



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número: DI-2022-4457-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Martes 7 de Junio de 2022

Referencia: 1-0047-2000-000085-21-4

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000085-21-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX 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 LABORATORIO ELEA PHOENIX 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 ESLIPEL® MET 50-1000 - ESLIPEL® MET 50-850 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 LABORATORIO ELEA PHOENIX 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_VERSION02.PDF / 0 - 09/05/2022 16:26:37, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 09/05/2022 16:26:37, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 22/02/2021 11:50:35, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 22/02/2021 11:50:35, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 22/02/2021 11:50:35, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF - 22/02/2021 11:50:35.

ARTÍCULO 3º.- 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 4º.- 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 5º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6º.- 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° 1-0047-2000-000085-21-4

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.06.07 16:36:11 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.06.07 16:36:13 -03:00

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO



ESLIPEL® MET SITAGLIPTINA 50 MG – METFORMINA CLORHIDRATO 1000 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto de ESLIPEL® MET 50/1000 mg contiene: Sitagliptina 50 mg (como sitagliptina clorhidrato) y Metformina clorhidrato 1000 mg. Excipientes: celulosa microcristalina, povidona, lauril sulfato de sodio, estearil fumarato de sodio, óxido de hierro rojo, óxido de hierro negro, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco.

Este medicamento contiene lactosa.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN: VER PROSPECTO ADJUNTO

PRESENTACIÓN: Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos ó 60 comprimidos recubiertos.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Directora Técnica: Laura Hernandez – Farmacéutica.

Laboratorio ELEA PHOENIX S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el centro de atención telefónica: 0800-333-3532.

www.elea.com

Lote:

Vencimiento:



MIRANDA Cintia Valeria
CUIL 27322654613



TORRES Verónica Gabriela
CUIL 27255374821



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO



ESLIPEL® MET SITAGLIPTINA 50 MG – METFORMINA CLORHIDRATO 850 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto de ESLIPEL® MET 50/850 mg contiene: Sitagliptina 50 mg (como sitagliptina clorhidrato) y Metformina clorhidrato 850 mg. Excipientes: celulosa microcristalina, povidona, lauril sulfato de sodio, estearil fumarato de sodio, óxido de hierro rojo, lactosa monohidrato, hipromelosa, dióxido de titanio, triacetina. Este medicamento contiene lactosa.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN: VER PROSPECTO ADJUNTO

PRESENTACIÓN: Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Directora Técnica: Laura Hernandez – Farmacéutica.

Laboratorio ELEA PHOENIX S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el centro de atención telefónica: 0800-333-3532.

www.elea.com

Lote:

Vencimiento:



MIRANDA Cintia Valeria
CUIL 27322654613



TORRES Verónica Gabriela
CUIL 27255374821



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO



ESLIPEL® MET
SITAGLIPTINA 50 MG – METFORMINA CLORHIDRATO 1000 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

Lote: Vencimiento:



TORRES Verónica Gabriela
CUIL 27255374821



MIRANDA Cintia Valeria
CUIL 27322654613



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO



ESLIPEL® MET
SITAGLIPTINA 50 MG – METFORMINA CLORHIDRATO 850 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

Lote:

Vencimiento:



TORRES Verónica Gabriela
CUIL 27255374821



MIRANDA Cintia Valeria
CUIL 27322654613



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

ESLIPEL® MET
SITAGLIPTINA / METFORMINA CLORHIDRATO

50/850 mg, 50/1000 mg

Comprimidos recubiertos

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta Bajo Receta

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de ESLIPEL® MET 50/850 mg contiene:

Principios activos: Sitagliptina 50 mg (como Sitagliptina Clorhidrato) y Metformina Clorhidrato 850 mg.

Excipientes: celulosa microcristalina, povidona, lauril sulfato de sodio, estearil fumarato de sodio, óxido de hierro rojo, lactosa monohidrato, hipromelosa, dióxido de titanio, triacetina.

Cada comprimido recubierto de ESLIPEL® MET 50/1000 mg contiene:

Principios activos: Sitagliptina 50 mg (como Sitagliptina Clorhidrato) y Metformina Clorhidrato 1000 mg.

Excipientes: celulosa microcristalina, povidona, lauril sulfato de sodio, estearil fumarato de sodio, óxido de hierro rojo, óxido de hierro negro, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Fármacos utilizados en el tratamiento de la diabetes, combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales.

Código ATC: A10BD07.

INDICACIONES

Eslipel® Met está indicado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en adultos:

- Eslipel® Met está indicado en el tratamiento de pacientes adultos que no pueden conseguir un control adecuado de la glucemia con la dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia por vía oral o que ya están en tratamiento con la combinación de Sitagliptina y metformina en comprimidos individuales.
- Eslipel® Met está indicado en combinación con una sulfonilurea (es decir, terapia de combinación triple) como adyuvante a la dieta y el ejercicio en pacientes adultos controlados inadecuadamente con metformina y una sulfonilurea.
- Eslipel® Met está indicado en combinación con una tiazolidindiona (es decir, terapia de combinación triple) como adyuvante a la dieta y el ejercicio en pacientes adultos controlados inadecuadamente con metformina y una tiazolidindiona.
- Eslipel® Met está indicado en terapia de combinación triple con insulina como adyuvante a la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glucemia en pacientes adultos en los que una dosis estable de insulina y metformina por sí solos no proporcionen un control de la glucemia adecuado.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Eslipel® Met combina dos fármacos antidiabéticos con mecanismos de acción complementarios para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2: Sitagliptina, un miembro del

grupo de los potenciadores de los islotes pancreáticos, y Clorhidrato de Metformina, un miembro del grupo de las biguanidas.

Sitagliptina

Sitagliptina pertenece a una clase de antihiper glucemiantes orales que se denominan inhibidores de la Dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4) altamente selectivo, potente y activo por vía oral. Al inhibir la enzima DPP-4, Sitagliptina incrementa los niveles de dos hormonas incretinas activas conocidas, el péptido análogo al glucagón 1 (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP). Las incretinas son parte de un sistema endógeno que participa en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Cuando las concentraciones de glucosa en sangre son normales o se encuentran elevadas, GLP-1 y GIP incrementan la síntesis y liberación de insulina de las células beta pancreáticas. GLP-1 también reduce la secreción del glucagón proveniente de las células alfa pancreáticas, lo cual conduce a una menor 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. Sitagliptina es un inhibidor potente y altamente selectivo de la enzima DPP-4 que, a concentraciones terapéuticas, no inhibe las enzimas DPP-8 o DPP-9 estrechamente relacionadas. Los efectos de GLP-1 y del GIP son glucosa dependientes de tal manera que cuando la glucemia es baja, no se observa estimulación de la liberación de insulina ni supresión de la secreción de glucagón por el GLP-1. Para ambos, GLP-1 y GIP, la estimulación de liberación de insulina se intensifica con elevaciones de glucosa por encima de lo normal. Además, el GLP-1 no altera la respuesta normal del glucagón a la hipoglucemia.

