



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número: DI-2022-9839-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 7 de Diciembre de 2022

Referencia: 1-0047-2000-000391-21-0

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000391-21-0 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS BETA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS BETA S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial SIFEL MET y nombre/s genérico/s SITAGLIPTINA - METFORMINA CLORHIDRATO, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIOS BETA S.A.

ARTÍCULO 2º.-Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF / 0 - 26/10/2022 11:33:48, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 26/10/2022 11:33:48, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION04.PDF / 0 - 30/05/2022 15:37:20, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION05.PDF / 0 - 30/05/2022 15:37:20, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION06.PDF / 0 - 30/05/2022 15:37:20, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION22.PDF / 0 - 30/05/2022 15:37:20, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION23.PDF / 0 - 30/05/2022 15:37:20, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION24.PDF / 0 - 30/05/2022 15:37:20, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION25.PDF / 0 - 30/05/2022 15:37:20, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION26.PDF / 0 - 30/05/2022 15:37:20, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION27.PDF / 0 - 30/05/2022 15:37:20, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION28.PDF / 0 - 30/05/2022 15:37:20, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION29.PDF / 0 - 30/05/2022 15:37:20, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION30.PDF / 0 - 30/05/2022 15:37:20, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION31.PDF / 0 - 30/05/2022 15:37:20, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION32.PDF / 0 - 30/05/2022 15:37:20, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION33.PDF / 0 - 30/05/2022 15:37:20, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION34.PDF / 0 - 30/05/2022 15:37:20, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION35.PDF / 0 - 30/05/2022 15:37:20, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION36.PDF / 0 - 30/05/2022 15:37:20, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION37.PDF / 0 - 30/05/2022 15:37:20, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION38.PDF / 0 - 30/05/2022 15:37:20, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION39.PDF / 0 - 30/05/2022 15:37:20, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION40.PDF / 0 - 30/05/2022 15:37:20, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION41.PDF / 0 - 30/05/2022 15:37:20, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION42.PDF / 0 - 30/05/2022 15:37:20 .

ARTÍCULO 3°.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6°.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000391-21-0

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.12.07 10:31:04 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

PROYECTO DE PROSPECTO

SIFEL MET SITAGLIPTINA/METFORMINA CLORHIDRATO Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

FORMULAS

50/500 mg

Sitagliptina

50 mg

(como Sitagliptina fosfato monohidrato)

Metformina clorhidrato

500 mg

(como metformina clorhidrato de compresión directa 95)

Povidona, povidona K30, povidona K90,
almidón pregelatinizado, lauril sulfato de sodio,
croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina,
crospovidona, estearato de magnesio,
dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa,
polietilenglicol y polisorbato 80

c.s.

50/850 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Sitagliptina

50 mg

(como Sitagliptina fosfato monohidrato)

Metformina clorhidrato

850 mg

(como metformina clorhidrato de compresión directa 95)

Povidona, povidona K30, povidona K90,
almidón pregelatinizado, lauril sulfato de sodio,
croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina,
crospovidona, estearato de magnesio,
dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa,
polietilenglicol y polisorbato 80

c.s.

50/1000 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Sitagliptina

50 mg

(como Sitagliptina fosfato monohidrato)

Metformina clorhidrato

1000 mg

(como metformina clorhidrato de compresión directa 95)

Povidona, povidona K30, povidona K90,
almidón pregelatinizado, lauril sulfato de sodio,

croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, crospovidona, estearato de magnesio, dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, polisorbato 80 y laca aluminica amarillo quinolina D&C N°: 10 (20 %) (CI: 47005) c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos usados en diabetes, combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales, código ATC: A10BD07.

SIFEL MET combina dos medicamentos antihiper glucémicos con mecanismos de acción complementarios para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2: sitagliptina fosfato, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa (DPP-4) y metformina hidrocloreuro, un miembro de la clase de las biguanidas.

INDICACIONES

Para pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2:

SIFEL MET está indicado como adyuvante a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con su dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia o aquellos pacientes que ya estén siendo tratados con la combinación de sitagliptina y metformina.

SIFEL MET está indicado como adyuvante a la dieta y el ejercicio en combinación con una sulfonilurea (es decir, terapia de combinación triple) en aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por su dosis máxima tolerada de metformina y una sulfonilurea.

SIFEL MET está indicado como adyuvante a la dieta y el ejercicio junto con un agonista del receptor gamma activado de proliferador de peroxisoma (PPAR γ) (es decir, una tiazolidindiona) como terapia de combinación triple en aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por su dosis máxima tolerada de metformina y un agonista PPAR γ .

SIFEL MET también está indicado como terapia adicional a insulina (es decir, terapia de combinación triple) como adyuvante a la dieta y el ejercicio, para mejorar el control glucémico en aquellos pacientes en los que una dosis estable de insulina y metformina por sí solos no proporcionen un control glucémico adecuado.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Propiedades farmacodinámicas

SIFEL MET combina dos medicamentos antihiper glucémicos con mecanismos de acción complementarios para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2: sitagliptina fosfato, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa (DPP-4) y metformina hidrocloreuro, un miembro de la clase de las biguanidas.

Sitagliptina

Mecanismo de acción

Sitagliptina fosfato es un inhibidor muy selectivo, potente y activo por vía oral de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Los inhibidores de la DPP-

4 son una clase de medicamentos que actúan como potenciadores de la incretina. Al inhibir la enzima DPP-4, la sitagliptina aumenta los niveles de dos hormonas incretinas activas conocidas, el péptido-1 parecido al glucagón (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP). Las incretinas son parte de un sistema endógeno implicado en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa.

Cuando las concentraciones de glucosa en la sangre son normales o elevadas, GLP-1 y GIP aumentan la síntesis y la liberación de insulina de las células beta pancreáticas. La GLP-1 también reduce la secreción de glucagón de las células alfa pancreáticas, conduciendo a una reducción de la producción de glucosa hepática. Cuando los niveles de glucemia son bajos, no se potencia la liberación de insulina y no se suprime la secreción de glucagón. La sitagliptina es un inhibidor potente y muy selectivo de la enzima DPP-4 y, a concentraciones terapéuticas, no inhibe las enzimas estrechamente relacionadas DPP-8 ó DPP-9. La sitagliptina difiere en estructura química y acción farmacológica de los análogos de la GLP-1, la insulina, las sulfonilureas o las meglitinidas, las biguanidas, los agonistas del receptor gamma activado por proliferadores del peroxisoma (PPAR γ), los inhibidores de la alfa-glucosidasa y los análogos de la amilina.

En un ensayo de dos días en pacientes sanos, la administración de sitagliptina en monoterapia incrementó las concentraciones de GLP-1 activo, mientras que la administración de metformina en monoterapia incrementó las concentraciones tanto de GLP-1 activo como de GLP-1 total en un grado similar. La co-administración de sitagliptina y metformina tuvo un efecto aditivo sobre las concentraciones de GLP-1 activo. La administración de sitagliptina, pero no metformina, incrementó las concentraciones de GIP activo.

Metformina

Mecanismo de acción

La metformina es una biguanida con efectos antihiper glucémicos, que reduce la glucosa plasmática tanto basal como posprandial. No estimula la secreción de insulina y por tanto, no produce hipoglucemia.

La metformina puede actuar a través de tres mecanismos:

- Mediante reducción de la producción de glucosa hepática, inhibiendo la gluconeogénesis y la glucogenólisis.
- En el músculo, aumentando moderadamente la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación y la utilización de glucosa periférica.
- Retrasando la absorción de glucosa intestinal.

La metformina estimula la síntesis de glucógeno intracelular actuando sobre la sintetasa de glucógeno. La metformina aumenta la capacidad de transporte de tipos específicos de transportadores de glucosa de la membrana (GLUT-1 y GLUT-4).

Farmacocinética

Las siguientes afirmaciones reflejan las propiedades farmacocinéticas de los principios activos individuales de SIFEL MET.

Sitagliptina

Absorción

Después de la administración oral de una dosis de 100 mg a pacientes sanos, la sitagliptina se absorbió rápidamente, produciéndose concentraciones plasmáticas máximas (mediana de T_{máx}) de 1

a 4 horas después de la dosis, el AUC plasmático medio de sitagliptina fue de 8,52 $\mu\text{M h}$, la $C_{\text{máx}}$ fue de 950 nM. La biodisponibilidad absoluta de la sitagliptina es de aproximadamente el 87 %. Como la administración de sitagliptina con una comida rica en grasas no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética del fármaco, la sitagliptina puede administrarse con o sin alimentos.

El AUC plasmático de la sitagliptina aumentó de forma proporcional a la dosis. No se estableció la proporcionalidad a la dosis para $C_{\text{máx}}$ y $C_{24\text{hr}}$ (la $C_{\text{máx}}$ aumentó más que lo proporcional a la dosis y la $C_{24\text{hr}}$ aumentó menos que lo proporcional a la dosis).

Distribución

El volumen medio de distribución en el estado de equilibrio después de una dosis intravenosa única de 100 mg de sitagliptina a pacientes sanos es de aproximadamente 198 litros. La fracción de sitagliptina unida reversiblemente a las proteínas plasmáticas es baja (38 %).

Biotransformación

La sitagliptina se elimina mayoritariamente de forma inalterada en la orina y el metabolismo es una vía menor. Aproximadamente, el 79 % de la sitagliptina se excreta inalterada en la orina.

Después de una dosis oral de [^{14}C]sitagliptina, aproximadamente el 16 % de la radiactividad se excretó como metabolitos de la sitagliptina. Se detectaron seis metabolitos a niveles traza y no se espera que contribuyan a la actividad inhibidora de la DPP-4 plasmática de la sitagliptina. Los estudios in vitro indicaron que la enzima principal responsable del metabolismo limitado de la sitagliptina es CYP3A4, con contribución de CYP2C8.

Los datos in vitro demostraron que la sitagliptina no es un inhibidor de las isoenzimas CYP, CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 o 2B6 y no es inductor de CYP3A4 y CYP1A2.

Eliminación

Después de la administración de una dosis oral de [^{14}C]sitagliptina a pacientes sanos, aproximadamente el 100 % de la radiactividad administrada se eliminó en las heces (13 %) o la orina (87 %) en la semana siguiente a la administración. La semivida ($t_{1/2}$) terminal aparente después de una dosis oral de 100 mg de sitagliptina fue de aproximadamente 12,4 horas. La sitagliptina se acumula sólo mínimamente con múltiples dosis. El aclaramiento renal fue de aproximadamente 350 ml/min.

La eliminación de la sitagliptina se produce fundamentalmente por excreción renal y conlleva secreción tubular activa. La sitagliptina es un sustrato del transportador de aniones orgánicos humano 3 (hOAT-3) que puede participar en la eliminación renal de la sitagliptina. No se ha establecido la importancia clínica de hOAT-3 en el transporte de la sitagliptina. La sitagliptina es también un sustrato de la glucoproteína P, que puede estar implicada también en la mediación de la eliminación renal de la sitagliptina. Sin embargo, la ciclosporina, un inhibidor de la glucoproteína P, no redujo el aclaramiento renal de la sitagliptina. La sitagliptina no es un sustrato de los transportadores OCT2 o OAT1 o PEP1T1/2. In vitro, la sitagliptina no inhibió el transporte mediado por OAT3 ($\text{CI}_{50} = 160 \mu\text{M}$) o la glucoproteína P (hasta 250 μM) a concentraciones plasmáticas terapéuticamente relevantes. En un ensayo clínico, la sitagliptina tuvo un efecto pequeño sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina, lo que indica que la sitagliptina podría ser un inhibidor leve de la glucoproteína P.

Características en pacientes

La farmacocinética de la sitagliptina fue, por lo general, similar en pacientes sanos y en pacientes con diabetes tipo 2.

Insuficiencia renal

Comparado con los voluntarios sanos normales de control, el AUC plasmático de sitagliptina aumentó aproximadamente 1,2 veces y 1,6 veces en pacientes con insuficiencia renal leve (TFG \geq 60 a $<$ 90 ml/min) y pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG \geq 45 a $<$ 60 ml/min), respectivamente. Debido a que los aumentos de esta magnitud no son clínicamente significativos, no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes.

En los pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG \geq 30 a $<$ 45 ml/min), el AUC plasmático de sitagliptina aumentó aproximadamente 2 veces y aproximadamente 4 veces en los pacientes con insuficiencia renal grave (TFG $<$ 30 ml/min), incluso en los pacientes con ERT en hemodiálisis. La sitagliptina se eliminó moderadamente por hemodiálisis (13,5 % durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas de duración comenzando 4 horas después de la dosis).

Insuficiencia hepática

No es necesario realizar un ajuste de la dosis de sitagliptina en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (puntuación \leq 9 en la escala Child-Pugh). No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación $>$ 9 en la escala Child-Pugh). Sin embargo, como la sitagliptina se elimina fundamentalmente por vía renal, no se espera que la insuficiencia hepática grave afecte a la farmacocinética de la sitagliptina.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere realizar un ajuste de la dosis en base a la edad de los pacientes. La edad no tuvo un impacto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de la sitagliptina de acuerdo con un análisis farmacocinético poblacional de los datos obtenidos en fase I y fase II. Los pacientes de edad avanzada (de 65 a 80 años) tuvieron unas concentraciones plasmáticas de sitagliptina aproximadamente un 19 % superior a las obtenidas en pacientes más jóvenes.

