgicos: Se debe suspender temporalmente el uso de Gliptanex® Duo 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 Gliptanex® Duo.

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

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 suplemento de Vitamina B12. Se recomienda la medición anual de los parámetros hematológicos en pacientes que toman Gliptanex® Duo, y se debe investigar y manejar de manera adecuada cualquier otra anomalía aparente. 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 Gliptanex® Duo 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 Gliptanex® Duo 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 Gliptanex® Duo y administrar temporalmente insulina. Se puede restablecer la administración de Gliptanex® Duo una vez resuelto el episodio agudo.

Gliptanex® Duo 50/850mg comprimidos recubiertos contiene lactosa. Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa galactosa no deben tomar este medicamento. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento. Gliptanex® Duo 50/1000mg comprimidos recubiertos NO contiene lactosa.

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

RESOLUCIÓN No. 2025000500 DE 13 de Enero de 2025

Por la cual se concede un Registro Sanitario de un Medicamento de Síntesis Química

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

Embarazo y lactancia: Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. No debe tomar este medicamento durante el embarazo o si está amamantando.

Conducción y uso de máquinas: Este medicamento tiene una influencia nula o insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se han notificado mareos y somnolencia con sitagliptina, que pueden afectar su capacidad para conducir o utilizar máquinas. Tomar este medicamento en combinación con medicamentos llamados sulfonilureas o con insulina puede causar hipoglucemia, lo que puede afectar su capacidad para conducir y utilizar máquinas o trabajar sin un punto de apoyo seguro.

Niños y adolescentes: No se recomienda el uso de Gliptanex® Duo en niños y adolescentes de hasta 18 años de edad.

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

Terapia combinada con Sitagliptina y Metformina:

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

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

* población en intención de tratar

†† Datos reunidos para pacientes dando la dosis más baja y más alta de metformina.

Adición de la terapia combinada a la Metformina:
En un estudio controlado con placebo de 24 semanas de sitagliptina adicionada al tratamiento en curso con metformina, 464 pacientes que recibían metformina fueron tratados con 100 mg de sitagliptina una vez al día, y 237 pacientes recibieron placebo con metformina. El único evento adverso relacionado con el fármaco que se informó que había ocurrido con una incidencia de ≥1% y mayor que placebo en pacientes que recibían sitagliptina y metformina fue náusea (100 mg de sitagliptina y metformina, 1.1%; placebo y metformina, 0.4%).

Hipoglucemia y Experiencias adversas gastrointestinales:

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

RESOLUCIÓN No. 2025000500 DE 13 de Enero de 2025

Por la cual se concede un Registro Sanitario de un Medicamento de Síntesis Química

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

En estudios controlados con placebo en terapia combinada con sitagliptina y metformina, la incidencia de la hipoglicemia (sin tener en cuenta la evaluación de causalidad realizada por el investigador) reportada en pacientes tratados con la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la reportada por pacientes tratados con metformina y placebo. Las incidencias de eventos adversos gastrointestinales pre- especificados en pacientes tratados con la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a aquellas reportadas para pacientes tratados con metformina sola. Ver tabla 2.

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

[†]En el estudio de terapia inicial, el malestar abdominal fue incluido como dolor abdominal.

^{††}Datos colectados para pacientes a quienes se les administraron las dosis inferiores y superiores de metformina

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

Sitagliptina en combinación con Metformina y una Sulfonilúrea:

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

Sitagliptina en combinación con Metformina y un agonista PPARγ:

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

Sitagliptina en Combinación con Metformina e Insulina: En un estudio controlado con placebo de 24 semanas de sitagliptina 100 mg adicionada al tratamiento con metformina ≥1500 mg diarios e Insulina a una dosis estable, la única reacción adversa relacionada con el medicamento reportada en 1% de los pacientes tratados con sitagliptina (N=229) y más comúnmente que en los pacientes tratados con placebo (N=233) fue hipoglicemia (sitagliptina, 10.9%; placebo, 5.2%). En otro estudio de 24 semanas de pacientes que recibieron sitagliptina como una terapia

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

RESOLUCIÓN No. 2025000500 DE 13 de Enero de 2025

Por la cual se concede un Registro Sanitario de un Medicamento de Síntesis Química

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

adicional mientras eran sometidos a intensificación de la insulina (con o sin metformina), la única reacción adversa relacionada con el medicamento reportada en $\geq 1\%$ en pacientes tratados con sitagliptina y metformina y con mayor frecuencia que en pacientes tratados con placebo y metformina fue vómito (sitagliptina y metformina, 1.1%; placebo y metformina 0.4%).