Se han realizado dos ensayos para evaluar la eficacia y la seguridad de Sitagliptina en monoterapia. El tratamiento con 100 mg de Sitagliptina una vez al día, en monoterapia, logró una mejoría significativa en la HbA1c, en la glucosa plasmática en ayunas (GPA) y en la glucosa postprandial a las 2 horas comparada con placebo, en 2 ensayos, uno de 18 semanas de duración y otro de 24 semanas. Se observó mejoría de los marcadores indirectos (subrogados) de la función de las células β , tales como HOMA- β (Homeostasis Model Assessment- β), relación entre proinsulina e insulina, y medidas del grado de respuesta de las células β en la prueba de tolerancia a la comida con muestras frecuentes. La incidencia de hipoglucemia observada en pacientes tratados con Sitagliptina fue similar a la del placebo. El peso corporal no aumentó respecto al basal tras el tratamiento con Sitagliptina en ningún ensayo, comparado con una pequeña reducción del peso en los pacientes tratados con placebo.

Metformina

Metformina es una biguanida con efectos antihiper glucemiantes que disminuye la glucosa plasmática basal y post-prandial. No estimula la producción de insulina y por lo tanto no produce hipoglucemia ni un aumento del peso corporal.

Metformina puede disminuir la glucemia mediante tres mecanismos:

- Reducción de la producción hepática de glucosa por la inhibición de la gluconeogénesis y glucogenolisis;
- En músculo, incrementando moderadamente la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación y utilización de la glucosa periféricas;
- Retrasando la absorción de glucosa intestinal.

Metformina estimula la síntesis de glucógeno intracelular al actuar sobre la glucógeno sintasa y aumenta la capacidad de transporte de tipos específicos de transportadores de membrana de la glucosa (GLUT-1 y GLUT-4).

En humanos, independientemente de su acción sobre la glucemia, metformina tiene efectos favorables sobre el metabolismo lipídico. Esto se ha demostrado a dosis terapéuticas en ensayos clínicos controlados a medio o largo plazo: metformina reduce los niveles séricos de colesterol total, LDL colesterol y triglicéridos.

El ensayo clínico aleatorizado prospectivo UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*) ha establecido el beneficio a largo plazo del control intensivo de la glucosa en sangre en la diabetes tipo 2. El análisis de los resultados de pacientes con sobrepeso tratados con metformina tras el fracaso de la dieta como tratamiento único mostró:

- una reducción significativa del riesgo absoluto de cualquier complicación relacionada con la diabetes en el grupo con metformina (29,8 acontecimientos/1.000 pacientes-año) en comparación a la dieta como único tratamiento (43,3 acontecimientos/1.000 pacientes-año), $p=0,0023$ y en comparación a los grupos combinados de insulina y sulfonilurea, ambas en monoterapia (40,1 acontecimientos/1.000 pacientes-año), $p=0,0034$;
- una reducción significativa del riesgo absoluto de la mortalidad relacionada con diabetes: metformina 7,5 acontecimientos/1.000 pacientes-año, dieta como único tratamiento 12,7 acontecimientos/1.000 pacientes-año, $p=0,017$;
- una reducción significativa del riesgo absoluto de la mortalidad global: metformina 13,5 acontecimientos/1.000 pacientes-año en comparación a la dieta como único tratamiento 20,6 acontecimientos/1.000 pacientes-año ($p=0,011$), y en comparación a los grupos combinados de insulina y sulfonilurea, ambas en monoterapia 18,9 acontecimientos/1.000 pacientes-año ($p=0,021$);
- una reducción significativa del riesgo absoluto de infarto de miocardio: metformina 11 acontecimientos/1.000 pacientes-año, dieta como único tratamiento 18 acontecimientos/1.000 pacientes-año ($p=0,01$).

Farmacocinética

Sitagliptina

Absorción

Tras la administración oral de una dosis de 100 mg a sujetos sanos, Sitagliptina se absorbió rápidamente, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas (mediana de T_{max}) 1 a 4 horas después de la dosis, el ABC plasmático medio de Sitagliptina fue de 8,52 $\mu M \cdot hr$, la C_{max} fue de 950 nM. La biodisponibilidad absoluta de Sitagliptina es de aproximadamente el 87%. Puesto que la coadministración de Sitagliptina con una comida rica en grasa no tuvo efectos sobre la farmacocinética, Eslipel® puede administrarse con o sin alimentos.

El ABC plasmático de Sitagliptina aumentó de manera proporcional a la dosis. No se ha establecido la proporcionalidad de la C_{max} y la C_{24h} con la dosis (la C_{max} tuvo un incremento superior que la proporcionalidad con la dosis y la C_{24h} tuvo un incremento menor que la proporcionalidad con la dosis).

Distribución

El volumen medio de distribución en estado estacionario después de la administración de una dosis única intravenosa de 100 mg de Sitagliptina en sujetos sanos es de aproximadamente 198 litros. La fracción de Sitagliptina unida reversiblemente a las proteínas plasmáticas es baja (38%).

Biotransformación

Sitagliptina se elimina fundamentalmente sin modificar en la orina, siendo su metabolismo una vía menor. Aproximadamente el 79% de Sitagliptina se excreta sin modificar en la orina.

Tras una dosis oral de [C^{14}] Sitagliptina, aproximadamente el 16% de la radiactividad se excretó en forma de metabolitos de Sitagliptina. Se detectaron seis metabolitos en niveles traza y no se espera que contribuyan a la actividad inhibitoria de la DPP-4 en plasma que ejerce Sitagliptina. Los ensayos *in vitro* indicaron que la principal enzima responsable del limitado metabolismo de Sitagliptina fue la CYP3A4, con participación de la CYP2C8.

Los datos *in vitro* muestran que Sitagliptina no es un inhibidor de las isoenzimas CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 o 2B6 y no es un inductor de CYP3A4 y CYP1A2.