Población pediátrica

Se investigó la farmacocinética de sitagliptina (dosis única de 50 mg, 100 mg o 200 mg) en pacientes pediátricos (de 10 a 17 años) con diabetes tipo 2. En esta población, el AUC ajustado a la dosis de sitagliptina en plasma fue aproximadamente un 18 % menor en comparación con el de pacientes adultos con diabetes tipo 2 para una dosis de 100 mg. No se han realizado estudios con sitagliptina en pacientes pediátricos $<$ 10 años.

Otras características de los pacientes

No se necesita realizar ajuste de la dosis en función del género, la raza o el índice de masa corporal (IMC) de los pacientes. Estas características no tuvieron efecto clínicamente importante sobre la farmacocinética de la sitagliptina de acuerdo con un análisis farmacocinético combinado de los datos obtenidos en fase I y con un análisis farmacocinético poblacional de los datos obtenidos en fase I y fase II.

Metformina

Absorción

Después de una dosis oral de metformina, el $T_{m\acute{a}x}$ es de 2,5 h. La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 mg de metformina es de aproximadamente el 50-60 % en pacientes sanos.

Después de una dosis oral, la fracción no absorbida recuperada en las heces fue del 20-30 %.

Después de la administración oral, la absorción de metformina es saturable e incompleta. Se supone que la farmacocinética de la absorción de la metformina no es lineal. A las dosis y pautas posológicas habituales de la metformina, se alcanzan concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio a las 24-48 horas y generalmente son menores de 1 μ g/ml. En ensayos clínicos

controlados, los niveles plasmáticos máximos de metformina ($C_{m\acute{a}x}$) no superaron los 5 $\mu\text{g/ml}$, incluso con las dosis máximas.

La comida reduce la magnitud y retrasa ligeramente la absorción de la metformina. Después de la administración de una dosis de 850 mg, se observó una concentración plasmática máxima un 40 % menor, una reducción del 25 % en el AUC y una prolongación de 35 minutos del tiempo hasta la obtención de la concentración plasmática máxima. Se desconoce la relevancia clínica de esta disminución.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es despreciable. La metformina se reparte en los eritrocitos. La concentración máxima sanguínea es menor que la concentración máxima plasmática y aparece aproximadamente al mismo tiempo. Los glóbulos rojos muy probablemente representan un compartimento de distribución secundario. El Vd medio varió entre 63 y 276 litros.

Biotransformación

La metformina se excreta de forma inalterada en la orina. No se han identificado metabolitos en los humanos.

Eliminación

El aclaramiento renal de la metformina es $> 400 \text{ ml/min}$, lo que indica que la metformina se elimina por filtración glomerular y secreción tubular. Después de una dosis oral, la semivida de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 6,5 h. Cuando la función renal está afectada, el aclaramiento renal se reduce en proporción al de la creatinina y por tanto, se prolonga la semivida de eliminación, conduciendo a niveles aumentados de metformina en el plasma.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

Posología

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

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

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

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

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

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

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

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

en combinación con una sulfonilurea, puede ser necesaria una dosis menor de la sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia.

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

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

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

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

Para las diferentes dosis de metformina, SIFEL MET está disponible en concentraciones de 50 mg de sitagliptina junto con 500 mg de metformina hidrocloreto, junto con 850 mg de metformina hidrocloreto o junto con 1.000 mg de metformina hidrocloreto.

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

La dosis máxima diaria de metformina se debe dividir preferiblemente en 2 – 3 dosis diarias. Se deben revisar los factores que puedan incrementar el riesgo de acidosis láctica (ver sección 4.4) antes de considerar el inicio con metformina en pacientes con TFG < 60 ml/min.

Si no se dispone de la dosis adecuada de SIFEL MET, se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija.

<u>TFG ml/min</u>	<u>Metformina</u>	<u>Sitagliptina</u>
60 – 89	La dosis máxima diaria es de 3.000 mg. Se puede considerar la reducción de la dosis en relación al deterioro de la función renal.	La dosis máxima diaria es 100 mg.
45 – 59	La dosis máxima diaria es de 2.000 mg. La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	La dosis máxima diaria es 100 mg.

30 – 44	La dosis máxima diaria es de 1.000 mg. La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	La dosis máxima diaria es 50 mg.
< 30	Metformina está contraindicada.	La dosis máxima diaria es 25 mg.

Insuficiencia hepática

No se debe usar SIFEL MET en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada

Como la metformina y la sitagliptina se excretan por el riñón, SIFEL MET se debe usar con precaución a medida que la edad aumenta. Es necesaria la monitorización de la función renal para ayudar a prevenir la acidosis láctica asociada a la metformina, especialmente en los ancianos.

Población pediátrica

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

Forma de administración

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

CONTRAINDICACIONES

SIFEL MET está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética).
- Pre-coma diabético.
- Insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min).
- Problemas agudos con capacidad para alterar la función renal, como:
 - Deshidratación.
 - Infección grave.
 - Shock.
 - Administración intravascular de agentes de contraste yodados.
- Enfermedad aguda o crónica que puede producir hipoxia tisular, como:
 - Insuficiencia cardíaca o respiratoria.
 - Infarto de miocardio reciente.
 - Shock.
- Insuficiencia hepática.
- Intoxicación aguda por alcohol, alcoholismo.
- Lactancia.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

General

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

Pancreatitis aguda

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

Acidosis láctica

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

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

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

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

Función renal

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

Hipoglucemia

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

Reacciones de hipersensibilidad

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

Penfigoide bulloso

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

Cirugía

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

Administración de medios de contraste yodados

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

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

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

Sodio

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

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración conjunta de dosis múltiples de sitagliptina (50 mg dos veces al día) junto con metformina (1.000 mg dos veces al día) no alteró significativamente la farmacocinética de la sitagliptina ni de la metformina en pacientes con diabetes tipo 2.

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

Uso concomitante no recomendado

Alcohol

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

Medios de contraste yodados

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

Combinaciones que requieren precauciones de empleo

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

El uso concomitante de medicamentos que interfieren con los sistemas frecuentes de transporte tubular renal implicados en la eliminación renal de metformina (p. ej., el transportador 2 de catión orgánico [OCT2]/inhibidores de extrusión de multifármacos y toxinas [MATE] tales como ranolazina, vandetanib, dolutegravir y cimetidina) podría aumentar la exposición sistémica a metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Considerar los beneficios y los riesgos del uso concomitante.

Cuando se coadministran tales medicamentos, se debe considerar realizar una vigilancia estrecha del control glucémico, el ajuste de dosis dentro de la posología recomendada y cambios en el tratamiento diabético.

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

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

Efectos de otros medicamentos sobre la sitagliptina

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

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

evaluado los efectos de los inhibidores potentes de CYP3A4 en el contexto de la insuficiencia renal en un estudio clínico.

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

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

Efectos de la sitagliptina sobre otros medicamentos

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

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Datos limitados sugieren que el uso de metformina en mujeres embarazadas no se asocia con un incremento del riesgo de malformaciones congénitas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal.

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

Lactancia

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

sitagliptina se excreta en la leche materna. Por tanto, no se debe usar SIFEL MET en mujeres que se encuentren en periodo de lactancia.

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

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

REACCIONES ADVERSAS

No se han realizado ensayos clínicos terapéuticos con los comprimidos de SIFEL MET.

Terapia de combinación de sitagliptina y metformina

A continuación, se enumeran las reacciones adversas consideradas como relacionadas con el fármaco y comunicadas en exceso respecto al placebo ($> 0,2\%$ y diferencia > 1 paciente) y en pacientes que recibieron sitagliptina en combinación con metformina en estudios a doble ciego, por término preferido del MedDRA por la clasificación de órganos y sistemas y por frecuencia absoluta (Tabla 1).

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 1. Frecuencia de reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos controlados con placebo				
Frecuencia de la reacción adversa por régimen de tratamiento				
Reacción adversa	Sitagliptina con metformina¹	Sitagliptina con metformina y una sulfonilurea²	Sitagliptina con metformina y un agonista PPARγ (rosiglitazona)³	Sitagliptina con metformina e insulina⁴
Tiempo de seguimiento	Semana 24	Semana 24	Semana 18	Semana 24
Exploraciones complementarias				
Disminución de la glucemia	Poco frecuente			
Trastornos del sistema nervioso				
Dolor de cabeza			Frecuente	Poco frecuente
Somnolencia	Poco frecuente			
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	Poco frecuente		Frecuente	
Náuseas	Frecuente			

Estreñimiento		Frecuente		
Dolor abdominal superior	Poco frecuente			
Vómitos			Frecuente	
Sequedad de boca				Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Hipoglucemia*		Muy frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Trastornos generales				
Edema periférico			Frecuente**	
<p>* En ensayos clínicos de sitagliptina como monoterapia y sitagliptina como parte de la terapia combinada con metformina o metformina y un agonista PPARγ, las tasas de hipoglucemia comunicadas con sitagliptina fueron similares a las tasas en los pacientes que tomaban placebo.</p> <p>** Observado en un análisis de 54 semanas.</p> <p>¹En este estudio de 24 semanas controlado con placebo, de sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento de metformina establecido, la incidencia de reacciones adversas consideradas relacionadas con el fármaco en los pacientes tratados con sitagliptina junto con metformina en comparación con el tratamiento con placebo junto con metformina fueron del 9,3% y el 10,1%, respectivamente.</p> <p>En un estudio adicional de 1 año, de sitagliptina 100 mg una vez al día junto con el tratamiento de metformina establecido, la incidencia de reacciones adversas consideradas relacionadas con el fármaco en los pacientes tratados con sitagliptina añadida a metformina en comparación con el tratamiento con una sulfonilurea añadida a metformina continuada fue del 14,5% y el 30,3%, respectivamente.</p> <p>En los estudios agrupados de hasta 1 año de duración comparando sitagliptina añadida al tratamiento de metformina establecido con una sulfonilurea añadida al tratamiento de metformina establecido, las reacciones adversas consideradas relacionadas con el fármaco comunicadas en los pacientes tratados con sitagliptina 100 mg que se produjeron en exceso respecto a la de los pacientes que recibieron la sulfonilurea (> 0,2% y diferencia > 1 paciente) fueron los siguientes: anorexia (trastornos del metabolismo y la nutrición; poco frecuente) y disminución del peso (pruebas complementarias; poco frecuente).</p> <p>² En este ensayo de 24 semanas controlado con placebo, se estudió la administración de 100 mg de sitagliptina una vez al día añadida al tratamiento combinado de glimepirida y metformina establecido, la incidencia global de reacciones adversas consideradas relacionadas con el fármaco en los pacientes tratados con sitagliptina añadida al tratamiento de glimepirida y metformina establecido fue del 18,1% en comparación con el 7,1% obtenido con el tratamiento de placebo añadido al tratamiento de glimepirida y metformina establecido.</p> <p>³En este ensayo se administraron 100 mg de sitagliptina una vez al día en combinación con rosiglitazona y metformina de forma continuada durante 54 semanas. La incidencia</p>				

de reacciones adversas que se consideraron relacionadas con el fármaco fue del 15,3% en pacientes tratados con sitagliptina en combinación y el 10,9% en pacientes tratados con placebo en combinación. Otras reacciones adversas que se consideraron relacionadas con el fármaco notificadas en el análisis de 54 semanas (definidas como frecuentes) en pacientes tratados con sitagliptina en combinación con una frecuencia mayor (> 0,2% y una diferencia > 1 paciente) a la de los pacientes tratados con placebo en combinación fueron: dolor de cabeza, tos, vómitos, hipoglucemia, infección de la piel producida por hongos e infección respiratoria.

⁴En este ensayo de 24 semanas controlado con placebo, donde se administró 100 mg de sitagliptina una vez al día añadido a la terapia con insulina y metformina, la incidencia de reacciones adversas que se consideraron relacionadas con el fármaco en los pacientes tratados con sitagliptina en combinación con insulina/metformina en comparación con los tratados con placebo en combinación con insulina/metformina fue del 16,2% y 9,0% respectivamente.

En un estudio de 24 semanas con un tratamiento combinado inicial con sitagliptina y metformina administrado dos veces al día (sitagliptina/metformina 50 mg/500 mg o 50 mg/1.000 mg), la incidencia global de reacciones adversas consideradas como relacionadas con el tratamiento en los pacientes tratados con la combinación de sitagliptina y metformina en comparación con los pacientes tratados con placebo fue del 14,0% y el 9,7%, respectivamente. La incidencia global de reacciones adversas consideradas relacionadas con el fármaco en los pacientes tratados con la combinación de sitagliptina y metformina fue comparable a la que muestra la metformina en monoterapia (14,0% en cada caso) y mayor que con sitagliptina en monoterapia (6,7%) y las diferencias relativas respecto a las obtenidas con sitagliptina en monoterapia se debieron fundamentalmente a reacciones adversas gastrointestinales.