Pancreatitis:

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

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

Reacciones Adversas reportadas con Sitagliptina:

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

Reacciones Adversas reportadas con Metformina:

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

Las reacciones adversas reportadas (independientemente de la causalidad) en más del 5% de los pacientes tratados con metformina de liberación prolongada y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo son diarrea y náuseas / vómito.

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

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

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

RESOLUCIÓN No. 2025000500 DE 13 de Enero de 2025

Por la cual se concede un Registro Sanitario de un Medicamento de Síntesis Química

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

Experiencias Post-mercadeo:

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

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

Interacciones:

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 Gliptanex® Duo; sin embargo, se han realizado dichos estudios con los componentes individuales de Gliptanex® Duo, sitagliptina y metformina.

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 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 JANUVIA® y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina, un potente inhibidor de prueba de la pglucoproteína.

No se considera que los cambios observados en la farmacocinética de la sitagliptina sean clínicamente significativos.

Clorhidrato de metformina

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

RESOLUCIÓN No. 2025000500 DE 13 de Enero de 2025

Por la cual se concede un Registro Sanitario de un Medicamento de Síntesis Química

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

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 isoniácida.

Cuando dichos fármacos se administran a un paciente que está recibiendo Sitagliptina + Metformina, 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.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

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

RESOLUCIÓN No. 2025000500 DE 13 de Enero de 2025

Por la cual se concede un Registro Sanitario de un Medicamento de Síntesis Química

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

La dosificación de la terapia antihiper glucémica con Gliptanex® Duo 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, Gliptanex® Duo 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 GLIPTANEX®DUO se debe basar en el régimen actual del paciente.

GLIPTANEX®DUO se debe administrar dos veces al día con las comidas.

GLIPTANEX®DUO tabletas recubiertas está disponible en las siguientes concentraciones:

50 mg de sitagliptina/850 mg de clorhidrato de metformina

50 mg de sitagliptina/1000 mg de clorhidrato de metformina

Pacientes controlados inadecuadamente con monoterapia con metformina: Para pacientes controlados inadecuadamente que reciben terapia sólo con metformina, la dosis de inicio diaria total recomendada de GLIPTANEX®DUO es 100 mg de sitagliptina y la dosis de metformina previamente prescrita.

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

Pacientes inadecuadamente controlados con terapia de combinación dual con metformina + sitagliptina o una sulfonilúrea: La dosis usual de inicio de GLIPTANEX®DUO 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 metformina + sitagliptina, o un agonista PPAR γ (p.ej. tiazolidinedionas): La dosis usual de inicio de GLIPTANEX®DUO debe proveer sitagliptina dosificada como 100mg dosis diaria total. Para la determinación de la dosis de inicio del componente metformina, el control del nivel glucémico del paciente y la dosis actual (si existe) de metformina debería ser considerada. Se debe considerar el aumento gradual en la dosis para reducir los efectos adversos gastrointestinales (GI) asociados con metformina.

Pacientes inadecuadamente controlados con terapia de combinación dual con metformina + sitagliptina, metformina, o insulina: La dosis usual de inicio de GLIPTANEX®DUO debe proveer sitagliptina dosificada como 100mg dosis diaria total. Para la determinación de la dosis de partida del componente metformina, el control del nivel glucémico del paciente y la dosis actual (si existe) de metformina debería ser considerada. Se debe considerar el aumento gradual 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 hipoglucemia.

No se han realizado estudios que analicen de manera específica la seguridad y eficacia de GLIPTANEX®DUO en pacientes tratados previamente con otros agentes

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

RESOLUCIÓN No. 2025000500 DE 13 de Enero de 2025

Por la cual se concede un Registro Sanitario de un Medicamento de Síntesis Química

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

antihiper glucemiantes orales y que se han cambiado a GLIPTANEX®DUO. 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 GLIPTANEX®DUO y periódicamente después.