Eliminación

Tras la administración de una dosis oral de [C^{14}] Sitagliptina a voluntarios sanos, aproximadamente el 100% de la radiactividad administrada se eliminó en las heces (13%) o en la orina (87%) durante la semana siguiente a la administración. La $t_{1/2}$ terminal aparente tras una dosis oral de 100 mg de Sitagliptina fue de aproximadamente 12,4 horas. Sitagliptina sólo se acumula de forma mínima tras dosis repetidas. El clearance renal fue de aproximadamente 350 ml/min.

La eliminación de Sitagliptina se produce principalmente por excreción renal y comporta secreción tubular activa. Sitagliptina es un sustrato del transportador de aniones orgánicos 3 humano (hOAT-3), que puede participar en la eliminación renal de Sitagliptina. No se ha establecido la relevancia clínica del hOAT-3 en el transporte de Sitagliptina. Sitagliptina también es sustrato de la glucoproteína p, que también podría intervenir mediando la eliminación renal de Sitagliptina. Sin embargo, la ciclosporina, un inhibidor de la glucoproteína p, no redujo el clearance renal de Sitagliptina. Sitagliptina no es un sustrato de OCT2, OAT1 ni de los transportadores PEPT1/2. *In vitro*, Sitagliptina no inhibió OAT3 (CI₅₀=160 μ M), ni el transporte mediado por la glucoproteína p (hasta 250 μ M) a concentraciones plasmáticas terapéuticamente relevantes. En un ensayo clínico, Sitagliptina tuvo poco efecto sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina, lo que indica que Sitagliptina puede ser un ligero inhibidor de la glucoproteína p.

Metformina

Absorción

Tras la administración oral de una dosis de metformina, la concentración plasmática máxima (C_{max}) se alcanza después de unas 2,5 h (t_{max}). La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 mg de metformina es aproximadamente del 50-60% en sujetos sanos. Tras la administración oral de una dosis, la fracción no absorbida recuperada en heces fue del 20-30%.

Tras la administración oral, la absorción de metformina es saturable e incompleta. Se asume que la farmacocinética de la absorción de metformina es no lineal. Con las dosis y pautas posológicas habituales de metformina, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan entre las 24-48 h y generalmente son inferiores a 1 μ g/ml. En ensayos clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos de metformina (C_{max}) no excedieron de 4 μ g/ml, incluso a las dosis máximas.

La ingesta de alimentos retrasa ligeramente y disminuye la magnitud de la absorción de metformina. Tras la administración de una dosis de 850 mg, la concentración plasmática máxima fue un 40% menor, el AUC disminuyó un 25% y el tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima se prolongó en 35 minutos. Se desconoce la relevancia clínica de esta disminución.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es insignificante. Metformina se distribuye en los eritrocitos. El volumen de distribución medio (Vd) oscila entre 63-276 litros.

Metabolismo

Metformina se excreta inalterada en la orina. No se han identificado metabolitos en humanos.

Eliminación

Metformina se elimina por excreción renal. El clearance renal de metformina es > 400 ml/min, lo que indica que metformina se elimina por filtración glomerular y secreción tubular. Tras la administración de una dosis oral, la vida media de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 6,5 h. En caso de insuficiencia renal, el clearance renal disminuye proporcionalmente al clearance de creatinina y, por lo tanto, se prolonga la vida media de eliminación, dando lugar a un aumento de los niveles plasmáticos de metformina.

Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios en animales con Eslipel® Met.

En un estudio de 16 semanas en el que perros fueron tratados con Metformina en monoterapia o con una combinación de Metformina y Sitagliptina, no se observó una toxicidad adicional en los animales tratados con la combinación. El NOEL en estos estudios fue determinado a una exposición a Sitagliptina de aproximadamente 6 veces la exposición en humanos y una exposición a Metformina de 2,5 veces la exposición en humanos.

Los datos siguientes son hallazgos en estudios realizados con Sitagliptina o Metformina individualmente.

Sitagliptina

Se observó toxicidad renal y hepática en roedores con valores de exposición sistémica de 58 veces superiores al nivel de exposición en humanos, mientras que el nivel sin efecto se encontró a 19 veces el nivel de exposición en humanos. Se observaron anomalías en los dientes incisivos en ratas a niveles de exposición 67 veces superiores al nivel de exposición clínica; el nivel sin efecto de este hallazgo fue de 58 veces, de acuerdo con el estudio de 14 semanas en ratas. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los seres humanos. Se observaron signos físicos transitorios relacionados con el tratamiento, algunos de los cuales sugieren toxicidad neural, como respiración con la boca abierta, salivación, vómitos blancos espumosos, ataxia, temblor, reducción de la actividad y/o postura encorvada en perros a niveles de exposición aproximadamente 23 veces superiores al nivel de exposición clínico. Además, se observó degeneración del músculo esquelético de muy leve a leve histológicamente con dosis que produjeron niveles de exposición sistémica de aproximadamente 23 veces superior al nivel de exposición en humanos. Se encontró un nivel sin efecto de estos hallazgos con una exposición de 6 veces el nivel de exposición clínico.

No se ha demostrado que Sitagliptina sea genotóxica en estudios preclínicos. La Sitagliptina no resultó carcinógena en ratones. En ratas, hubo un aumento de la incidencia de adenomas hepáticos y carcinoma con niveles de exposición sistémicos 58 veces superiores al nivel de exposición en humanos. Como se ha demostrado que la hepatotoxicidad se correlaciona con la inducción de neoplasias hepáticas en ratas, este aumento de la incidencia de tumores hepáticos en ratas probablemente fue secundario a toxicidad hepática crónica producida por la administración de esta dosis alta. Debido al elevado margen de seguridad (19 veces a este nivel

sin efecto), estos cambios neoplásicos no se consideran relevantes para la situación en humanos.

No se observaron efectos sobre la fertilidad relacionados con el tratamiento en ratas macho ni en hembras que recibieron Sitagliptina antes de los apareamientos y durante los mismos.

En un estudio de desarrollo pre/posnatal realizado en ratas, la Sitagliptina no mostró efectos adversos.

Los estudios de toxicidad reproductiva mostraron una incidencia ligeramente aumentada relacionada con el tratamiento de malformaciones de las costillas fetales (costillas ausentes, hipoplásicas y onduladas) en la progenie de ratas expuestas a niveles de exposición sistémica más de 29 veces los niveles de exposición en humanos. Se observó toxicidad materna en conejos a más de 29 veces los niveles de exposición en humanos. Debido a los altos márgenes de seguridad, estos hallazgos no sugieren un riesgo relevante para la reproducción humana. La Sitagliptina se secreta en cantidades considerables en la leche de las ratas lactantes (cociente leche/plasma: 4:1).