Hallazgos en pruebas de laboratorio

Sitagliptina

La incidencia de experiencias adversas de laboratorio resultó similar en pacientes tratados con sitagliptina y metformina respecto a pacientes tratados con placebo y metformina. A través de los estudios clínicos, se observó un leve aumento en los recuentos de glóbulos blancos (aproximadamente 200 glóbulos/microlitro de diferencia en los recuentos de glóbulos blancos respecto a placebo; nivel basal promedio de glóbulos blancos aproximadamente 6.600 glóbulos/microlitro), debido a un leve incremento en los neutrófilos. Tal observación se efectuó en la mayoría de los estudios, si bien no en todos. Tal cambio en los parámetros de laboratorio no se considera clínicamente relevante.

Clorhidrato de metformina

En ensayos clínicos controlados de metformina de 29 semanas de duración, se observó una disminución a niveles subnormales en las concentraciones de vitamina B12 séricas previamente normales, sin manifestaciones clínicas, en aproximadamente 7% de los pacientes. Tal disminución, debida posiblemente a interferencias con la absorción de la vitamina B12 por parte del complejo factor intrínseco B12, sin embargo, se encuentra asociada en forma muy extraordinaria con anemia y parece resultar rápidamente reversible con la discontinuación de metformina o con suplementación de vitamina B12.

Experiencia luego de la comercialización

Se han reportado reacciones adversas adicionales durante el período posterior a la comercialización con la utilización de la combinación de sitagliptina y metformina, o sitagliptina sola. Estas reacciones han sido reportadas cuando la combinación de sitagliptina y metformina o sitagliptina sola han sido usados solos y/o en combinación con otros agentes hipoglucémicos. Debido a que estas reacciones se reportaron en forma voluntaria, por un número de población incierto, en general no es posible una estimación precisa de la frecuencia, ni establecer una relación causal con la exposición a la droga.

Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, angioedema, rash y urticaria; vasculitis cutánea, condiciones cutáneas exfoliativas incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, elevaciones de las enzimas hepáticas, pancreatitis aguda hemorrágica y necrotizante fatal y no fatal, empeoramiento de la función renal, incluyendo falla renal aguda (en algunos casos requiriendo diálisis), infección del tracto respiratorio superior; nasofaringitis, constipación, vómitos, dolor de cabeza.

SOBREDOSIFICACION

Sitagliptina

Durante los ensayos clínicos controlados en sujetos sanos, la administración de dosis únicas de hasta 800 mg de sitagliptina resultó generalmente bien tolerada. En un estudio, y a una dosis de 800 mg de sitagliptina se observaron incrementos mínimos en el intervalo QTc, los cuales no fueron considerados clínicamente relevantes. No existe experiencia en seres humanos con dosis por encima de los 800 mg. En estudios de dosis múltiples de fase I no se observó ninguna reacción adversa clínica relacionada con la dosis de sitagliptina a dosis de hasta 400 mg por día durante períodos de hasta 28 días.

En caso de sobredosis, resulta razonable emplear las medidas de soporte usuales, por ejemplo, remover el material no absorbido del tracto gastrointestinal, emplear monitoreo clínico (inclusive obtener un electrocardiograma), e instituir un tratamiento de soporte si fuese necesario.

Sitagliptina resulta dializable en forma modesta. En estudios clínicos, se removió aproximadamente 13,5% de la dosis durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas. Puede considerarse la realización de una hemodiálisis prolongada si resultara clínicamente apropiada. Se desconoce si sitagliptina resulta dializable por diálisis peritoneal.

Clorhidrato de metformina

Han ocurrido casos de sobredosis de clorhidrato de metformina, inclusive la ingesta de cantidades superiores a 50 gramos. En aproximadamente 10% de los casos se informó hipoglucemia, si bien no se estableció una relación causal con el clorhidrato de metformina. En aproximadamente 32% de los casos de sobredosis con metformina se informó acidosis láctica. Metformina resulta dializable con un clearance de hasta 170 ml/min bajo buenas condiciones hemodinámicas. Por lo tanto, la hemodiálisis puede resultar útil para remover el medicamento acumulado en pacientes en quienes se sospecha una sobredosis de metformina.

En caso de sobredosis, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital General de Niños “Dr. Ricardo Gutiérrez”

Tel: (011) 4962-6666 / 2247.

Hospital General de Niños “Dr. Pedro de Elizalde”

Tel: (011) 4300-2115 / 4362-6063.

Hospital Nacional “Prof. A. Posadas”

Tel: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Hospital de Pediatría “Sor María Ludovica”

Tel: (0221) 451-5555.

PRESENTACIONES

SIFEL MET 50/500: envases conteniendo 7, 10, 20, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos.

SIFEL MET 50/850: envases conteniendo 7, 10, 20, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos.

SIFEL MET 50/1000: envases conteniendo 7, 10, 20, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente hasta 25°C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234

LABORATORIOS BETA S.A.

Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.

Director Técnico: Daniel H. Ventura - Farmacéutico.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°:

Fecha de la última revisión:



VENTURA Daniel Hugo
CUIL 20161452468



RODEIRO Omar Daniel
CUIL 20168944196



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE PROSPECTO PACIENTE

SIFEL MET SITAGLIPTINA/METFORMINA CLORHIDRATO Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

FORMULAS

50/500 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Sitagliptina 50 mg

(como Sitagliptina fosfato monohidrato)

Metformina clorhidrato 500 mg

(como metformina clorhidrato de compresión directa 95)

Povidona, povidona K30, povidona K90,

almidón pregelatinizado, lauril sulfato de sodio,

croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina,

crospovidona, estearato de magnesio,

dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa,

polietilenglicol y polisorbato 80 c.s.

50/850 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Sitagliptina 50 mg

(como Sitagliptina fosfato monohidrato)

Metformina clorhidrato 850 mg

(como metformina clorhidrato de compresión directa 95)

Povidona, povidona K30, povidona K90,

almidón pregelatinizado, lauril sulfato de sodio,

croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina,

crospovidona, estearato de magnesio,

dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa,

polietilenglicol y polisorbato 80 c.s.

50/1000 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Cada comprimido recubierto contiene:

Sitagliptina 50 mg

(como Sitagliptina fosfato monohidrato)

Metformina clorhidrato 1000 mg

(como metformina clorhidrato de compresión directa 95)

Povidona, povidona K30, povidona K90,

almidón pregelatinizado, lauril sulfato de sodio,

croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina,

crospovidona, estearato de magnesio,
dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa,
polietilenglicol, polisorbato 80 y
laca aluminica amarillo quinolina D&C N°: 10 (20 %) (CI: 47005) c.s.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

Si presenta algún efecto adverso descrito o efecto adverso no reportado, CONSULTE E INFORMESELO A SU MEDICO.

Si se encuentra consumiendo otros medicamentos, DEBE CONSULTAR E INFORMAR A SU MEDICO.

Contenido

- 1. Qué es SIFEL MET y para qué se utiliza**
- 2. Antes de tomar SIFEL MET**
- 3. Cómo debe tomar SIFEL MET**
- 4. Posibles efectos adversos**
- 5. Información adicional**

1. Qué es SIFEL MET y para qué se utiliza

SIFEL MET contiene dos medicamentos distintos, llamados sitagliptina y metformina.

- La sitagliptina pertenece a una clase de medicamentos denominados inhibidores de la DPP-4 (inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4).
- La metformina pertenece a una clase de medicamentos denominados biguanidas.

Actúan conjuntamente para controlar los niveles de azúcar en la sangre en pacientes adultos con una forma de diabetes llamada “diabetes mellitus tipo 2”. Este medicamento ayuda a aumentar los niveles de insulina producida después de una comida y reduce la cantidad de azúcar producida por su cuerpo.

Junto con la dieta y el ejercicio, este medicamento le ayuda a bajar su nivel de azúcar en la sangre. Este medicamento se puede usar solo o con ciertos medicamentos para la diabetes (insulina, sulfonilureas o glitazonas).

¿Qué es la diabetes tipo 2?

La diabetes tipo 2 es una enfermedad en la que su cuerpo no produce insulina suficiente y la insulina que produce su cuerpo no funciona tan bien como debería. Su cuerpo puede también producir demasiado azúcar. Cuando esto ocurre, se acumula azúcar (glucosa) en la sangre. Esto puede conducir a problemas médicos graves, como enfermedades que afectan al corazón (cardíacas), enfermedades que afectan al riñón (renales), ceguera y amputaciones.

2. Antes de tomar SIFEL MET

No tome SIFEL MET

- Si tiene alergia a la sitagliptina, la metformina clorhidrato u otro componente de este medicamento (ver FORMULAS).
- Si tiene cetoacidosis diabética (una complicación de la diabetes que produce pérdida rápida de peso, náuseas o vómitos) o ha padecido un coma diabético.
- Si tiene problemas renales.
- Si tiene una infección grave o está deshidratado.
- Si le van a hacer una radiografía para la que deben inyectarle un contraste. Necesitará dejar de tomar SIFEL MET en el momento de la radiografía y durante 2 o más días después tal como le indique su médico, dependiendo del funcionamiento de sus riñones.
- Si ha tenido recientemente un ataque al corazón o tiene problemas circulatorios graves, como “shock” o dificultades para respirar.
- Si tiene problemas de hígado (hepáticos).
- Si bebe alcohol en exceso (ya sea cada día o solo de vez en cuando).
- Si se encuentra en período de lactancia.

No tome SIFEL MET si le afecta cualquiera de las circunstancias anteriores y consulte con su médico acerca de otras formas de controlar su diabetes. Si no está seguro, consulte con su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar SIFEL MET.

Advertencias y precauciones

Han sido comunicados casos de inflamación del páncreas (pancreatitis) en pacientes tratados con sitagliptina.

Si usted encuentra ampollas en la piel puede ser signo de una condición llamada penfigoide ampoloso. Su médico puede pedirle que deje de usar SIFEL MET.

No tome SIFEL MET sin consultar antes a su médico:

- Si padece o ha padecido una enfermedad del páncreas (como pancreatitis).
- Si padece o ha padecido cálculos biliares, adicción al alcohol o niveles muy altos en sangre de triglicéridos (un tipo de grasa). Estas condiciones médicas pueden incrementar su probabilidad de desarrollar pancreatitis.
- Si tiene diabetes tipo 1. Esta enfermedad también puede llamarse diabetes dependiente de insulina.
- Si tiene cetoacidosis diabética (una complicación de la diabetes con niveles altos de azúcar en sangre, rápida pérdida de peso, náuseas o vómitos).
- Si nota alguno de los siguientes síntomas: sentirse incómodo o con sensación de frío, náuseas, vómitos intensos, dolor de estómago, pérdida inexplicable de peso, calambres musculares o respiración agitada. Uno de los ingredientes de SIFEL MET, la metformina clorhidrato, puede producir un efecto adverso raro pero grave llamado acidosis láctica (una acumulación de ácido láctico en la sangre) que puede producir la muerte. La acidosis láctica es una emergencia médica y debe tratarse en un hospital. Si experimenta alguno de los síntomas de la acidosis láctica, debe dejar de tomar SIFEL MET, y consulte con un médico inmediatamente (ver Posibles efectos adversos).

- Si tiene o ha tenido una reacción alérgica a la sitagliptina, la metformina o a SIFEL MET (ver Posibles efectos adversos).
 - Si a la vez que SIFEL MET está tomando una sulfonilurea o insulina, otros medicamentos para la diabetes, porque puede sufrir bajas de los niveles de azúcar en la sangre (hipoglucemia). Puede que su médico considere necesario reducir la dosis de la sulfonilurea o insulina.
 - Si se va a someter a una operación con anestesia general, espinal o epidural. Puede que tenga que dejar de tomar SIFEL MET un par de días antes y después de la operación.
- Si no está seguro de si le afecta alguna de las circunstancias anteriores, consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar SIFEL MET.

Mientras se encuentre en tratamiento con SIFEL MET, su médico comprobará el funcionamiento de sus riñones al menos una vez al año, y lo hará con mayor frecuencia si tiene edad avanzada, si el funcionamiento de sus riñones se encuentra en el límite de la normalidad o si existe riesgo de que sus riñones puedan empeorar.

Niños y adolescentes

Los niños y adolescentes menores de 18 años no deben usar este medicamento. No se sabe si este medicamento es seguro y efectivo cuando se usa en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Uso de SIFEL MET con otros medicamentos

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que está tomando, ha tomado recientemente o planea tomar. Ello incluye medicamentos bajo receta, medicamentos de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

Es especialmente importante que comente con su médico si está tomando cualquiera de los medicamentos enumerados a continuación:

- Medicamentos tomados por vía oral, inhalación o inyección, utilizados para tratar enfermedades que producen inflamación, como el asma y la artritis (corticoides).
- Medicamentos específicos para el tratamiento de la presión arterial elevada (inhibidores de la ECA).
- Medicamentos que aumentan la producción de orina (diuréticos).
- Medicamentos específicos para el tratamiento del asma bronquial (simpaticomiméticos β).
- Agentes de contraste yodados o medicamentos que contengan alcohol.
- Ciertos medicamentos utilizados para tratar problemas de estómago, como cimetidina.
- Digoxina (para tratar el latido cardíaco irregular y otros problemas del corazón). Se puede necesitar comprobar el nivel de digoxina en su sangre si está tomando SIFEL MET.

Toma de SIFEL MET con alcohol

Evite el alcohol mientras esté tomando SIFEL MET, ya que el alcohol puede aumentar el riesgo de acidosis láctica (ver Posibles efectos adversos).

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. No se debe tomar este medicamento durante el embarazo o si se encuentra en período de lactancia.