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

GLIPTANEX®DUO no se recomienda en pacientes con una TFGe ≥ 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 GLIPTANEX®DUO de combinación fija.

Descontinuación para procedimientos de imagen con contraste iodado:

Descontinuar GLIPTANEX®DUO en el momento o antes de un procedimiento de contraste iodado en pacientes con una TFGe ≥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 iodado intra-arterial. Reevaluar la TFGe 48 horas después del procedimiento de escaneo; reinicie GLIPTANEX®DUO si la función renal es aceptable.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.3.0.N20

OBSERVACIONES:

Medicamento esencial. Las contraindicaciones y advertencias deben aparecer en las etiquetas y empaques, más la fecha de vencimiento, el número de lote. El titular, envasador y fabricante autorizado en el registro sanitario, adquieren la obligación de mantener las buenas prácticas de manufactura y actualizar las especificaciones de materias primas y producto terminado, de acuerdo con la última versión de las farmacopeas oficiales en Colombia durante la vigencia del registro sanitario. Lo anterior será objeto de vigilancia por parte de este instituto.

Toda información científica, promocional o publicitaria sobre los medicamentos deberá ser realizada con arreglo a las condiciones del registro sanitario y a las normas técnicas y legales previstas en la normatividad vigente.

Las presentaciones comerciales aprobadas en el registro sanitario podrán ser empleadas como presentaciones institucionales, siempre y cuando en las etiquetas y empaques de los productos fabricados con destino a las entidades de previsión, asistencia o seguridad social y similares, se encuentren marcadas con una leyenda que especifique tal condición o exclusividad, de modo que no oculte la información aprobada en los artes.

VIDA ÚTIL:

24 meses a partir de la fecha de fabricación

CONDICIONES DE

ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura no mayor de 30°C en su envase y empaque original

EXPEDIENTE No.:

20199583

RADICACIÓN No.:

20211054263

ARTICULO TERCERO: APROBAR los artes de material de envase y empaque (etiqueta y caja plegadiza) allegados mediante escrito No. 20241015231 de 24/01/2024 como respuesta al auto, como único diseño autorizado para todas las presentaciones comerciales aprobadas del producto en referencia, de los cuales reposa copia en el expediente. Los artes del material de envase y empaque deben incluir el número de registro sanitario otorgado mediante la presente Resolución.

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

RESOLUCIÓN No. 2025000500 DE 13 de Enero de 2025

Por la cual se concede un Registro Sanitario de un Medicamento de Síntesis Química

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

ARTICULO CUARTO: APROBAR el inserto Versión 01, allegado mediante Radicado No. 20241015231 de 24/01/2024 como respuesta al auto, por las razones expuestas en las consideraciones del despacho.

ARTICULO QUINTO: El tiempo de vida útil asignado para el medicamento amparado en la presente Resolución, se soportó con estudios naturales con la siguiente frecuencia de tiempos: 0, 3, 6, 9, 12 y 24 meses, bajo condiciones de temperatura y humedad 30°C / 75% HR. Así mismo, se adquiere el compromiso de poner en práctica un programa permanente de estabilidad sobre lotes industriales recientes (On-Going) y por el tiempo de vida útil previamente otorgado, acorde con el numeral 17.25 de la Resolución 1160 de 2016.

ARTICULO SEXTO: NOTIFICAR Por medios electrónicos, de conformidad con lo previsto en el Artículo 56 de la Ley 1437 del 2011 al Representante Legal o Apoderado el contenido de la presente Resolución. Advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, que podrá interponerse dentro de los Diez (10) días hábiles siguientes, contados a partir del día siguiente de la notificación de esta, ante el Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Invima, de conformidad con lo establecido en el Artículo 76 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, Ley 1437 del 2011. La notificación quedará surtida a partir de la fecha y hora en que el administrado reciba el acto administrativo.

ARTICULO SÉPTIMO: La presente Resolución rige a partir de la fecha de su ejecutoria.

COMUNIQUESE, NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C. a los 13 de Enero de 2025.

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.



SANDRA MARIA MONTOYA ESCOBAR
DIRECTOR TECNICO DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS
Proyectó: Legal: msobrinom, Técnico: csuarezg Revisó: cordina_medicamentos