Metformina

Los datos preclínicos sobre metformina no revelan riesgo especial para los seres humanos de acuerdo con los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinógeno, toxicidad para la reproducción.

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Eslipel® Met debe ser administrado por vía oral, dos veces por día con las comidas.

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, Eslipel® Met debe iniciarse 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 de Eslipel® Met 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 estaba tomando el paciente. Cuando Eslipel® 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 una tiazolidindiona

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 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 estaba tomando el paciente. Cuando Eslipel® Met se usa en combinación con insulina, puede ser necesaria una dosis menor de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

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 (clearance de creatinina [CrCl] \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. La dosis máxima diaria de Metformina se debe dividir preferentemente 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 Janumet, se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija.

TFG ml/min	Metformina	Sitagliptina
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 debe usarse Eslipel® Met en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada

Como Metformina y Sitagliptina se excretan por el riñón, Eslipel® Met debe usarse 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 (Ver Contraindicaciones; Advertencias y precauciones).

Población pediátrica

Eslipel® Met no está recomendado para uso en niños y adolescentes (< 18 años). No se ha establecido la seguridad y eficacia de Eslipel® Met en niños y adolescentes de edad comprendida desde su nacimiento hasta los 18 años. No se dispone de datos.

Dosis olvidada

Si se omite una dosis de Eslipel® Met, la misma debe ser administrada tan pronto como el paciente lo recuerde. Si no lo recuerda hasta la hora de la siguiente dosis, debe saltar la dosis olvidada y seguir con el tratamiento habitual. No se debe administrar una dosis doble de este medicamento.

CONTRAINDICACIONES

Eslipel® Met está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes;
- 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.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

Insuficiencia renal

Sitagliptina y Metformina se excretan fundamentalmente por vía renal. La acidosis láctica relacionada con la Metformina aumenta con el grado de deterioro de la función renal y, por tanto, deben determinarse periódicamente las concentraciones de creatinina sérica:

- Al menos una vez al año en pacientes con función renal normal.
- Al menos dos a cuatro veces al año en pacientes con niveles de creatinina sérica en el límite superior de la normalidad o por encima de él y en pacientes ancianos.

La disminución de la función renal en pacientes ancianos es frecuente y asintomática. Debe tenerse precaución especial en situaciones en las que la función renal podría deteriorarse, por ejemplo, al iniciar el tratamiento antihipertensivo o diurético o cuando se comienza tratamiento con un antiinflamatorio no esteroideo (AINE).

Pancreatitis aguda

El uso de inhibidores de la DPP-4 se ha asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Los pacientes deberán ser informados acerca del síntoma característico de la pancreatitis aguda: dolor abdominal grave y persistente. Si se sospecha un caso de pancreatitis, se deberá interrumpir el tratamiento con Sitagliptina. Si se confirma pancreatitis aguda, el tratamiento con Sitagliptina no debe reiniciarse. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis aguda.

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), 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 por 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.

Hipoglucemia

Los pacientes que reciben Eslipel® Met en combinación con insulina o una sulfonilurea pueden tener riesgo de padecer hipoglucemia. Por tanto, puede considerarse reducir la dosis de sulfonilurea o insulina.

Reacciones de hipersensibilidad

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

Penfigoide buloso

Ha habido reportes post-comercialización de penfigoide buloso en pacientes que toman inhibidores de la DPP-4 incluyendo Sitagliptina. En caso de sospecha de penfigoide buloso, el tratamiento con Eslipel® Met se debe interrumpir.

Cirugía

Como Eslipel® Met contiene Metformina, el tratamiento debe suspenderse 48 horas antes de una cirugía electiva 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 Metformina se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

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

Todo paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada bajo tratamiento con EslipeL® Met que desarrolle anomalías de laboratorio o enfermedades clínicas (especialmente enfermedades difusas y definidas deficientemente) debe ser evaluado de inmediato en busca de evidencias de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos en suero y cetonas, glucosa en sangre y, si estuviera indicado, niveles de pH sanguíneo, lactato, piruvato y Metformina. Si se produjera acidosis de cualquiera de las dos formas, el tratamiento debe ser suspendido de inmediato y se deben iniciar otras medidas correctivas apropiadas.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de EslipeL® Met sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, al conducir o utilizar máquinas, debe tenerse en cuenta que se han notificado mareos y somnolencia con la utilización de Sitagliptina.

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La coadministración de dosis múltiples de Sitagliptina (50 mg dos veces por día) y Metformina (1.000 mg dos veces por día) no alteró en forma significativa la farmacocinética ni de Sitagliptina ni de Metformina en pacientes con diabetes tipo 2.

Hay aumento del riesgo de acidosis láctica en la intoxicación alcohólica aguda (especialmente en el caso de ayuno, malnutrición o insuficiencia hepática) debido al principio activo Metformina de EslipeL® Met. Debe evitarse el consumo de alcohol y medicamentos que contengan alcohol.

Los medicamentos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal (p. ej., cimetidina) pueden interaccionar con Metformina compitiendo por sistemas comunes de transporte tubular renal. Un estudio realizado en siete voluntarios sanos normales demostró que la cimetidina, administrada a dosis de 400 mg dos veces al día, aumentó la exposición sistémica a Metformina (ABC) en un 50% y la C_{máx} en un 81%. Por tanto, cuando se administren conjuntamente medicamentos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal deben considerarse la realización de una monitorización estrecha del control glucémico, un ajuste de dosis dentro de la posología recomendada y cambios en el tratamiento diabético.

La administración intravascular de agentes de contraste yodados en estudios radiológicos puede producir insuficiencia renal, con la consecuente acumulación de Metformina y riesgo de padecer acidosis láctica. Por tanto, el tratamiento se debe suspender antes de la prueba o en el momento de realizar la prueba y no debe reanudarse hasta 48 horas después de la misma y sólo después de reevaluar la función renal y comprobar que es normal.

Combinaciones que requieren precauciones de uso

Los glucocorticoides (administrados tanto por vía sistémica como local), los agonistas beta-2 y los diuréticos tienen actividad hiperglucémica intrínseca. Debe informarse al paciente y debe realizarse 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 antihiper glucémico 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 antihiper glucémico durante el tiempo que dure la administración conjunta con el IECA y al suspenderlo.

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

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

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

Efectos de Sitagliptina sobre otros fármacos

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

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

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

No hay datos suficientes sobre el uso de Sitagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción a dosis altas.

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 muestran efectos dañinos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal.

Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Debido a la ausencia de datos en humanos, Eslipel® Met no debe utilizarse durante el embarazo. Si la paciente desea quedar 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 llevado a cabo estudios en animales en período de lactancia con los componentes combinados de este medicamento. En estudios llevados a cabo con los componentes individuales, tanto Sitagliptina como Metformina fueron segregados en la leche de ratas en período de lactancia. Metformina se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Se desconoce si Sitagliptina es segregada en la leche materna humana. Por lo tanto, Eslipel® Met no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Se han notificado reacciones adversas graves, incluyendo pancreatitis y reacciones de hipersensibilidad. Se ha notificado hipoglucemia en combinación con sulfonilurea (13,8 %) e insulina (10,9 %).

Tabla de reacciones adversas

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

Reacciones adversas identificadas en estudios clínicos controlados con placebo de Sitagliptina y Metformina en monoterapia y en la experiencia post-comercialización.

Reacción adversa	Frecuencia de la reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Trombocitopenia	Rara
Trastornos del sistema inmunológico	

Reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas*, †	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Hipoglucemia†	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	
Somnolencia	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Enfermedad pulmonar intersticial*	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	
Diarrea	Poco frecuente
Náuseas	Frecuente
Flatulencia	Frecuente
Constipación	Poco frecuente
Dolor abdominal superior	Poco frecuente
Vómitos	Frecuente
Pancreatitis aguda*, †, ‡	Frecuencia no conocida
Pancreatitis hemorrágica mortal y no mortal y pancreatitis necrosante*, †	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Prurito*	Poco frecuente
Angioedema*, †	Frecuencia no conocida
Erupción cutánea*, †	Frecuencia no conocida
Urticaria*, †	Frecuencia no conocida
Vasculitis cutánea*, †	Frecuencia no conocida
Enfermedades exfoliativas de la piel incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson*, †	Frecuencia no conocida
Penfigoide buloso*	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Artralgia*	Frecuencia no conocida
Mialgia*	Frecuencia no conocida
Dolor en las extremidades*	Frecuencia no conocida
Dolor de espalda*	Frecuencia no conocida
Artropatía*	Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios	
Función renal alterada*	Frecuencia no conocida
Insuficiencia renal aguda*	Frecuencia no conocida

* Las reacciones adversas fueron identificadas a través de la vigilancia post-comercialización.

† Ver sección Advertencias y Precauciones

‡ Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Algunas reacciones adversas se observaron con mayor frecuencia en los estudios de uso combinado de Sitagliptina y Metformina con otros medicamentos antidiabéticos que en los estudios de Sitagliptina y Metformina en monoterapia. Reacciones adversas como hipoglucemia

(muy frecuentes con sulfonilurea o insulina), constipación (frecuentes con sulfonilurea), edema periférico (frecuentes con pioglitazona) y cefalea y sequedad de boca (poco frecuentes con insulina).

Sitagliptina

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

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

Metformina

Los síntomas gastrointestinales fueron notificados como muy frecuentes en los estudios clínicos y en el uso post-comercialización de Metformina. Síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida de apetito se producen con más frecuencia durante el inicio del tratamiento y desaparecen espontáneamente en la mayoría de los casos. Otras reacciones adversas asociadas con Metformina incluyen sabor metálico (frecuente); acidosis láctica, trastornos de la función hepática, hepatitis, urticaria, eritema y prurito (muy raras). El tratamiento a largo plazo con Metformina se ha asociado con una disminución en la absorción de la vitamina B12 que muy raramente puede producir déficit de vitamina B12 clínicamente significativo (p. ej., anemia megaloblástica).

Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS

El Estudio de Evaluación de los Resultados Cardiovasculares con Sitagliptina (TECOS) incluyó 7332 pacientes tratados con Sitagliptina, 100 mg al día (o 50 mg al día si la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) basal era ≥ 30 y < 50 ml/min/1,73 m²) y 7339 pacientes tratados con placebo en la población por intención de tratar. Ambos tratamientos se añadieron al tratamiento habitual con el fin de conseguir los objetivos regionales estándares de HbA1c y factores de riesgo cardiovascular. La incidencia global de acontecimientos adversos graves en los pacientes que estaban recibiendo Sitagliptina fue similar a la de los pacientes que recibieron placebo.

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

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas al Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio ELEA, enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@elea.com o telefónicamente al 0800-333-3532.

SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

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

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Tel. (011) 4962-6666/2247
- Hospital Alejandro Posadas: Tel. (011) 4654-6648 / 4658-7777
- Centro Nacional de Intoxicaciones: Tel. 0800-333-0160

Para otras consultas:

Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea: 0800-333-3532.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 25°C.

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Eslipel® contiene lactosa

Los comprimidos contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

PRESENTACIONES:

ESLIPEL® MET 50/850 mg: Envase conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

ESLIPEL® MET 50/1000 mg: Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Laboratorio Elea Phoenix S.A.
ESLIPEL® MET, SITAGLIPTINA / METFORMINA CLORHIDRATO
50/850 mg / 50/1000 mg, Comprimidos recubiertos
PROYECTO DE PROSPECTO



**MANTENGASE ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL
ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

MANTENER EN EL ENVASE ORIGINAL

**“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> ó llamar a ANMAT Responde
0800-333-1234”.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N°:

Directora Técnica: Laura Hernandez – Farmacéutica.

Laboratorio ELEA PHOENIX S.A., Avda. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Provincia de Buenos Aires, Argentina. Para más información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532.elea.com

Fecha de última revisión:



HERNANDEZ Laura Andrea Berenice
CUIL 27241292881



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ESLIPEL® MET

SITAGLIPTINA / METFORMINA CLORHIDRATO

50/850 mg, 50/1000 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

Lea atentamente esta información antes de comenzar a utilizar este medicamento. Conservar este prospecto. Puede necesitar leerlo nuevamente.

Si tiene preguntas adicionales, consulte con su médico de cabecera.

Este medicamento ha sido prescrito para Ud., no lo comparta con otros. Podría perjudicarlos, aún cuando los síntomas sean los mismos que los suyos.

Si alguno de los efectos adversos se hace importante o si Ud. nota cualquier efecto adverso que no esté documentado en este prospecto, por favor hacerlo saber a su médico.

Contenido del prospecto

1. ¿Qué es Eslipel® Met y para qué se utiliza?
2. Antes de utilizar Eslipel® Met.
3. ¿Cómo utilizar Eslipel® Met?
4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Eslipel® Met?
5. Conservación de Eslipel® Met.
6. Contenido del envase e información adicional.