Conducción y uso de máquinas

Este medicamento tiene nula o insignificante influencia sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, se han comunicado mareos y somnolencia durante el tratamiento con sitagliptina, que pueden afectar su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Asimismo, tomar este medicamento junto con los medicamentos llamados sulfonilureas o con insulina puede producir hipoglucemia, que puede afectar a su capacidad para conducir y utilizar máquinas o trabajar sin un punto de apoyo seguro.

3. Cómo debe tomar SIFEL MET

Siga exactamente las instrucciones de administración proporcionadas por su médico.

No tome SIFEL MET en dosis más altas ni por más tiempo que el indicado por el médico. Chequéelo con su médico o farmacéutico si no está seguro.

- Tome un comprimido de SIFEL MET
 - Dos veces al día por vía oral.
 - Con alimentos para reducir la probabilidad de que sienta molestias en el estómago.
- Puede que su médico tenga que aumentar la dosis para controlar los niveles de azúcar en la sangre.

Debe continuar con la dieta recomendada por su médico durante el tratamiento con este medicamento y tener cuidado de que la ingesta de hidratos de carbono se distribuya por igual durante el día.

Es poco probable que el tratamiento con este medicamento le produzca una bajada anormal del azúcar en la sangre (hipoglucemia). Sin embargo, se puede producir una bajada del azúcar en sangre cuando este medicamento se toma junto con un medicamento que contenga sulfonilurea o con insulina, por lo que es probable que su médico considere necesario reducir la dosis de su sulfonilurea o insulina.

En alguna ocasión puede ser necesario que deje de tomar su medicación durante un período de tiempo corto. Pida instrucciones a su médico si:

- Tiene un problema o enfermedad que pueda producir deshidratación (pérdida grande de líquidos corporales), como náuseas con vómitos intensos, diarrea, fiebre o si bebe mucho menos líquido de lo normal.
- Tiene previsto someterse a una cirugía.
- Si es necesario que le inyecten un contraste para realizarse una radiografía.

Si olvidó tomar SIFEL MET

No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si olvida una dosis, tómela tan pronto pueda, excepto si ya casi es hora de la siguiente; luego vuelva a la pauta de administración habitual. Si olvidara varias dosis, consulte con su médico.

Si interrumpe el tratamiento con SIFEL MET

Consulte a su médico si quiere interrumpir el tratamiento con este medicamento. Sus niveles de azúcar en sangre pueden aumentar de nuevo si deja de tomarlo.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

Si toma más SIFEL MET del que debe

Si toma más de la dosis recetada de este medicamento, póngase en contacto con su médico o centro de toxicología inmediatamente.

Vaya al hospital si usted tiene síntomas de acidosis láctica, tales como sensación de frío o malestar, náuseas o vómitos intensos, dolor de estómago, pérdida inexplicable de peso, calambres musculares o respiración agitada.

Si ha tomado una dosis mayor a la indicada o en caso de sobredosis o ingestión accidental, contacte a su médico, o consulte al hospital más cercano o a los siguientes Centros de Toxicología, indicando el medicamento y la cantidad tomada:

Hospital General de Niños “Dr. Ricardo Gutiérrez”

Tel: (011) 4962-6666 / 2247.

Hospital General de Niños “Dr. Pedro de Elizalde”

Tel: (011) 4300-2115 / 4362-6063.

Hospital Nacional “Prof. A. Posadas”

Tel: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Hospital de Pediatría “Sor María Ludovica”

Tel: (0221) 451-5555.

4. Posibles efectos adversos

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

DEJE de tomar SIFEL MET y acuda al médico inmediatamente si nota cualquiera de los siguientes efectos adversos graves:

- Dolor intenso y persistente en el abdomen (zona del estómago) que puede llegar hasta la espalda con o sin náuseas y vómitos, ya que estos pueden ser signos de una inflamación del páncreas (pancreatitis).

Pacientes que tomaban metformina (uno de los principios activos de SIFEL MET) han experimentado muy raramente (puede afectar hasta 1 de cada 10.000 personas) una situación grave llamada acidosis láctica (demasiado ácido láctico en su sangre). Esto es más frecuente en personas cuyos riñones no funcionan adecuadamente. Si nota alguno de los siguientes síntomas, deje de tomar este medicamento y acuda rápidamente a su médico:

- Sentirse indispuesto (náuseas o vómitos), dolor de estómago (dolor abdominal), calambres musculares, pérdida inexplicable de peso, respiración agitada y sentirse incómodo o con sensación de frío.

Si usted tiene una reacción alérgica grave (frecuencia no conocida), incluyendo erupción cutánea, urticaria, ampollas en la piel/descamación de la piel e hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta que puede causar dificultad al respirar o tragar, deje de tomar este medicamento y consulte con su médico inmediatamente. Su médico le prescribirá un medicamento para tratar la reacción alérgica y le cambiará el medicamento para el tratamiento de la diabetes.

Algunos pacientes que tomaban metformina han experimentado los siguientes efectos adversos después de comenzar el tratamiento con sitagliptina:

- Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas): nivel bajo de azúcar en sangre, náuseas, gases, vómitos.
- Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): dolor de estómago, diarrea, estreñimiento, somnolencia.

Algunos pacientes han experimentado diarrea, náuseas, gases, estreñimiento, dolor de estómago o vómitos al comenzar el tratamiento con la combinación de sitagliptina y metformina (frecuencia clasificada como frecuente).

Algunos pacientes han experimentado los siguientes efectos adversos al tomar la combinación de sitagliptina y metformina (los principios activos que contiene SIFEL MET) junto con una sulfonilurea, tal como glimepirida:

- Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas): niveles bajos de azúcar en la sangre.
- Frecuentes: estreñimiento.

Algunos pacientes presentaron los siguientes efectos adversos mientras tomaban la combinación de sitagliptina y metformina (los principios activos que contiene SIFEL MET) junto con pioglitazona:

- Frecuentes: hinchazón de manos o piernas.

Algunos pacientes presentaron los siguientes efectos adversos mientras tomaban la combinación de sitagliptina y metformina (los principios activos que contiene SIFEL MET) junto con insulina:

- Muy frecuentes: niveles bajos de azúcar en la sangre.
- Poco frecuentes: sequedad de boca, dolor de cabeza.

Algunos pacientes han experimentado los siguientes efectos adversos durante los estudios clínicos mientras tomaban sitagliptina sola (uno de los principios activos que contiene SIFEL MET) o durante el uso después de la aprobación de la combinación de sitagliptina y metformina o sitagliptina sola o con otros medicamentos para la diabetes:

- Frecuentes: niveles bajos de azúcar en la sangre, dolor de cabeza, infección de las vías respiratorias, congestión o mucosidad nasal y dolor de garganta, artrosis, dolor en el brazo o la pierna.
- Poco frecuentes: mareos, estreñimiento, picazón.
- Frecuencia no conocida: problemas de riñón (que en ocasiones requieren diálisis), vómitos, dolor en las articulaciones, dolor muscular, dolor de espalda, enfermedad intersticial de los pulmones, penfigoide ampoloso (un tipo de ampolla en la piel).

Algunos pacientes han experimentado los siguientes efectos adversos después de tomar metformina sola:

- Muy frecuentes: náuseas, vómitos, diarrea, dolor de estómago y pérdida del apetito. Estos síntomas pueden aparecer cuando usted empieza a tomar metformina y habitualmente desaparecen.
- Frecuentes: sabor metálico.
- Muy raros: reducción de los niveles de vitamina B12, hepatitis (un problema del hígado), urticaria, enrojecimiento de la piel (erupción) o picazón.

5. Información adicional

Fecha de vencimiento

NO ADMINISTRAR DESPUES DE LA FECHA DE VENCIMIENTO QUE APARECE EN EL ENVASE.

La fecha de vencimiento corresponde al último día del mes que se indica.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente hasta 25°C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

PRESENTACIONES

SIFEL MET 50/500: envases conteniendo 7, 10, 20, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos.

SIFEL MET 50/850: envases conteniendo 7, 10, 20, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos.

SIFEL MET 50/1000: envases conteniendo 7, 10, 20, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos.

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

Para más información, el Prospecto para Prescripción está disponible en:
<http://www.laboratoriosbeta.com.ar>

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

LABORATORIOS BETA S.A.

Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) – CABA

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 – Parque Industrial – La Rioja

Director Técnico: Daniel H. Ventura – Farmacéutico

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°:

Fecha de la última revisión:



VENTURA Daniel Hugo
CUIL 20161452468



RODEIRO Omar Daniel
CUIL 20168944196



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO (envase secundario)

SIFEL MET
SITAGLIPTINA/ METFORMINA CLORHIDRATO
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Contenido: 56 comprimidos recubiertos.

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Sitagliptina	50 mg
(como Sitagliptina fosfato monohidrato)	
Metformina clorhidrato	1000 mg
(como metformina clorhidrato de compresión directa 95)	
Povidona, povidona K30, povidona K90, almidón pregelatinizado, lauril sulfato de sodio, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, crospovidona, estearato de magnesio, dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, polisorbato 80 y laca aluminica amarillo quinolina D&C N°: 10 (20 %) (CI: 47005)	c.s.

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente hasta 25°C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS BETA S.A.

Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.

Director Técnico: Daniel H. Ventura - Farmacéutico.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:



RODEIRO Omar Daniel
CUIL 20168944196



VENTURA Daniel Hugo
CUIL 20161452468



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO (envase secundario)

SIFEL MET SITAGLIPTINA/ METFORMINA CLORHIDRATO Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Contenido: 60 comprimidos recubiertos.

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Sitagliptina (como Sitagliptina fosfato monohidrato)	50 mg
Metformina clorhidrato (como metformina clorhidrato de compresión directa 95)	1000 mg
Povidona, povidona K30, povidona K90, almidón pregelatinizado, lauril sulfato de sodio, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, crospovidona, estearato de magnesio, dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, polisorbato 80 y laca aluminica amarillo quinolina D&C N°: 10 (20 %) (CI: 47005)	c.s.

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente hasta 25°C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS BETA S.A.

Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.

Director Técnico: Daniel H. Ventura - Farmacéutico.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:



RODEIRO Omar Daniel
CUIL 20168944196



VENTURA Daniel Hugo
CUIL 20161452468



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE PROSPECTO

SIFEL MET SITAGLIPTINA/METFORMINA CLORHIDRATO Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

FORMULAS

50/500 mg

Sitagliptina

50 mg

(como Sitagliptina fosfato monohidrato)

Metformina clorhidrato

500 mg

(como metformina clorhidrato de compresión directa 95)

Povidona, povidona K30, povidona K90,
almidón pregelatinizado, lauril sulfato de sodio,
croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina,
crospovidona, estearato de magnesio,
dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa,
polietilenglicol y polisorbato 80

c.s.

50/850 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Sitagliptina

50 mg

(como Sitagliptina fosfato monohidrato)

Metformina clorhidrato

850 mg

(como metformina clorhidrato de compresión directa 95)

Povidona, povidona K30, povidona K90,
almidón pregelatinizado, lauril sulfato de sodio,
croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina,
crospovidona, estearato de magnesio,
dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa,
polietilenglicol y polisorbato 80

c.s.

50/1000 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Sitagliptina

50 mg

(como Sitagliptina fosfato monohidrato)

Metformina clorhidrato

1000 mg

(como metformina clorhidrato de compresión directa 95)

Povidona, povidona K30, povidona K90,
almidón pregelatinizado, lauril sulfato de sodio,

croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, crospovidona, estearato de magnesio, dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, polisorbato 80 y laca aluminica amarillo quinolina D&C N°: 10 (20 %) (CI: 47005) c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos usados en diabetes, combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales, código ATC: A10BD07.

SIFEL MET combina dos medicamentos antihiper glucémicos con mecanismos de acción complementarios para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2: sitagliptina fosfato, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa (DPP-4) y metformina hidrocloreuro, un miembro de la clase de las biguanidas.

INDICACIONES

Para pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2:

SIFEL MET está indicado como adyuvante a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con su dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia o aquellos pacientes que ya estén siendo tratados con la combinación de sitagliptina y metformina.

SIFEL MET está indicado como adyuvante a la dieta y el ejercicio en combinación con una sulfonilurea (es decir, terapia de combinación triple) en aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por su dosis máxima tolerada de metformina y una sulfonilurea.

SIFEL MET está indicado como adyuvante a la dieta y el ejercicio junto con un agonista del receptor gamma activado de proliferador de peroxisoma (PPAR γ) (es decir, una tiazolidindiona) como terapia de combinación triple en aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por su dosis máxima tolerada de metformina y un agonista PPAR γ .

SIFEL MET también está indicado como terapia adicional a insulina (es decir, terapia de combinación triple) como adyuvante a la dieta y el ejercicio, para mejorar el control glucémico en aquellos pacientes en los que una dosis estable de insulina y metformina por sí solos no proporcionen un control glucémico adecuado.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Propiedades farmacodinámicas

SIFEL MET combina dos medicamentos antihiper glucémicos con mecanismos de acción complementarios para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2: sitagliptina fosfato, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa (DPP-4) y metformina hidrocloreuro, un miembro de la clase de las biguanidas.

Sitagliptina

Mecanismo de acción

Sitagliptina fosfato es un inhibidor muy selectivo, potente y activo por vía oral de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Los inhibidores de la DPP-

4 son una clase de medicamentos que actúan como potenciadores de la incretina. Al inhibir la enzima DPP-4, la sitagliptina aumenta los niveles de dos hormonas incretinas activas conocidas, el péptido-1 parecido al glucagón (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP). Las incretinas son parte de un sistema endógeno implicado en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa.

Cuando las concentraciones de glucosa en la sangre son normales o elevadas, GLP-1 y GIP aumentan la síntesis y la liberación de insulina de las células beta pancreáticas. La GLP-1 también reduce la secreción de glucagón de las células alfa pancreáticas, conduciendo a una reducción de la producción de glucosa hepática. Cuando los niveles de glucemia son bajos, no se potencia la liberación de insulina y no se suprime la secreción de glucagón. La sitagliptina es un inhibidor potente y muy selectivo de la enzima DPP-4 y, a concentraciones terapéuticas, no inhibe las enzimas estrechamente relacionadas DPP-8 ó DPP-9. La sitagliptina difiere en estructura química y acción farmacológica de los análogos de la GLP-1, la insulina, las sulfonilureas o las meglitinidas, las biguanidas, los agonistas del receptor gamma activado por proliferadores del peroxisoma (PPAR γ), los inhibidores de la alfa-glucosidasa y los análogos de la amilina.

En un ensayo de dos días en pacientes sanos, la administración de sitagliptina en monoterapia incrementó las concentraciones de GLP-1 activo, mientras que la administración de metformina en monoterapia incrementó las concentraciones tanto de GLP-1 activo como de GLP-1 total en un grado similar. La co-administración de sitagliptina y metformina tuvo un efecto aditivo sobre las concentraciones de GLP-1 activo. La administración de sitagliptina, pero no metformina, incrementó las concentraciones de GIP activo.

Metformina

Mecanismo de acción

La metformina es una biguanida con efectos antihiper glucémicos, que reduce la glucosa plasmática tanto basal como posprandial. No estimula la secreción de insulina y por tanto, no produce hipoglucemia.

La metformina puede actuar a través de tres mecanismos:

- Mediante reducción de la producción de glucosa hepática, inhibiendo la gluconeogénesis y la glucogenólisis.
- En el músculo, aumentando moderadamente la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación y la utilización de glucosa periférica.
- Retrasando la absorción de glucosa intestinal.

La metformina estimula la síntesis de glucógeno intracelular actuando sobre la sintetasa de glucógeno. La metformina aumenta la capacidad de transporte de tipos específicos de transportadores de glucosa de la membrana (GLUT-1 y GLUT-4).

Farmacocinética

Las siguientes afirmaciones reflejan las propiedades farmacocinéticas de los principios activos individuales de SIFEL MET.

Sitagliptina

Absorción

Después de la administración oral de una dosis de 100 mg a pacientes sanos, la sitagliptina se absorbió rápidamente, produciéndose concentraciones plasmáticas máximas (mediana de T_{máx}) de 1

a 4 horas después de la dosis, el AUC plasmático medio de sitagliptina fue de 8,52 $\mu\text{M h}$, la $C_{\text{máx}}$ fue de 950 nM. La biodisponibilidad absoluta de la sitagliptina es de aproximadamente el 87 %. Como la administración de sitagliptina con una comida rica en grasas no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética del fármaco, la sitagliptina puede administrarse con o sin alimentos.

El AUC plasmático de la sitagliptina aumentó de forma proporcional a la dosis. No se estableció la proporcionalidad a la dosis para $C_{\text{máx}}$ y $C_{24\text{hr}}$ (la $C_{\text{máx}}$ aumentó más que lo proporcional a la dosis y la $C_{24\text{hr}}$ aumentó menos que lo proporcional a la dosis).

Distribución

El volumen medio de distribución en el estado de equilibrio después de una dosis intravenosa única de 100 mg de sitagliptina a pacientes sanos es de aproximadamente 198 litros. La fracción de sitagliptina unida reversiblemente a las proteínas plasmáticas es baja (38 %).

Biotransformación

La sitagliptina se elimina mayoritariamente de forma inalterada en la orina y el metabolismo es una vía menor. Aproximadamente, el 79 % de la sitagliptina se excreta inalterada en la orina.

Después de una dosis oral de [^{14}C]sitagliptina, aproximadamente el 16 % de la radiactividad se excretó como metabolitos de la sitagliptina. Se detectaron seis metabolitos a niveles traza y no se espera que contribuyan a la actividad inhibidora de la DPP-4 plasmática de la sitagliptina. Los estudios in vitro indicaron que la enzima principal responsable del metabolismo limitado de la sitagliptina es CYP3A4, con contribución de CYP2C8.

Los datos in vitro demostraron que la sitagliptina no es un inhibidor de las isoenzimas CYP, CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 o 2B6 y no es inductor de CYP3A4 y CYP1A2.

Eliminación

Después de la administración de una dosis oral de [^{14}C]sitagliptina a pacientes sanos, aproximadamente el 100 % de la radiactividad administrada se eliminó en las heces (13 %) o la orina (87 %) en la semana siguiente a la administración. La semivida ($t_{1/2}$) terminal aparente después de una dosis oral de 100 mg de sitagliptina fue de aproximadamente 12,4 horas. La sitagliptina se acumula sólo mínimamente con múltiples dosis. El aclaramiento renal fue de aproximadamente 350 ml/min.

La eliminación de la sitagliptina se produce fundamentalmente por excreción renal y conlleva secreción tubular activa. La sitagliptina es un sustrato del transportador de aniones orgánicos humano 3 (hOAT-3) que puede participar en la eliminación renal de la sitagliptina. No se ha establecido la importancia clínica de hOAT-3 en el transporte de la sitagliptina. La sitagliptina es también un sustrato de la glucoproteína P, que puede estar implicada también en la mediación de la eliminación renal de la sitagliptina. Sin embargo, la ciclosporina, un inhibidor de la glucoproteína P, no redujo el aclaramiento renal de la sitagliptina. La sitagliptina no es un sustrato de los transportadores OCT2 o OAT1 o PEP1T1/2. In vitro, la sitagliptina no inhibió el transporte mediado por OAT3 ($\text{CI}_{50} = 160 \mu\text{M}$) o la glucoproteína P (hasta 250 μM) a concentraciones plasmáticas terapéuticamente relevantes. En un ensayo clínico, la sitagliptina tuvo un efecto pequeño sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina, lo que indica que la sitagliptina podría ser un inhibidor leve de la glucoproteína P.

Características en pacientes

La farmacocinética de la sitagliptina fue, por lo general, similar en pacientes sanos y en pacientes con diabetes tipo 2.

Insuficiencia renal

Comparado con los voluntarios sanos normales de control, el AUC plasmático de sitagliptina aumentó aproximadamente 1,2 veces y 1,6 veces en pacientes con insuficiencia renal leve (TFG \geq 60 a $<$ 90 ml/min) y pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG \geq 45 a $<$ 60 ml/min), respectivamente. Debido a que los aumentos de esta magnitud no son clínicamente significativos, no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes.

En los pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG \geq 30 a $<$ 45 ml/min), el AUC plasmático de sitagliptina aumentó aproximadamente 2 veces y aproximadamente 4 veces en los pacientes con insuficiencia renal grave (TFG $<$ 30 ml/min), incluso en los pacientes con ERT en hemodiálisis. La sitagliptina se eliminó moderadamente por hemodiálisis (13,5 % durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas de duración comenzando 4 horas después de la dosis).

Insuficiencia hepática

No es necesario realizar un ajuste de la dosis de sitagliptina en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (puntuación \leq 9 en la escala Child-Pugh). No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación $>$ 9 en la escala Child-Pugh). Sin embargo, como la sitagliptina se elimina fundamentalmente por vía renal, no se espera que la insuficiencia hepática grave afecte a la farmacocinética de la sitagliptina.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere realizar un ajuste de la dosis en base a la edad de los pacientes. La edad no tuvo un impacto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de la sitagliptina de acuerdo con un análisis farmacocinético poblacional de los datos obtenidos en fase I y fase II. Los pacientes de edad avanzada (de 65 a 80 años) tuvieron unas concentraciones plasmáticas de sitagliptina aproximadamente un 19 % superior a las obtenidas en pacientes más jóvenes.

Población pediátrica

Se investigó la farmacocinética de sitagliptina (dosis única de 50 mg, 100 mg o 200 mg) en pacientes pediátricos (de 10 a 17 años) con diabetes tipo 2. En esta población, el AUC ajustado a la dosis de sitagliptina en plasma fue aproximadamente un 18 % menor en comparación con el de pacientes adultos con diabetes tipo 2 para una dosis de 100 mg. No se han realizado estudios con sitagliptina en pacientes pediátricos $<$ 10 años.

Otras características de los pacientes

No se necesita realizar ajuste de la dosis en función del género, la raza o el índice de masa corporal (IMC) de los pacientes. Estas características no tuvieron efecto clínicamente importante sobre la farmacocinética de la sitagliptina de acuerdo con un análisis farmacocinético combinado de los datos obtenidos en fase I y con un análisis farmacocinético poblacional de los datos obtenidos en fase I y fase II.

Metformina

Absorción

Después de una dosis oral de metformina, el $T_{m\acute{a}x}$ es de 2,5 h. La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 mg de metformina es de aproximadamente el 50-60 % en pacientes sanos.

Después de una dosis oral, la fracción no absorbida recuperada en las heces fue del 20-30 %.

Después de la administración oral, la absorción de metformina es saturable e incompleta. Se supone que la farmacocinética de la absorción de la metformina no es lineal. A las dosis y pautas posológicas habituales de la metformina, se alcanzan concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio a las 24-48 horas y generalmente son menores de 1 μ g/ml. En ensayos clínicos

controlados, los niveles plasmáticos máximos de metformina ($C_{m\acute{a}x}$) no superaron los 5 $\mu\text{g/ml}$, incluso con las dosis máximas.

La comida reduce la magnitud y retrasa ligeramente la absorción de la metformina. Después de la administración de una dosis de 850 mg, se observó una concentración plasmática máxima un 40 % menor, una reducción del 25 % en el AUC y una prolongación de 35 minutos del tiempo hasta la obtención de la concentración plasmática máxima. Se desconoce la relevancia clínica de esta disminución.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es despreciable. La metformina se reparte en los eritrocitos. La concentración máxima sanguínea es menor que la concentración máxima plasmática y aparece aproximadamente al mismo tiempo. Los glóbulos rojos muy probablemente representan un compartimento de distribución secundario. El Vd medio varió entre 63 y 276 litros.

Biotransformación

La metformina se excreta de forma inalterada en la orina. No se han identificado metabolitos en los humanos.

Eliminación

El aclaramiento renal de la metformina es $> 400 \text{ ml/min}$, lo que indica que la metformina se elimina por filtración glomerular y secreción tubular. Después de una dosis oral, la semivida de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 6,5 h. Cuando la función renal está afectada, el aclaramiento renal se reduce en proporción al de la creatinina y por tanto, se prolonga la semivida de eliminación, conduciendo a niveles aumentados de metformina en el plasma.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

Posología

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

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

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

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

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

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

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

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

en combinación con una sulfonilurea, puede ser necesaria una dosis menor de la sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia.

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

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

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

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

Para las diferentes dosis de metformina, SIFEL MET está disponible en concentraciones de 50 mg de sitagliptina junto con 500 mg de metformina hidrocloreuro, junto con 850 mg de metformina hidrocloreuro o junto con 1.000 mg de metformina hidrocloreuro.

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

La dosis máxima diaria de metformina se debe dividir preferiblemente en 2 – 3 dosis diarias. Se deben revisar los factores que puedan incrementar el riesgo de acidosis láctica (ver sección 4.4) antes de considerar el inicio con metformina en pacientes con TFG < 60 ml/min.

Si no se dispone de la dosis adecuada de SIFEL MET, se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija.

<u>TFG ml/min</u>	<u>Metformina</u>	<u>Sitagliptina</u>
60 – 89	La dosis máxima diaria es de 3.000 mg. Se puede considerar la reducción de la dosis en relación al deterioro de la función renal.	La dosis máxima diaria es 100 mg.
45 – 59	La dosis máxima diaria es de 2.000 mg. La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	La dosis máxima diaria es 100 mg.

30 – 44	La dosis máxima diaria es de 1.000 mg. La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	La dosis máxima diaria es 50 mg.
< 30	Metformina está contraindicada.	La dosis máxima diaria es 25 mg.

Insuficiencia hepática

No se debe usar SIFEL MET en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada

Como la metformina y la sitagliptina se excretan por el riñón, SIFEL MET se debe usar con precaución a medida que la edad aumenta. Es necesaria la monitorización de la función renal para ayudar a prevenir la acidosis láctica asociada a la metformina, especialmente en los ancianos.