1. ¿Qué es Eslipel® Met y para qué se utiliza?

Los principios activos de Eslipel® Met, Sitagliptina y Metformina, pertenecen a un grupo de medicamentos llamados "antidiabéticos orales".

Eslipel® Met se utiliza para tratar pacientes adultos con diabetes tipo 2, también conocida como diabetes mellitus no dependiente de insulina.

La diabetes tipo 2 es una enfermedad que consiste en que su organismo no produce suficiente insulina, y la insulina producida no funciona adecuadamente. También puede aparecer si el organismo produce demasiado glucagón. Cuando esto sucede, el azúcar (glucosa) se acumula en la sangre. Esto puede producir problemas médicos graves, tales como enfermedad del corazón, enfermedad del riñón, ceguera y amputación.

La insulina es una sustancia que ayuda a reducir los niveles de azúcar en sangre, especialmente después de las comidas. El glucagón es una sustancia que promueve la producción de azúcar por el hígado y hace que aumenten los niveles de azúcar en sangre. Ambas sustancias se producen en el páncreas.

Cómo actúa Eslipel® Met

Ambos principios activos de Eslipel® Met ayudan a controlar los niveles de azúcar en sangre. El principio activo Sitagliptina estimula el páncreas para que produzca más insulina y menos glucagón. El principio activo Metformina ayuda al organismo a utilizar mejor la insulina. Este

medicamento ha demostrado reducir el azúcar en sangre, hecho que ayudará a prevenir complicaciones de su diabetes. Aunque empiece a tomar este medicamento para su diabetes, es importante que continúe con la dieta y/o ejercicio que le hayan recomendado.

2. Antes de utilizar Eslipe® Met

No debe utilizar Eslipe® Met:

- Si es alérgico a Sitagliptina, Metformina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Si tiene diabetes no controlada con, por ejemplo, hiperglucemia grave (glucosa alta en sangre), náuseas, vómitos, diarrea, pérdida rápida de peso, acidosis láctica o cetoacidosis. La cetoacidosis es un trastorno en el que las sustancias llamadas “cuerpos cetónicos” se acumulan en la sangre, lo que puede conducir a un pre-coma diabético. Los síntomas incluyen dolor de estómago, respiración rápida y profunda, somnolencia o que su aliento desarrolle un aroma afrutado poco habitual.
- Si ha tenido recientemente un ataque al corazón o si tiene una insuficiencia cardíaca o problemas circulatorios graves o dificultades respiratorias que pueden ser un signo de problemas de corazón.
- Si tiene una reducción grave de la función renal.
- Si tiene una infección o una deshidratación graves (pérdida de agua masiva del organismo).
- Si le van a realizar una radiología de contraste (tipo específico de prueba diagnóstica con rayos X y un medio de contraste inyectable).
- Si tiene problemas de hígado.
- Si bebe alcohol en exceso (a diario o sólo ocasionalmente).
- Si se encuentra en periodo de lactancia.

Ante las situaciones anteriores, consulte con su médico antes de tomar Eslipe® Met.

Tenga cuidado especial con Eslipe® Met:

Han sido comunicados casos de inflamación del páncreas (pancreatitis) en pacientes tratados con la combinación de Sitagliptina y Metiformina.

Si usted observa ampollas en la piel, puede ser un signo de una enfermedad llamada penfigoide bulloso. Es posible que su médico le pida que deje de tomar Eslipe® Met.

Riesgo de acidosis láctica

Eslipe® Met puede ocasionar un efecto adverso muy raro, pero muy grave, llamado acidosis láctica, en especial si sus riñones no funcionan de forma adecuada. El riesgo de desarrollar acidosis láctica también se ve aumentado con la diabetes descontrolada, infecciones graves, el ayuno prolongado o la ingesta de alcohol, la deshidratación, problemas en el hígado y cualquier trastorno médico en el que una parte del cuerpo tenga un suministro reducido de oxígeno (como enfermedades agudas y graves del corazón).

Si cualquiera de lo anterior es aplicable a usted, consulte a su médico para obtener más instrucciones.

Deje de tomar Eslipe® Met durante un corto periodo de tiempo si tiene un trastorno que pueda estar asociado con la deshidratación (pérdida significativa de líquidos corporales), como vómitos intensos, diarrea, fiebre, exposición al calor o si bebe menos líquido de lo normal. Consulte con su médico para obtener más instrucciones.

Deje de tomar Eslipe® Met y póngase en contacto con un médico o con el hospital más cercano inmediatamente si experimenta cualquiera de los síntomas que produce la acidosis láctica, ya que este trastorno puede dar lugar a coma.

Los síntomas de la acidosis láctica incluyen:

- vómitos
- dolor de estómago (dolor abdominal)
- calambres musculares
- sensación general de malestar, con un cansancio intenso
- dificultad para respirar
- reducción de la temperatura corporal y de la frecuencia de los latidos del corazón

La acidosis láctica es una urgencia médica y se debe tratar en un hospital.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Eslipel® Met si padece o ha padecido:

- una enfermedad del páncreas (como pancreatitis).
- cálculos biliares, adicción al alcohol o los niveles muy altos en sangre de triglicéridos. Estas condiciones médicas pueden incrementar su probabilidad de desarrollar pancreatitis.
- diabetes tipo 1 (es decir, su organismo no produce insulina).
- una reacción alérgica a Sitagliptina o Metformina.

Si junto con Eslipel® Met está tomando una sulfonilurea o insulina, otros medicamentos para la diabetes, porque puede sufrir bajadas de los niveles de azúcar en la sangre (hipoglucemia). Puede que su médico considere necesario reducir la dosis de la sulfonilurea o insulina que está tomando.

Si necesita someterse a una cirugía mayor debe dejar de tomar Eslipel® Met mientras se le realice el procedimiento y durante un tiempo después del mismo. Su médico decidirá cuándo debe interrumpir el tratamiento con Eslipel® Met y cuándo reiniciarlo.

Si no está seguro de si le afecta alguna de las circunstancias anteriores, consulte a su médico antes de empezar a tomar Eslipel® Met.