Población pediátrica

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

Forma de administración

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

CONTRAINDICACIONES

SIFEL MET está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética).
- Pre-coma diabético.
- Insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min).
- Problemas agudos con capacidad para alterar la función renal, como:
 - Deshidratación.
 - Infección grave.
 - Shock.
 - Administración intravascular de agentes de contraste yodados.
- Enfermedad aguda o crónica que puede producir hipoxia tisular, como:
 - Insuficiencia cardíaca o respiratoria.
 - Infarto de miocardio reciente.
 - Shock.
- Insuficiencia hepática.
- Intoxicación aguda por alcohol, alcoholismo.
- Lactancia.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

General

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

Pancreatitis aguda

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

Acidosis láctica

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

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

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

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

Función renal

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

Hipoglucemia

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

Reacciones de hipersensibilidad

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

Penfigoide bulloso

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

Cirugía

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

Administración de medios de contraste yodados

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

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

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

Sodio

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

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración conjunta de dosis múltiples de sitagliptina (50 mg dos veces al día) junto con metformina (1.000 mg dos veces al día) no alteró significativamente la farmacocinética de la sitagliptina ni de la metformina en pacientes con diabetes tipo 2.

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

Uso concomitante no recomendado

Alcohol

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

Medios de contraste yodados

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

Combinaciones que requieren precauciones de empleo

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

El uso concomitante de medicamentos que interfieren con los sistemas frecuentes de transporte tubular renal implicados en la eliminación renal de metformina (p. ej., el transportador 2 de catión orgánico [OCT2]/inhibidores de extrusión de multifármacos y toxinas [MATE] tales como ranolazina, vandetanib, dolutegravir y cimetidina) podría aumentar la exposición sistémica a metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Considerar los beneficios y los riesgos del uso concomitante.

Cuando se coadministran tales medicamentos, se debe considerar realizar una vigilancia estrecha del control glucémico, el ajuste de dosis dentro de la posología recomendada y cambios en el tratamiento diabético.

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

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

Efectos de otros medicamentos sobre la sitagliptina

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

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

evaluado los efectos de los inhibidores potentes de CYP3A4 en el contexto de la insuficiencia renal en un estudio clínico.

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

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

Efectos de la sitagliptina sobre otros medicamentos

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

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Datos limitados sugieren que el uso de metformina en mujeres embarazadas no se asocia con un incremento del riesgo de malformaciones congénitas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal.

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

Lactancia

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

sitagliptina se excreta en la leche materna. Por tanto, no se debe usar SIFEL MET en mujeres que se encuentren en periodo de lactancia.

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

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

REACCIONES ADVERSAS

No se han realizado ensayos clínicos terapéuticos con los comprimidos de SIFEL MET.

Terapia de combinación de sitagliptina y metformina

A continuación, se enumeran las reacciones adversas consideradas como relacionadas con el fármaco y comunicadas en exceso respecto al placebo ($> 0,2\%$ y diferencia > 1 paciente) y en pacientes que recibieron sitagliptina en combinación con metformina en estudios a doble ciego, por término preferido del MedDRA por la clasificación de órganos y sistemas y por frecuencia absoluta (Tabla 1).

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 1. Frecuencia de reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos controlados con placebo				
Frecuencia de la reacción adversa por régimen de tratamiento				
Reacción adversa	Sitagliptina con metformina¹	Sitagliptina con metformina y una sulfonilurea²	Sitagliptina con metformina y un agonista PPARγ (rosiglitazona)³	Sitagliptina con metformina e insulina⁴
Tiempo de seguimiento	Semana 24	Semana 24	Semana 18	Semana 24
Exploraciones complementarias				
Disminución de la glucemia	Poco frecuente			
Trastornos del sistema nervioso				
Dolor de cabeza			Frecuente	Poco frecuente
Somnolencia	Poco frecuente			
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	Poco frecuente		Frecuente	
Náuseas	Frecuente			

Estreñimiento		Frecuente		
Dolor abdominal superior	Poco frecuente			
Vómitos			Frecuente	
Sequedad de boca				Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Hipoglucemia*		Muy frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Trastornos generales				
Edema periférico			Frecuente**	
<p>* En ensayos clínicos de sitagliptina como monoterapia y sitagliptina como parte de la terapia combinada con metformina o metformina y un agonista PPARγ, las tasas de hipoglucemia comunicadas con sitagliptina fueron similares a las tasas en los pacientes que tomaban placebo.</p> <p>** Observado en un análisis de 54 semanas.</p> <p>¹En este estudio de 24 semanas controlado con placebo, de sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento de metformina establecido, la incidencia de reacciones adversas consideradas relacionadas con el fármaco en los pacientes tratados con sitagliptina junto con metformina en comparación con el tratamiento con placebo junto con metformina fueron del 9,3% y el 10,1%, respectivamente.</p> <p>En un estudio adicional de 1 año, de sitagliptina 100 mg una vez al día junto con el tratamiento de metformina establecido, la incidencia de reacciones adversas consideradas relacionadas con el fármaco en los pacientes tratados con sitagliptina añadida a metformina en comparación con el tratamiento con una sulfonilurea añadida a metformina continuada fue del 14,5% y el 30,3%, respectivamente.</p> <p>En los estudios agrupados de hasta 1 año de duración comparando sitagliptina añadida al tratamiento de metformina establecido con una sulfonilurea añadida al tratamiento de metformina establecido, las reacciones adversas consideradas relacionadas con el fármaco comunicadas en los pacientes tratados con sitagliptina 100 mg que se produjeron en exceso respecto a la de los pacientes que recibieron la sulfonilurea (> 0,2% y diferencia > 1 paciente) fueron los siguientes: anorexia (trastornos del metabolismo y la nutrición; poco frecuente) y disminución del peso (pruebas complementarias; poco frecuente).</p> <p>² En este ensayo de 24 semanas controlado con placebo, se estudió la administración de 100 mg de sitagliptina una vez al día añadida al tratamiento combinado de glimepirida y metformina establecido, la incidencia global de reacciones adversas consideradas relacionadas con el fármaco en los pacientes tratados con sitagliptina añadida al tratamiento de glimepirida y metformina establecido fue del 18,1% en comparación con el 7,1% obtenido con el tratamiento de placebo añadido al tratamiento de glimepirida y metformina establecido.</p> <p>³En este ensayo se administraron 100 mg de sitagliptina una vez al día en combinación con rosiglitazona y metformina de forma continuada durante 54 semanas. La incidencia</p>				

de reacciones adversas que se consideraron relacionadas con el fármaco fue del 15,3% en pacientes tratados con sitagliptina en combinación y el 10,9% en pacientes tratados con placebo en combinación. Otras reacciones adversas que se consideraron relacionadas con el fármaco notificadas en el análisis de 54 semanas (definidas como frecuentes) en pacientes tratados con sitagliptina en combinación con una frecuencia mayor (> 0,2% y una diferencia > 1 paciente) a la de los pacientes tratados con placebo en combinación fueron: dolor de cabeza, tos, vómitos, hipoglucemia, infección de la piel producida por hongos e infección respiratoria.

⁴En este ensayo de 24 semanas controlado con placebo, donde se administró 100 mg de sitagliptina una vez al día añadido a la terapia con insulina y metformina, la incidencia de reacciones adversas que se consideraron relacionadas con el fármaco en los pacientes tratados con sitagliptina en combinación con insulina/metformina en comparación con los tratados con placebo en combinación con insulina/metformina fue del 16,2% y 9,0% respectivamente.

En un estudio de 24 semanas con un tratamiento combinado inicial con sitagliptina y metformina administrado dos veces al día (sitagliptina/metformina 50 mg/500 mg o 50 mg/1.000 mg), la incidencia global de reacciones adversas consideradas como relacionadas con el tratamiento en los pacientes tratados con la combinación de sitagliptina y metformina en comparación con los pacientes tratados con placebo fue del 14,0% y el 9,7%, respectivamente. La incidencia global de reacciones adversas consideradas relacionadas con el fármaco en los pacientes tratados con la combinación de sitagliptina y metformina fue comparable a la que muestra la metformina en monoterapia (14,0% en cada caso) y mayor que con sitagliptina en monoterapia (6,7%) y las diferencias relativas respecto a las obtenidas con sitagliptina en monoterapia se debieron fundamentalmente a reacciones adversas gastrointestinales.

Hallazgos en pruebas de laboratorio

Sitagliptina

La incidencia de experiencias adversas de laboratorio resultó similar en pacientes tratados con sitagliptina y metformina respecto a pacientes tratados con placebo y metformina. A través de los estudios clínicos, se observó un leve aumento en los recuentos de glóbulos blancos (aproximadamente 200 glóbulos/microlitro de diferencia en los recuentos de glóbulos blancos respecto a placebo; nivel basal promedio de glóbulos blancos aproximadamente 6.600 glóbulos/microlitro), debido a un leve incremento en los neutrófilos. Tal observación se efectuó en la mayoría de los estudios, si bien no en todos. Tal cambio en los parámetros de laboratorio no se considera clínicamente relevante.

Clorhidrato de metformina

En ensayos clínicos controlados de metformina de 29 semanas de duración, se observó una disminución a niveles subnormales en las concentraciones de vitamina B12 séricas previamente normales, sin manifestaciones clínicas, en aproximadamente 7% de los pacientes. Tal disminución, debida posiblemente a interferencias con la absorción de la vitamina B12 por parte del complejo factor intrínseco B12, sin embargo, se encuentra asociada en forma muy extraordinaria con anemia y parece resultar rápidamente reversible con la discontinuación de metformina o con suplementación de vitamina B12.

Experiencia luego de la comercialización

Se han reportado reacciones adversas adicionales durante el período posterior a la comercialización con la utilización de la combinación de sitagliptina y metformina, o sitagliptina sola. Estas reacciones han sido reportadas cuando la combinación de sitagliptina y metformina o sitagliptina sola han sido usados solos y/o en combinación con otros agentes hipoglucémicos. Debido a que estas reacciones se reportaron en forma voluntaria, por un número de población incierto, en general no es posible una estimación precisa de la frecuencia, ni establecer una relación causal con la exposición a la droga.

Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, angioedema, rash y urticaria; vasculitis cutánea, condiciones cutáneas exfoliativas incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, elevaciones de las enzimas hepáticas, pancreatitis aguda hemorrágica y necrotizante fatal y no fatal, empeoramiento de la función renal, incluyendo falla renal aguda (en algunos casos requiriendo diálisis), infección del tracto respiratorio superior; nasofaringitis, constipación, vómitos, dolor de cabeza.

SOBREDOSIFICACION

Sitagliptina

Durante los ensayos clínicos controlados en sujetos sanos, la administración de dosis únicas de hasta 800 mg de sitagliptina resultó generalmente bien tolerada. En un estudio, y a una dosis de 800 mg de sitagliptina se observaron incrementos mínimos en el intervalo QTc, los cuales no fueron considerados clínicamente relevantes. No existe experiencia en seres humanos con dosis por encima de los 800 mg. En estudios de dosis múltiples de fase I no se observó ninguna reacción adversa clínica relacionada con la dosis de sitagliptina a dosis de hasta 400 mg por día durante períodos de hasta 28 días.

En caso de sobredosis, resulta razonable emplear las medidas de soporte usuales, por ejemplo, remover el material no absorbido del tracto gastrointestinal, emplear monitoreo clínico (inclusive obtener un electrocardiograma), e instituir un tratamiento de soporte si fuese necesario.

Sitagliptina resulta dializable en forma modesta. En estudios clínicos, se removió aproximadamente 13,5% de la dosis durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas. Puede considerarse la realización de una hemodiálisis prolongada si resultara clínicamente apropiada. Se desconoce si sitagliptina resulta dializable por diálisis peritoneal.

Clorhidrato de metformina

Han ocurrido casos de sobredosis de clorhidrato de metformina, inclusive la ingesta de cantidades superiores a 50 gramos. En aproximadamente 10% de los casos se informó hipoglucemia, si bien no se estableció una relación causal con el clorhidrato de metformina. En aproximadamente 32% de los casos de sobredosis con metformina se informó acidosis láctica. Metformina resulta dializable con un clearance de hasta 170 ml/min bajo buenas condiciones hemodinámicas. Por lo tanto, la hemodiálisis puede resultar útil para remover el medicamento acumulado en pacientes en quienes se sospecha una sobredosis de metformina.

En caso de sobredosis, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital General de Niños “Dr. Ricardo Gutiérrez”

Tel: (011) 4962-6666 / 2247.

Hospital General de Niños “Dr. Pedro de Elizalde”

Tel: (011) 4300-2115 / 4362-6063.

Hospital Nacional “Prof. A. Posadas”

Tel: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Hospital de Pediatría “Sor María Ludovica”

Tel: (0221) 451-5555.

PRESENTACIONES

SIFEL MET 50/500: envases conteniendo 7, 10, 20, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos.

SIFEL MET 50/850: envases conteniendo 7, 10, 20, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos.

SIFEL MET 50/1000: envases conteniendo 7, 10, 20, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente hasta 25°C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234

LABORATORIOS BETA S.A.

Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.

Director Técnico: Daniel H. Ventura - Farmacéutico.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°:

Fecha de la última revisión:



VENTURA Daniel Hugo
CUIL 20161452468



RODEIRO Omar Daniel
CUIL 20168944196



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO (envase primario)

**SIFEL MET
50/500
SITAGLIPTINA
METFORMINA CLORHIDRATO**

Lote N°:
Fecha de vencimiento:

LABORATORIOS BETA S.A.



RODEIRO Omar Daniel
CUIL 20168944196



VENTURA Daniel Hugo
CUIL 20161452468



**LIMERES Manuel
Rodolfo**
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO (envase primario)

**SIFEL MET
50/850
SITAGLIPTINA
METFORMINA CLORHIDRATO**

Lote N°:
Fecha de vencimiento:

LABORATORIOS BETA S.A.