Uso de Eslipel® Met con otros medicamentos

Consulte con su médico o con un farmacéutico si está tomando o deberá tomar otro medicamento simultáneamente con Eslipel® Met. Es especialmente importante mencionar lo siguiente:

- medicamentos (tomados por vía oral, inhalación o inyección) utilizados para tratar enfermedades que producen inflamación, como el asma y la artritis (corticosteroides)
- medicamentos que incrementan la producción de orina (diuréticos)
- medicamentos utilizados para tratar el dolor y la inflamación (AINEs e inhibidores de la COX-2, como ibuprofeno y celecoxib)
- ciertos medicamentos para tratar la hipertensión (inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina II)
- 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
- ranolazina, un medicamento utilizado para tratar la angina de pecho
- dolutegravir, un medicamento utilizado para tratar la infección por VIH
- vandetanib, un medicamento utilizado para tratar un tipo específico de cáncer de tiroides (cáncer medular de tiroides)
- 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 Eslipel® Met.

Si necesita que se le administre en su torrente sanguíneo una inyección de un medio de contraste que contiene yodo, por ejemplo, en el contexto de una radiografía o de una exploración, debe dejar de tomar Eslipel® Met antes de la inyección o en el momento de esta. Su médico decidirá cuándo debe interrumpir el tratamiento con Eslipel® Met y cuándo reiniciarlo.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Puede que necesite análisis más frecuentes de la glucosa en sangre y de la función renal, o puede que su médico tenga que ajustar la dosis de Eslipel® Met.

Niños y adolescentes

La administración de Eslipel® Met no está recomendada en niños y adolescentes menores de 18 años.

Embarazo y lactancia

Consulte con su médico y/o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Si está embarazada o en periodo 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 debe utilizar Eslipel® Met durante el embarazo.

No debe tomar Eslipel® Met si está en periodo de lactancia.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se han comunicado mareos y somnolencia, 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 usar máquinas o trabajar sin un punto de apoyo seguro.

Si se siente mareado mientras toma Eslipel® Met, no conduzca o maneje herramientas o máquinas.

3. ¿Cómo utilizar Eslipel® Met?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Tome un comprimido:

- dos veces al día.
- por vía oral.
- con alimentos para reducir la probabilidad de que sienta molestias en el estómago.

Si usted tiene problemas de riñón, su médico puede recetarle una dosis menor.

Su médico puede recetarle este medicamento solo o con otros medicamentos que también reducen el azúcar en sangre.

La dieta y el ejercicio pueden ayudar al organismo a utilizar mejor el azúcar. Es importante que siga la dieta y el ejercicio recomendado por su médico mientras toma Eslipel® Met.

Es poco probable que el tratamiento solo con este medicamento le produzca una bajada anormal del azúcar en sangre (hipoglucemia). 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.

Si olvidó tomar Eslipel® Met

Si se olvida de tomar una dosis de este medicamento, tómela en cuanto se acuerde. Luego tome la siguiente dosis a su hora habitual. Si no se acuerda hasta la hora de su siguiente dosis, sáltese la dosis olvidada. No tome una dosis doble (dos comprimidos a la vez) para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Eslipel® Met

No deje de tomar Eslipel® Met a no ser que su médico se lo indique. Si tiene dudas acerca de la duración del tratamiento con Eslipel® Met, consulte a su médico.

Si toma más Eslipel® Met del que debe (sobredosis)

Si ha tomado más cantidad de Eslipel® Met, o si otra persona ha tomado su medicamento, **consulte a su médico inmediatamente**. Puede necesitar atención médica. Si ha de visitar a un médico o ir al hospital más próximo, lleve consigo el envase.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología.

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Tel. (011) 4962-6666/2247
- Hospital Alejandro Posadas: Tel. (011) 4654-6648 / 4658-7777
- Centro Nacional de Intoxicaciones: Tel. 0800-333-0160

Para otras consultas: Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea: 0800-333-3532

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Eslipel® Met?

Al igual que todos los medicamentos, Eslipel® Met puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos síntomas exigen atención médica inmediata

Debe dejar de tomar Eslipel® Met y acudir a su médico inmediatamente si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos:

- dolor intenso y persistente (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).
- **acidosis láctica** (muy raro: puede afectar hasta 1 usuario de cada 10.000): Eslipel® Met puede causar un efecto adverso muy raro, pero muy grave, llamado acidosis láctica. Si esto le ocurre, debe dejar de tomar Eslipel® Met y ponerse en contacto con un médico o el hospital más cercano inmediatamente, ya que la acidosis láctica puede conducir al coma.
- 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 y 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.

Otros efectos adversos

Algunos pacientes han experimentado los siguientes efectos adversos mientras tomaban Sitagliptina y Metformina:

- Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas): niveles bajos de azúcar en sangre (hipoglucemia), náuseas, flatulencia, vómitos.

- Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): dolor de estómago, diarrea, constipación, 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 mientras tomaban este medicamento en combinación con una sulfonilurea:

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

Algunos pacientes han experimentado los siguientes efectos adversos mientras tomaban este medicamento en combinación con pioglitazona:

- Frecuentes: hinchazón de manos o piernas.

Algunos pacientes han experimentado los siguientes efectos adversos mientras tomaban este medicamento en combinación con insulina:

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

Algunos pacientes presentaron los siguientes efectos adversos mientras tomaban Sitagliptina sola durante los ensayos clínicos, o durante el uso después de la aprobación sola y/o junto con otros medicamentos para la diabetes:

- Frecuentes: niveles bajos de azúcar en sangre, dolor de cabeza, infección de las vías respiratorias altas, congestión o mucosidad nasal y dolor de garganta, artrosis, dolor en el brazo o en la pierna.
- Poco frecuentes: mareos, constipación, picazón.
- Rara: reducción del número de plaquetas.
- Frecuencia no conocida: problemas de riñón (que en ocasiones requieren diálisis), vómitos, dolor en las articulaciones, dolor muscular, dolor de espalda, enfermedad pulmonar intersticial, penfigoide bulloso (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 al inicio del tratamiento 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.

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. Conservación de Eslipel® Met

Conservar en su envase original. Conservar a temperatura ambiente no mayor a 25°C.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de EslipeL® Met

Cada comprimido recubierto de ESLIPEL® MET 50/850 mg contiene: Sitagliptina 50 mg (como Sitagliptina Clorhidrato) y Metformina Clorhidrato 850 mg. Excipientes: celulosa microcristalina, povidona, lauril sulfato de sodio, estearil fumarato de sodio, óxido de hierro rojo, lactosa monohidrato, hipromelosa, dióxido de titanio, triacetina.

Cada comprimido recubierto de ESLIPEL® MET 50/1000 mg contiene: Sitagliptina 50 mg (como Sitagliptina Clorhidrato) y Metformina Clorhidrato 1000 mg. Excipientes: celulosa microcristalina, povidona, lauril sulfato de sodio, estearil fumarato de sodio, óxido de hierro rojo, óxido de hierro negro, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco.