VENTURA Daniel Hugo
CUIL 20161452468



RODEIRO Omar Daniel
CUIL 20168944196



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO (envase primario)

**SIFEL MET
50/1000
SITAGLIPTINA
METFORMINA CLORHIDRATO**

Lote N°:
Fecha de vencimiento:

LABORATORIOS BETA S.A.



RODEIRO Omar Daniel
CUIL 20168944196



VENTURA Daniel Hugo
CUIL 20161452468



**LIMERES Manuel
Rodolfo**
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO (envase secundario)

SIFEL MET
SITAGLIPTINA/ METFORMINA CLORHIDRATO
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Contenido: 7 comprimidos recubiertos.

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Sitagliptina	50	mg
(como Sitagliptina fosfato monohidrato)		
Metformina clorhidrato	500	mg
(como metformina clorhidrato de compresión directa 95)		
Povidona, povidona K30, povidona K90, almidón pregelatinizado, lauril sulfato de sodio, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, crospovidona, estearato de magnesio, dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol y polisorbato 80		c.s.

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente hasta 25°C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS BETA S.A.

Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.

Director Técnico: Daniel H. Ventura - Farmacéutico.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:



RODEIRO Omar Daniel
CUIL 20168944196



VENTURA Daniel Hugo
CUIL 20161452468



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO (envase secundario)

SIFEL MET
SITAGLIPTINA/ METFORMINA CLORHIDRATO
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Contenido: 10 comprimidos recubiertos.

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Sitagliptina (como Sitagliptina fosfato monohidrato)	50	mg
Metformina clorhidrato (como metformina clorhidrato de compresión directa 95)	500	mg
Povidona, povidona K30, povidona K90, almidón pregelatinizado, lauril sulfato de sodio, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, crospovidona, estearato de magnesio, dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol y polisorbato 80		c.s.

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente hasta 25°C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS BETA S.A.

Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.

Director Técnico: Daniel H. Ventura - Farmacéutico.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:



RODEIRO Omar Daniel
CUIL 20168944196



VENTURA Daniel Hugo
CUIL 20161452468



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO (envase secundario)

SIFEL MET
SITAGLIPTINA/ METFORMINA CLORHIDRATO
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Contenido: 20 comprimidos recubiertos.

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Sitagliptina	50	mg
(como Sitagliptina fosfato monohidrato)		
Metformina clorhidrato	500	mg
(como metformina clorhidrato de compresión directa 95)		
Povidona, povidona K30, povidona K90, almidón pregelatinizado, lauril sulfato de sodio, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, crospovidona, estearato de magnesio, dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol y polisorbato 80		c.s.

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente hasta 25°C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS BETA S.A.

Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.

Director Técnico: Daniel H. Ventura - Farmacéutico.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:



RODEIRO Omar Daniel
CUIL 20168944196



VENTURA Daniel Hugo
CUIL 20161452468



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO (envase secundario)

SIFEL MET
SITAGLIPTINA/ METFORMINA CLORHIDRATO
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Contenido: 28 comprimidos recubiertos.

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Sitagliptina (como Sitagliptina fosfato monohidrato)	50	mg
Metformina clorhidrato (como metformina clorhidrato de compresión directa 95)	500	mg
Povidona, povidona K30, povidona K90, almidón pregelatinizado, lauril sulfato de sodio, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, crospovidona, estearato de magnesio, dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol y polisorbato 80		c.s.

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente hasta 25°C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS BETA S.A.

Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.

Director Técnico: Daniel H. Ventura - Farmacéutico.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:



RODEIRO Omar Daniel
CUIL 20168944196



VENTURA Daniel Hugo
CUIL 20161452468



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO (envase secundario)

SIFEL MET
SITAGLIPTINA/ METFORMINA CLORHIDRATO
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Contenido: 28 comprimidos recubiertos.

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Sitagliptina (como Sitagliptina fosfato monohidrato)	50 mg
Metformina clorhidrato (como metformina clorhidrato de compresión directa 95)	500 mg
Povidona, povidona K30, povidona K90, almidón pregelatinizado, lauril sulfato de sodio, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, crospovidona, estearato de magnesio, dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol y polisorbato 80	c.s.

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente hasta 25°C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS BETA S.A.

Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.

Director Técnico: Daniel H. Ventura - Farmacéutico.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:



RODEIRO Omar Daniel
CUIL 20168944196



VENTURA Daniel Hugo
CUIL 20161452468



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO (envase secundario)

SIFEL MET SITAGLIPTINA/ METFORMINA CLORHIDRATO Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Contenido: 30 comprimidos recubiertos.

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Sitagliptina (como Sitagliptina fosfato monohidrato)	50	mg
Metformina clorhidrato (como metformina clorhidrato de compresión directa 95)	500	mg
Povidona, povidona K30, povidona K90, almidón pregelatinizado, lauril sulfato de sodio, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, crospovidona, estearato de magnesio, dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol y polisorbato 80		c.s.

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente hasta 25°C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS BETA S.A.

Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.

Director Técnico: Daniel H. Ventura - Farmacéutico.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:



RODEIRO Omar Daniel
CUIL 20168944196



VENTURA Daniel Hugo
CUIL 20161452468



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO (envase secundario)

SIFEL MET
SITAGLIPTINA/ METFORMINA CLORHIDRATO
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Contenido: 56 comprimidos recubiertos.

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Sitagliptina (como Sitagliptina fosfato monohidrato)	50	mg
Metformina clorhidrato (como metformina clorhidrato de compresión directa 95)	500	mg
Povidona, povidona K30, povidona K90, almidón pregelatinizado, lauril sulfato de sodio, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, crospovidona, estearato de magnesio, dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol y polisorbato 80		c.s.

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente hasta 25°C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS BETA S.A.

Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.

Director Técnico: Daniel H. Ventura - Farmacéutico.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:



RODEIRO Omar Daniel
CUIL 20168944196



VENTURA Daniel Hugo
CUIL 20161452468



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO (envase secundario)

SIFEL MET
SITAGLIPTINA/ METFORMINA CLORHIDRATO
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Contenido: 60 comprimidos recubiertos.

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Sitagliptina (como Sitagliptina fosfato monohidrato)	50	mg
Metformina clorhidrato (como metformina clorhidrato de compresión directa 95)	500	mg
Povidona, povidona K30, povidona K90, almidón pregelatinizado, lauril sulfato de sodio, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, crospovidona, estearato de magnesio, dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, Polietilenglicol y polisorbato 80		c.s.

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente hasta 25°C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS BETA S.A.

Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.

Director Técnico: Daniel H. Ventura - Farmacéutico.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:



RODEIRO Omar Daniel
CUIL 20168944196



VENTURA Daniel Hugo
CUIL 20161452468



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO (envase secundario)

SIFEL MET
SITAGLIPTINA/ METFORMINA CLORHIDRATO
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Contenido: 7 comprimidos recubiertos.

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Sitagliptina (como Sitagliptina fosfato monohidrato)	50	mg
Metformina clorhidrato (como metformina clorhidrato de compresión directa 95)	850	mg
Povidona, povidona K30, povidona K90, almidón pregelatinizado, lauril sulfato de sodio, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, crospovidona, estearato de magnesio, dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol y polisorbato 80		c.s.

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente hasta 25°C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS BETA S.A.

Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.

Director Técnico: Daniel H. Ventura - Farmacéutico.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:



VENTURA Daniel Hugo
CUIL 20161452468



RODEIRO Omar Daniel
CUIL 20168944196



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO (envase secundario)

SIFEL MET
SITAGLIPTINA/ METFORMINA CLORHIDRATO
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Contenido: 10 comprimidos recubiertos.

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Sitagliptina (como Sitagliptina fosfato monohidrato)	50	mg
Metformina clorhidrato (como metformina clorhidrato de compresión directa 95)	850	mg
Povidona, povidona K30, povidona K90, almidón pregelatinizado, lauril sulfato de sodio, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, crospovidona, estearato de magnesio, dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol y polisorbato 80		c.s.

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente hasta 25°C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS BETA S.A.

Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.

Director Técnico: Daniel H. Ventura - Farmacéutico.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:



VENTURA Daniel Hugo
CUIL 20161452468



RODEIRO Omar Daniel
CUIL 20168944196



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO (envase secundario)

SIFEL MET
SITAGLIPTINA/ METFORMINA CLORHIDRATO
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Contenido: 20 comprimidos recubiertos.

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Sitagliptina (como Sitagliptina fosfato monohidrato)	50	mg
Metformina clorhidrato (como metformina clorhidrato de compresión directa 95)	850	mg
Povidona, povidona K30, povidona K90, almidón pregelatinizado, lauril sulfato de sodio, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, crospovidona, estearato de magnesio, dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol y polisorbato 80		c.s.

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente hasta 25°C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS BETA S.A.

Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.

Director Técnico: Daniel H. Ventura - Farmacéutico.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:



VENTURA Daniel Hugo
CUIL 20161452468



RODEIRO Omar Daniel
CUIL 20168944196



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO (envase secundario)

SIFEL MET SITAGLIPTINA/ METFORMINA CLORHIDRATO Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Contenido: 28 comprimidos recubiertos.

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Sitagliptina (como Sitagliptina fosfato monohidrato)	50	mg
Metformina clorhidrato (como metformina clorhidrato de compresión directa 95)	850	mg
Povidona, povidona K30, povidona K90, almidón pregelatinizado, lauril sulfato de sodio, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, crospovidona, estearato de magnesio, dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol y polisorbato 80		c.s.

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente hasta 25°C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS BETA S.A.

Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.

Director Técnico: Daniel H. Ventura - Farmacéutico.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:



VENTURA Daniel Hugo
CUIL 20161452468



RODEIRO Omar Daniel
CUIL 20168944196



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO (envase secundario)

SIFEL MET
SITAGLIPTINA/ METFORMINA CLORHIDRATO
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Contenido: 30 comprimidos recubiertos.

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Sitagliptina (como Sitagliptina fosfato monohidrato)	50	mg
Metformina clorhidrato (como metformina clorhidrato de compresión directa 95)	850	mg
Povidona, povidona K30, povidona K90, almidón pregelatinizado, lauril sulfato de sodio, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, crospovidona, estearato de magnesio, dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol y polisorbato 80		c.s.

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente hasta 25°C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS BETA S.A.

Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.

Director Técnico: Daniel H. Ventura - Farmacéutico.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:



VENTURA Daniel Hugo
CUIL 20161452468



RODEIRO Omar Daniel
CUIL 20168944196



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO (envase secundario)

SIFEL MET SITAGLIPTINA/ METFORMINA CLORHIDRATO Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Contenido: 56 comprimidos recubiertos.

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Sitagliptina (como Sitagliptina fosfato monohidrato)	50	mg
Metformina clorhidrato (como metformina clorhidrato de compresión directa 95)	850	mg
Povidona, povidona K30, povidona K90, almidón pregelatinizado, lauril sulfato de sodio, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, crospovidona, estearato de magnesio, dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol y polisorbato 80		c.s.

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente hasta 25°C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS BETA S.A.

Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.

Director Técnico: Daniel H. Ventura - Farmacéutico.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:



VENTURA Daniel Hugo
CUIL 20161452468



RODEIRO Omar Daniel
CUIL 20168944196



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO (envase secundario)

SIFEL MET
SITAGLIPTINA/ METFORMINA CLORHIDRATO
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Contenido: 60 comprimidos recubiertos.

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Sitagliptina (como Sitagliptina fosfato monohidrato)	50	mg
Metformina clorhidrato (como metformina clorhidrato de compresión directa 95)	850	mg
Povidona, povidona K30, povidona K90, almidón pregelatinizado, lauril sulfato de sodio, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, crospovidona, estearato de magnesio, dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol y polisorbato 80		c.s.

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente hasta 25°C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS BETA S.A.

Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.

Director Técnico: Daniel H. Ventura - Farmacéutico.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:



VENTURA Daniel Hugo
CUIL 20161452468



RODEIRO Omar Daniel
CUIL 20168944196



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO (envase secundario)

SIFEL MET
SITAGLIPTINA/ METFORMINA CLORHIDRATO
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Contenido: 7 comprimidos recubiertos.

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Sitagliptina (como Sitagliptina fosfato monohidrato)	50 mg
Metformina clorhidrato (como metformina clorhidrato de compresión directa 95)	1000 mg
Povidona, povidona K30, povidona K90, almidón pregelatinizado, lauril sulfato de sodio, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, crospovidona, estearato de magnesio, dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, polisorbato 80 y laca aluminica amarillo quinolina D&C N°: 10 (20 %) (CI: 47005)	c.s.

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente hasta 25°C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS BETA S.A.

Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.

Director Técnico: Daniel H. Ventura - Farmacéutico.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:



RODEIRO Omar Daniel
CUIL 20168944196



VENTURA Daniel Hugo
CUIL 20161452468



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO (envase secundario)

SIFEL MET SITAGLIPTINA/ METFORMINA CLORHIDRATO Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Contenido: 10 comprimidos recubiertos.

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Sitagliptina (como Sitagliptina fosfato monohidrato)	50 mg
Metformina clorhidrato (como metformina clorhidrato de compresión directa 95)	1000 mg
Povidona, povidona K30, povidona K90, almidón pregelatinizado, lauril sulfato de sodio, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, crospovidona, estearato de magnesio, dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, polisorbato 80 y laca aluminica amarillo quinolina D&C N°: 10 (20 %) (CI: 47005)	c.s.