EslipeL® Met contiene lactosa

EslipeL® Met contiene lactosa (azúcar de la leche). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Presentaciones de EslipeL® Met

ESLIPEL® MET 50/850 mg: Envase conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

ESLIPEL® MET 50/1000 mg: Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

**MANTENGASE ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
MANTENER EN EL ENVASE ORIGINAL**

Este medicamento ha sido prescrito para su problema actual. No lo recomiende a otras personas.

“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> ó llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234”.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación.
Certificado N°:

Directora Técnica: Laura Hernandez – Farmacéutica.

Laboratorio ELEA PHOENIX S.A., Avda. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Provincia de Buenos Aires, Argentina. Para más información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532. www.elea.com

Fecha de última revisión: .../.../...



HERNANDEZ Laura Andrea Berenice
CUIL 27241292881



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

10 de junio de 2022

DISPOSICIÓN N° 4457**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)****CERTIFICADO N° 59682****TROQUELES****EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000085-21-4**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
SITAGLIPTINA 50 mg COMO SITAGLIPTINA CLORHIDRATO50-850 54,475 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	670368
SITAGLIPTINA 50 mg COMO SITAGLIPTINA CLORHIDRATO50-1000 54,475 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	670355



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
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Página 1 de 1

Buenos Aires, 10 DE JUNIO DE 2022.-

DISPOSICIÓN N° 4457

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 59682

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: LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.

N° de Legajo de la empresa: 6465

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ESLIPEL® MET 50-1000

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

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 CLORHIDRATO 54,475 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA 122,025 mg NÚCLEO 1
POVIDONA 91 mg NÚCLEO 1
LAURIL SULFATO DE SODIO 6,5 mg NÚCLEO 1
ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 26 mg NÚCLEO 1
OXIDO DE HIERRO NEGRO (CI N°77499) 0,06 mg CUBIERTA 1
ALCOHOL POLIVINILICO 19,32 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 9,752 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO ROJO (CI 77491) 1,34 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 2,38 mg CUBIERTA 1
TALCO 7,148 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC BLANCO/PVDC

Contenido por envase primario: BLISTER CON 5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

BLISTER CON 6 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

BLISTER CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

BLISTER CON 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 6 BLISTERS X 5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

ENVASE CONTENIENDO 5 BLISTERS X 6 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

ENVASE CONTENIENDO 3 BLISTERS X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

ENVASE CONTENIENDO 2 BLISTERS X 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

..

ENVASE CONTENIENDO 6 BLISTERS X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

ENVASE CONTENIENDO 4 BLISTERS X 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



Presentaciones: 30, 60

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: NO CORRESPONDE

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: Fármacos utilizados en el tratamiento de la diabetes, combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Eslipel® Met está indicado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en adultos: - Eslipel® Met está indicado en el tratamiento de pacientes adultos que no pueden conseguir un control adecuado de la glucemia con la dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia por vía oral o que ya están en tratamiento con la combinación de Sitagliptina y metformina en comprimidos individuales. - Eslipel® Met está indicado en combinación con una sulfonilurea (es decir, terapia de combinación triple) como adyuvante a la dieta y el ejercicio en pacientes adultos controlados inadecuadamente con metformina y una sulfonilurea. - Eslipel® Met está indicado en combinación con una tiazolidindiona (es decir, terapia de combinación triple) como adyuvante a la dieta y el ejercicio en pacientes adultos controlados inadecuadamente con metformina y una tiazolidindiona. - Eslipel® Met está indicado en terapia de combinación triple con insulina como adyuvante a la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glucemia en pacientes adultos en los que una dosis estable de insulina y metformina por sí solos no proporcionen un control de la glucemia adecuado.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

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

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ELEA PHOENIX SA	2959/18	AV. GRAL LEMOS 2809	LOS POLVORINES - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ELEA PHOENIX SA	2959/18	AV GRAL LEMOS 2809	LOS POLVORINES - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ELEA PHOENIX SA	2959/18	AV GRAL LEMOS 2809	LOS POLVORINES - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: ESLIPEL® MET 50-850

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 CLORHIDRATO 54,475 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg

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

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA 103,721 mg NÚCLEO 1 POVIDONA 77,35 mg NÚCLEO 1 LAURIL SULFATO DE SODIO 5,525 mg NÚCLEO 1 ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 22,1 mg NÚCLEO 1 OXIDO DE HIERRO ROJO (CI 77491) 0,19 mg CUBIERTA 1 LACTOSA MONOHIDRATO 13,7 mg CUBIERTA 1 HIPROMELOSA 9,59 mg CUBIERTA 1 TRIACETINA 2,74 mg CUBIERTA 1 DIOXIDO DE TITANIO 8,03 mg CUBIERTA 1
--

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC BLANCO/PVDC

Contenido por envase primario: BLISTER CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.
BLISTER CON 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 6 BLISTERS X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

ENVASE CONTENIENDO 4 BLISTERS X 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Presentaciones: 60

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: NO CORRESPONDE

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: Fármacos utilizados en el tratamiento de la diabetes, combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Eslipel® Met está indicado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en adultos: - Eslipel® Met está indicado en el tratamiento de pacientes adultos que no pueden conseguir un control adecuado de la glucemia con la dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia por vía oral o que ya están en tratamiento con la combinación de Sitagliptina y metformina en comprimidos individuales. - Eslipel® Met está indicado en combinación con una sulfonilurea (es decir, terapia de combinación triple) como adyuvante a la dieta y el ejercicio en pacientes adultos controlados inadecuadamente con metformina y una sulfonilurea. - Eslipel® Met está indicado en combinación con una tiazolidindiona (es decir, terapia de combinación triple) como adyuvante a la dieta y el ejercicio en pacientes adultos controlados inadecuadamente con metformina y una tiazolidindiona. - Eslipel® Met está indicado en terapia de combinación triple con insulina como adyuvante a la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glucemia en pacientes adultos en los que una dosis estable de insulina y metformina por sí solos no proporcionen un control de la glucemia 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
LABORATORIO ELEA PHOENIX SA	2959/18	AV. GRAL LEMOS 2809	LOS POLVORINES - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País

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



LABORATORIO ELEA PHOENIX SA	2959/18	AV GRAL LEMOS 2809	LOS POLVORINES - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
--------------------------------	---------	--------------------	--	------------------------

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ELEA PHOENIX SA	2959/18	AV. GRAL. LEMOS 2809	LOS POLVORINES - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000085-21-4



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