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente hasta 25°C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS BETA S.A.

Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.

Director Técnico: Daniel H. Ventura - Farmacéutico.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:



RODEIRO Omar Daniel
CUIL 20168944196



VENTURA Daniel Hugo
CUIL 20161452468



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO (envase secundario)

SIFEL MET
SITAGLIPTINA/ METFORMINA CLORHIDRATO
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Contenido: 20 comprimidos recubiertos.

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Sitagliptina (como Sitagliptina fosfato monohidrato)	50 mg
Metformina clorhidrato (como metformina clorhidrato de compresión directa 95)	1000 mg
Povidona, povidona K30, povidona K90, almidón pregelatinizado, lauril sulfato de sodio, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, crospovidona, estearato de magnesio, dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, polisorbato 80 y laca aluminica amarillo quinolina D&C N°: 10 (20 %) (CI: 47005)	c.s.

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente hasta 25°C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS BETA S.A.

Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.

Director Técnico: Daniel H. Ventura - Farmacéutico.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:



RODEIRO Omar Daniel
CUIL 20168944196



VENTURA Daniel Hugo
CUIL 20161452468



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO (envase secundario)

SIFEL MET SITAGLIPTINA/ METFORMINA CLORHIDRATO Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Contenido: 28 comprimidos recubiertos.

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Sitagliptina (como Sitagliptina fosfato monohidrato)	50 mg
Metformina clorhidrato (como metformina clorhidrato de compresión directa 95)	1000 mg
Povidona, povidona K30, povidona K90, almidón pregelatinizado, lauril sulfato de sodio, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, crospovidona, estearato de magnesio, dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, polisorbato 80 y laca aluminica amarillo quinolina D&C N°: 10 (20 %) (CI: 47005)	c.s.

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente hasta 25°C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS BETA S.A.

Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.

Director Técnico: Daniel H. Ventura - Farmacéutico.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:



RODEIRO Omar Daniel
CUIL 20168944196



VENTURA Daniel Hugo
CUIL 20161452468



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

13 de diciembre de 2022

DISPOSICIÓN N° 9839**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)****CERTIFICADO N° 59805****TROQUELES****EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000391-21-0**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
SITAGLIPTINA 50 mg COMO SITAGLIPTINA FOSFATO MONOHIDRATO 64,24 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	672455
SITAGLIPTINA 50 mg COMO SITAGLIPTINA FOSFATO MONOHIDRATO 64,24 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	672471
SITAGLIPTINA 50 mg COMO SITAGLIPTINA FOSFATO MONOHIDRATO 64,24 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	672468



SIERRAS Roberto
Daniel
CUIL 20182858685

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1



Buenos Aires, 13 DE DICIEMBRE DE 2022.-

DISPOSICIÓN N° 9839

ANEXO

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 59805

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIOS BETA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 6034

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: SIFEL MET

Nombre Genérico (IFA/s): SITAGLIPTINA - METFORMINA CLORHIDRATO

Concentración: 50 mg - 500 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

SITAGLIPTINA 50 mg COMO SITAGLIPTINA FOSFATO MONOHIDRATO 64,24 mg -
METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg

Excipiente (s)

POVIDONA K 30 6,84 mg NÚCLEO 1
POVIDONA K 90 10,53 mg NÚCLEO 1
ALMIDON PREGELATINIZADO 5,26 mg NÚCLEO 1
CROSPVIDONA 23,56 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 4,88 mg NÚCLEO 1
POVIDONA 15 mg NÚCLEO 1
LAURILSULFATO DE SODIO 3,75 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 15 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 100,94 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE TITANIO 7,03 mg CUBIERTA 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 13,44 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 1,8 mg CUBIERTA 1
POLISORBATO 80 0,23 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR) INACTÍNICO

Contenido por envase primario: 1 BLISTER CON 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

1 BLISTER CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

1 BLISTER CON 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

1 BLISTER CON 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: PRESENTACIÓN POR 7: 1 BLISTER CON 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

PRESENTACIÓN POR 10: 1 BLISTER CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

PRESENTACIÓN POR 20: 2 BLISTERS CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

PRESENTACIÓN POR 28: 4 BLISTERS CON 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

PRESENTACIÓN POR 28: 2 BLISTERS CON 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

PRESENTACIÓN POR 30: 2 BLISTERS CON 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



PRESENTACIÓN POR 30: 3 BLISTERS CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.
 PRESENTACIÓN POR 56: 4 BLISTERS CON 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.
 PRESENTACIÓN POR 60: 4 BLISTERS CON 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS..
 PRESENTACIÓN POR 60: 6 BLISTERS CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS..

Presentaciones: 7, 10, 20, 28, 30, 56, 60

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL, A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 25°C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: A10BD07

Acción terapéutica: Hipoglucemiante.

Combinación de drogas utilizadas en el tratamiento de la diabetes – reductoras del nivel de glucemia.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Para pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2: SIFEL MET está indicado como adyuvante a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con su dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia o aquellos pacientes que ya estén siendo tratados con la combinación de sitagliptina y metformina. SIFEL MET está indicado como adyuvante a la dieta y el ejercicio en combinación con una sulfonilurea (es decir, terapia de combinación triple) en aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por su dosis máxima tolerada de metformina y una sulfonilurea. SIFEL MET está

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

indicado como adyuvante a la dieta y el ejercicio junto con un agonista del receptor gamma activado de proliferador de peroxisoma (PPAR?) (es decir, una tiazolidindiona) como terapia de combinación triple en aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por su dosis máxima tolerada de metformina y un agonista PPAR?. SIFEL MET también está indicado como terapia adicional a insulina (es decir, terapia de combinación triple) como adyuvante a la dieta y el ejercicio, para mejorar el control glucémico en aquellos pacientes en los que una dosis estable de insulina y metformina por sí solos no proporcionen un control glucémico adecuado.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS BETA S.A.	4243/02 2642/05	RUTA 5 N° 3753	LA RIOJA - LA RIOJA	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS BETA S.A.	4243/02 2642/05	RUTA 5 N° 3753	LA RIOJA - LA RIOJA	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS BETA S.A.	4243/02 2642/05	AVENIDA SAN JUAN 2266	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS BETA S.A.	4243/02 2642/05	RUTA 5 N° 3753	LA RIOJA - LA RIOJA	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Nombre comercial: SIFEL MET

Nombre Genérico (IFA/s): SITAGLIPTINA - METFORMINA CLORHIDRATO

Concentración: 50 mg - 1000 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
SITAGLIPTINA 50 mg COMO SITAGLIPTINA FOSFATO MONOHIDRATO 64,24 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg

Excipiente (s)
POVIDONA K 30 13,68 mg NÚCLEO 1
POVIDONA K 90 21,05 mg NÚCLEO 1
ALMIDON PREGELATINIZADO 10,53 mg NÚCLEO 1
CROSPVIDONA 39,61 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 9,01 mg NÚCLEO 1
POVIDONA 25 mg NÚCLEO 1
LAURIL SULFATO DE SODIO 6,25 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 25 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 35,63 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE TITANIO 11,72 mg CUBIERTA 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 22,41 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 3 mg CUBIERTA 1
POLISORBATO 80 0,37 mg CUBIERTA 1
LACA ALUMINICA D&C N°10 AMARILLO QUINOLINA (20%) (CI: 47005) 0,26 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR) INACTÍNICO

Contenido por envase primario: 1 BLISTER CON 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

1 BLISTER CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

1 BLISTER CON 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

1 BLISTER CON 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: PRESENTACIÓN POR 7: 1 BLISTER CON 7

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

PRESENTACIÓN POR 10: 1 BLISTER CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

PRESENTACIÓN POR 20: 2 BLISTERS CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

PRESENTACIÓN POR 28: 4 BLISTERS CON 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

PRESENTACIÓN POR 28: 2 BLISTERS CON 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

PRESENTACIÓN POR 30: 2 BLISTERS CON 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

PRESENTACIÓN POR 30: 3 BLISTERS CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

PRESENTACIÓN POR 56: 4 BLISTERS CON 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

PRESENTACIÓN POR 60: 4 BLISTERS CON 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

PRESENTACIÓN POR 60: 6 BLISTERS CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Presentaciones: 7, 10, 20, 28, 30, 56, 60

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL, A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 25°C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: A10BD07

Acción terapéutica: Hipoglucemiante.

Combinación de drogas utilizadas en el tratamiento de la diabetes – reductoras del nivel de glucemia.

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Para pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2: SIFEL MET está indicado como adyuvante a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con su dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia o aquellos pacientes que ya estén siendo tratados con la combinación de sitagliptina y metformina. SIFEL MET está indicado como adyuvante a la dieta y el ejercicio en combinación con una sulfonilurea (es decir, terapia de combinación triple) en aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por su dosis máxima tolerada de metformina y una sulfonilurea. SIFEL MET está indicado como adyuvante a la dieta y el ejercicio junto con un agonista del receptor gamma activado de proliferador de peroxisoma (PPAR?) (es decir, una tiazolidindiona) como terapia de combinación triple en aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por su dosis máxima tolerada de metformina y un agonista PPAR?. SIFEL MET también está indicado como terapia adicional a insulina (es decir, terapia de combinación triple) como adyuvante a la dieta y el ejercicio, para mejorar el control glucémico en aquellos pacientes en los que una dosis estable de insulina y metformina por sí solos no proporcionen un control glucémico adecuado.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS BETA S.A.	4243/02 2642/05	ruta 5 N° 3753	LA RIOJA - LA RIOJA	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS BETA S.A.	4243/02 2642/05	ruta 5 N° 3753	LA RIOJA - LA RIOJA	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS BETA S.A.	4243/02 2642/05	AVENIDA SAN JUAN 2266	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS BETA S.A.	4243/02 2642/05	ruta 5 N° 3753	LA RIOJA - LA RIOJA	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: SIFEL MET

Nombre Genérico (IFA/s): SITAGLIPTINA - METFORMINA CLORHIDRATO

Concentración: 50 mg - 850 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

SITAGLIPTINA 50 mg COMO SITAGLIPTINA FOSFATO MONOHIDRATO 64,24 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg

Excipiente (s)

POVIDONA K 30 11,63 mg NÚCLEO 1
POVIDONA K 90 17,89 mg NÚCLEO 1
ALMIDON PREGELATINIZADO 8,95 mg NÚCLEO 1
CROSPVIDONA 34,8 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 7,77 mg NÚCLEO 1
POVIDONA 22 mg NÚCLEO 1
LAURIL SULFATO DE SODIO 5,5 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 22 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 55,22 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE TITANIO 10,31 mg CUBIERTA 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 19,72 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 2,64 mg CUBIERTA 1
POLISORBATO 80 0,33 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR) INACTÍNICO

Contenido por envase primario: 1 BLISTER CON 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



1 BLISTER CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

1 BLISTER CON 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

1 BLISTER CON 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: PRESENTACIÓN POR 7: 1 BLISTER CON 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

PRESENTACIÓN POR 10: 1 BLISTER CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

PRESENTACIÓN POR 20: 2 BLISTERS CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

PRESENTACIÓN POR 28: 4 BLISTERS CON 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

PRESENTACIÓN POR 28: 2 BLISTERS CON 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

PRESENTACIÓN POR 30: 2 BLISTERS CON 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

PRESENTACIÓN POR 30: 3 BLISTERS CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

PRESENTACIÓN POR 56: 4 BLISTERS CON 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

PRESENTACIÓN POR 60: 4 BLISTERS CON 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

PRESENTACIÓN POR 60: 6 BLISTERS CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Presentaciones: 7, 10, 20, 28, 30, 56, 60

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL, A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 25°C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: A10BD07

Acción terapéutica: Hipoglucemiante.

Combinación de drogas utilizadas en el tratamiento de la diabetes – reductoras del nivel de glucemia.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Para pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2: SIFEL MET está indicado como adyuvante a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con su dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia o aquellos pacientes que ya estén siendo tratados con la combinación de sitagliptina y metformina. SIFEL MET está indicado como adyuvante a la dieta y el ejercicio en combinación con una sulfonilurea (es decir, terapia de combinación triple) en aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por su dosis máxima tolerada de metformina y una sulfonilurea. SIFEL MET está indicado como adyuvante a la dieta y el ejercicio junto con un agonista del receptor gamma activado de proliferador de peroxisoma (PPAR?) (es decir, una tiazolidindiona) como terapia de combinación triple en aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por su dosis máxima tolerada de metformina y un agonista PPAR?. SIFEL MET también está indicado como terapia adicional a insulina (es decir, terapia de combinación triple) como adyuvante a la dieta y el ejercicio, para mejorar el control glucémico en aquellos pacientes en los que una dosis estable de insulina y metformina por sí solos no proporcionen un control glucémico adecuado.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS BETA S.A.	4243/02 2642/05	RUTA 5 N° 3753	LA RIOJA - LA RIOJA	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS BETA S.A.	4243/02 2642/05	RUTA 5 N° 3753	LA RIOJA - LA RIOJA	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS BETA S.A.	4243/02 2642/05	AVENIDA SAN JUAN 2266	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS BETA S.A.	4243/02 2642/05	RUTA 5 N° 3753	LA RIOJA - LA RIOJA	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2000-000391-21-0



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA