



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 13417

BUENOS AIRES, 12 DIC. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012791-16-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MSD ARGENTINA S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada XELEVIA MET / SITAGLIPTINA - METFORMINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SITAGLIPTINA 50 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg; SITAGLIPTINA 50 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg; SITAGLIPTINA 50 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg; aprobada por Certificado N° 56.543.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

UP  
V.E.

✓



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° - 13417

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada XELEVIA MET / SITAGLIPTINA - METFORMINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SITAGLIPTINA 50 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg; SITAGLIPTINA 50 mg -



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 13417

METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg; SITAGLIPTINA 50 mg -  
METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg, aprobada por Certificado N°  
56.543 y Disposición N° 8580/11, propiedad de la firma MSD ARGENTINA  
S.R.L., cuyos textos constan de fojas 132 a 155, 164 a 187 y 196 a 219,  
para los prospectos y de fojas 156 a 163, 188 a 195 y 220 a 227, para la  
información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante  
ANMAT N° 8580/11 los prospectos autorizados por las fojas 132 a 155 y  
la información para el paciente autorizada por las fojas 156 a 163, de las  
aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de  
modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente  
disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 56.543 en los  
términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al  
interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente  
disposición conjuntamente con los prospectos e información para el  
paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información

VP  
VP

...  
...  
...  
...  
...  
...



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 13417

Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido,  
archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-012791-16-0

DISPOSICIÓN N°

Jfs

13417



Dr. ROBERTO DECE  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

P  
V.F.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y ~~Tecnología~~ **13417** Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.543 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MSD ARGENTINA S.R.L., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: XELEVIA MET / SITAGLIPTINA - METFORMINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SITAGLIPTINA 50 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg; SITAGLIPTINA 50 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg; SITAGLIPTINA 50 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 8580/11.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-007625-11-9.

| DATO A MODIFICAR                            | DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA     | MODIFICACION AUTORIZADA   |
|---|------------------------------------|---|
| Prospectos de información para el paciente. | e Anexo de Disposición N° 8944/15. | Prospectos de fs. 132 a 155, 164 a 187 y 196 a 219, corresponde desglosar de fs. 132 a 155. Información para el paciente de fs. 156 a 163, 188 a 195 y 220 a 227, corresponde |

7

UP  
V.F



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

|  |                              |
|--|------------------------------|
|  | desglosar de fs. 156 a 163.- |
|--|------------------------------|

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

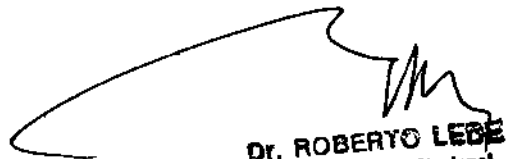
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MSD ARGENTINA S.R.L., Titular del Certificado de Autorización N° 56.543 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de..... **12 DIC. 2016**

Expediente N° 1-0047-0000-012791-16-0

DISPOSICIÓN N°

**13417**

Jfs

  
**DR. ROBERTO LEBE**  
 Subadministrador Nacional  
 A.N.M.A.T.

48  
V F

**PROYECTO DE PROSPECTO**



**INFORMACION PARA EL PRESCRIPTOR**

**XELEVIA MET®**

**Sitagliptina / Metformina clorhidrato**

**50/500 mg - 50/850 mg - 50/1000 mg**

Comprimidos recubiertos – Vía oral

VENTA BAJO RECETA

13417

12 DIC. 2016

**FÓRMULA**

Cada comprimido recubierto de XELEVIA MET 50/500 mg contiene: **Sitagliptina (como sitagliptina fosfato 64,25 mg), 50 mg; Metformina Clorhidrato, 500 mg.** Excipientes: Celulosa Microcristalina, 59,30 mg; Polivinilpirrolidona, 48,23 mg; Estearil Fumarato de Sodio, 13,78 mg; Lauril Sulfato de Sodio, 3,445 mg; OPADRY II Rosa (85F94203), 17,23 mg.

Cada comprimido recubierto de XELEVIA MET 50/850 mg contiene: **Sitagliptina (como sitagliptina fosfato 64,25 mg), 50 mg; Metformina Clorhidrato, 850 mg.** Excipientes: Celulosa Microcristalina, 96,64 mg; Polivinilpirrolidona, 78,19 mg; Estearil Fumarato de Sodio, 22,34 mg; Lauril Sulfato de Sodio, 5,590 mg; OPADRY II Rosa (85F94182), 27,93 mg.

Cada comprimido recubierto de XELEVIA MET 50/1000 mg contiene: **Sitagliptina (como sitagliptina fosfato 64,25 mg), 50 mg; Metformina Clorhidrato, 1000 mg.** Excipientes: Celulosa Microcristalina, 112,3 mg; Polivinilpirrolidona, 91,0 mg; Estearil Fumarato de Sodio, 26,00 mg; Lauril Sulfato de Sodio, 6,500 mg; OPADRY II Rojo (85F15464), 32,50 mg.

(Alcohol Polivinílico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol 3350, Talco, Óxido de Hierro Rojo, Óxido de Hierro Negro)

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Hipoglucemiante.

Según Código ATC se clasifica como A10BD07 – Combinación de drogas-hipoglucemiantes orales utilizadas en el tratamiento de la diabetes.

**INDICACIONES**

Para pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2:

XELEVIA MET está indicado como terapia inicial para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 cuando la dieta y el ejercicio no son suficientes.

XELEVIA 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 o sitagliptina en monoterapia o aquellos pacientes que ya estén siendo tratados con la combinación de sitagliptina y metformina.

V.F.  
  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD Argentina S.R.L.

Confidencial

Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD Argentina S.R.L.



XELEVIA 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 o sitagliptina y una sulfonilurea.

XELEVIA MET está indicado como adyuvante a la dieta y el ejercicio junto con un agonista PPAR $\gamma$  (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 o sitagliptina y un agonista PPAR $\gamma$ .

XELEVIA 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.

## PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

### Propiedades farmacodinámicas

XELEVIA MET es la combinación de dos agentes hipoglucemiantes con mecanismos de acción complementarios, para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2: sitagliptina fosfato, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), y el clorhidrato de metformina, un miembro de la clase de las biguanidas.

### Sitagliptina

#### *Mecanismo de acción*

La sitagliptina fosfato es un inhibidor de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) altamente selectivo, potente y activo por vía oral para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Los inhibidores de la DPP-4 constituyen una clase de agentes que actúan como potenciadores de las incretinas. Al inhibir la enzima DPP-4, sitagliptina incrementa los niveles de dos hormonas incretina 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. Sitagliptina difiere en cuanto a su estructura química y acción farmacológica respecto a los análogos del GLP-1, la insulina, las sulfonilureas o las meglitinidas, biguanidas, agonistas del receptor gamma activados por el proliferador de peroxisoma (PPAR $\gamma$ ), los inhibidores de la alfa-glucosidasa, y los análogos de 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

V.F.  
  
Jose Neroye  
Apoderado  
MSD Argentina S.R.L.



Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD Argentina S.R.L.



## PROYECTO DE PROSPECTO



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.

### *Eficacia clínica y seguridad*

En general, la sitagliptina mejoró el control glucémico tanto cuando se usó en monoterapia como en tratamiento de combinación.

En ensayos clínicos, la sitagliptina en monoterapia mejoró el control glucémico con reducciones significativas de la hemoglobina A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) y la glucosa en ayunas y posprandial. Se observó reducción de la glucosa plasmática en ayunas (GPA) a las 3 semanas, el primer momento en el que se midió la GPA. La incidencia observada de hipoglucemia en los pacientes tratados con sitagliptina fue similar a la de placebo. El peso corporal no aumentó respecto al basal con el tratamiento con sitagliptina. Se observaron mejorías en marcadores indirectos de la función de las células beta, incluida la HOMA- $\beta$  (Valoración del modelo de homeostasia  $\beta$ , *Homeostasis Model Assessment- $\beta$* ), el cociente de proinsulina a insulina y las medidas de la respuesta de las células beta a partir de la prueba de tolerancia a alimentos con muestreo frecuente.

### Ensayos clínicos de sitagliptina en combinación con metformina

En un ensayo clínico de 24 semanas, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y la seguridad de la adición de sitagliptina 100 mg una vez al día al tratamiento de metformina establecido, la sitagliptina proporcionó incrementos significativos en los parámetros glucémicos en comparación con placebo. El cambio del peso corporal respecto al basal fue similar en los pacientes tratados con sitagliptina en comparación con los tratados con placebo. En este ensayo, hubo una incidencia similar de hipoglucemia notificada en los pacientes tratados con sitagliptina o con placebo.

En un ensayo factorial de 24 semanas, controlado con placebo, de tratamiento inicial, la administración de 50 mg de sitagliptina dos veces al día en combinación con metformina (500 mg o 1.000 mg dos veces al día) proporcionó incrementos significativos en los parámetros glucémicos en comparación con cualquiera de las dos monoterapias. La disminución del peso corporal con la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la observada con metformina en monoterapia o con placebo; no hubo cambios respecto a la situación basal en los pacientes que recibieron sitagliptina en monoterapia. La incidencia de hipoglucemia fue similar entre los grupos de tratamiento.

### Ensayo de sitagliptina en combinación con metformina y con una sulfonilurea

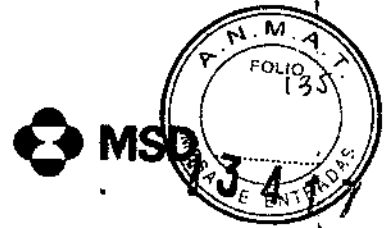
Se diseñó un ensayo de 24 semanas de duración, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y la seguridad de la administración conjunta de sitagliptina (100 mg una vez al día) con glibeprida (en monoterapia o en combinación con metformina). La adición de sitagliptina al tratamiento combinado de glibeprida y metformina proporcionó incrementos significativos en los parámetros glucémicos. Los pacientes tratados con sitagliptina tuvieron un aumento del peso corporal moderado (+ 1,1 kg) en comparación con los pacientes que recibieron placebo.

V.F.  
  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD Argentina S.R.L.



Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD Argentina S.R.L.

**PROYECTO DE PROSPECTO**



Ensayo de sitagliptina en combinación con metformina y un agonista PPAR $\gamma$

Se diseñó un ensayo a 26 semanas controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de sitagliptina (100 mg una vez al día) añadida a la combinación de pioglitazona y metformina. La adición de sitagliptina a pioglitazona y metformina proporcionó mejoras significativas en los parámetros glucémicos. El cambio en el peso corporal desde el valor basal fue similar al de los pacientes tratados con sitagliptina en relación a placebo. La incidencia de hipoglucemia fue similar tanto en pacientes tratados con sitagliptina como con placebo.

Ensayo de sitagliptina en combinación con metformina e insulina

Se diseñó un ensayo a 24 semanas controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de sitagliptina (100 mg una vez al día) añadida a la insulina (a dosis estable al menos durante 10 semanas) con o sin metformina (al menos 1.500 mg). La dosis media diaria en pacientes que tomaban insulina pre-mezclada fue de 70,9 U/día. La dosis media diaria en pacientes que tomaban insulina no pre-mezclada (acción intermedia/acción prolongada) fue de 44,3 U/día. Los datos del 73% de pacientes que también tomaron metformina se muestran en la Tabla 1. La adición de sitagliptina proporcionó mejoras significativas en los parámetros glucémicos. No hubo cambios significativos en el peso corporal desde el valor basal en ningún grupo.

**Tabla 1: Resultados en HbA<sub>1c</sub> en los estudios controlados con placebo de terapia de combinación de sitagliptina y metformina\***

| Estudio  | Valor basal medio de HbA <sub>1c</sub> (%) | Variación media respecto al HbA <sub>1c</sub> basal (%) | Variación media corregida con placebo en la HbA <sub>1c</sub> (%) (IC del 95 %) |
|--|--|---|---|
| 100 mg de sitagliptina una vez al día añadida al tratamiento de metformina establecido <sup>II</sup> (N=453)           | 8,0  | -0,7 <sup>†</sup>                                       | -0,7 <sup>†</sup> + (-0,8; -0,5)  |
| 100 mg de sitagliptina una vez al día añadida a la terapia combinada de glibeprida + metformina <sup>II</sup> (N=115)  | 8,3  | -0,6 <sup>†</sup>                                       | -0,9 <sup>†</sup> + (-1,1; -0,7)  |
| Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento en curso con pioglitazona + metformina <sup>II</sup> (N=152) | 8,8  | -1,2 <sup>†</sup>                                       | -0,7 <sup>†</sup> + (-1,0; -0,5)  |
| Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento en curso de insulina + metformina <sup>II</sup> (N=223)      | 8,7  | 0,7 <sup>§</sup>  | -0,5 <sup>§</sup> + (-0,7; -0,4)  |
| Tratamiento inicial (dos veces al día) <sup>II</sup> : 50 mg de sitagliptina + 500 mg de metformina (N=183)            | 8,8  | -1,4 <sup>†</sup>                                       | -1,6 <sup>†</sup> + (-1,8; -1,3)  |

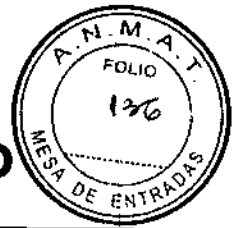
V.F.

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD Argentina S.R.L.



Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD Argentina S.R.L.

**PROYECTO DE PROSPECTO**



|   |     |                   |  |
|---|-----|-------------------|--|
| Tratamiento inicial (dos veces al día) <sup>¶</sup> :<br>50 mg de sitagliptina +<br>1.000 mg de metformina<br>(N=178) | 8,8 | -1,9 <sup>†</sup> | -2,1 <sup>‡</sup><br>(2,3; -1,8)<br><b>13417</b> |
|---|-----|-------------------|--|

\* Población que incluye todos los pacientes tratados (análisis por intención de tratar (ITT)).

† Medias de mínimos cuadrados ajustadas por estado de tratamiento antihiper glucémico previo y valor basal.

‡ p < 0,001 en comparación con placebo o placebo + terapia combinada.

¶ HbA<sub>1c</sub> (%) en la semana 24.

¶ HbA<sub>1c</sub> (%) en la semana 26.

§ Media de mínimos cuadrados ajustada por el uso de insulina en la Visita 1 (pre-mezclada frente a no pre-mezclada [acción intermedia o acción prolongada]), y el valor basal

En un ensayo de 52 semanas, comparando la eficacia y la seguridad de la adición de 100 mg de sitagliptina una vez al día o de glipizida (una sulfonilurea) en pacientes cuya glucemia no se controlara adecuadamente con el tratamiento de metformina en monoterapia, los efectos de la sitagliptina fueron similares a la glipizida en la reducción de la HbA<sub>1c</sub> (valoración media -0,7 % respecto al valor basal en la semana 52, con una HbA<sub>1c</sub> basal de aproximadamente el 7,5 % en ambos grupos). La dosis media de glipizida empleada en el grupo comparador fue de 10 mg al día y aproximadamente el 40 % de los pacientes precisaron una dosis de glipizida ≤ 5 mg/día durante todo el ensayo. Sin embargo, en el grupo de sitagliptina hubo más pacientes que abandonaron el tratamiento por falta de eficacia que los que lo hicieron en el grupo de glipizida. Los pacientes tratados con sitagliptina mostraron una disminución media significativa del peso corporal respecto al valor basal (-1,5 kg) en comparación con un aumento de peso significativo en los pacientes que recibieron glipizida (+ 1,1 kg). En este estudio, el cociente de proinsulina a insulina, un marcador de la eficiencia de la síntesis y la liberación de insulina, mejoró con la sitagliptina y se deterioró con el tratamiento con glipizida. La incidencia de hipoglucemia en el grupo de sitagliptina (4,9 %) fue significativamente menor que en el grupo de glipizida (32,0 %).

Un ensayo controlado con placebo de 24 semanas y con 660 pacientes fue diseñado para evaluar la eficacia en el ahorro de insulina y la seguridad de sitagliptina (100 mg una vez al día) añadida a insulina glargina con o sin metformina (al menos 1.500 mg) durante la intensificación del tratamiento con insulina. Entre los pacientes que tomaban metformina, la HbA<sub>1c</sub> basal fue de 8,70 % y la dosis de insulina basal fue de 37 UI/día. Se enseñó a los pacientes a ajustar sus dosis de insulina glargina en función de los valores de glucosa en ayunas obtenidos por punción en el dedo. Entre los pacientes que tomaban metformina, en la semana 24, el aumento de la dosis diaria de insulina fue de 19 UI/día en los pacientes tratados con sitagliptina y de 24 UI/día en los pacientes tratados con placebo. La reducción de la HbA<sub>1c</sub> en los pacientes tratados con sitagliptina, metformina e insulina fue de -1,35 % en comparación con el - 0,90 % en los pacientes tratados con placebo, metformina e insulina, una diferencia de - 0,45 % [IC del 95 %: - 0,62; - 0,29]. La incidencia de hipoglucemia fue de 24,9 % en los pacientes tratados con sitagliptina, metformina e insulina y de 37,8 % en los pacientes tratados con placebo, metformina e insulina. La diferencia se debió principalmente a un mayor porcentaje de pacientes en el grupo placebo que experimentaron 3 o más episodios de hipoglucemia (9,1 vs 19,8 %). No hubo diferencia en la incidencia de hipoglucemia grave.

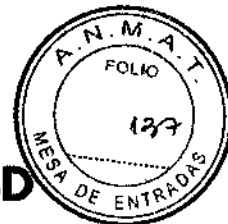
V.F.

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD Argentina S.R.L.

**C** Confidencial

Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD Argentina S.R.L.

## PROYECTO DE PROSPECTO



13417

### 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 aumentó la capacidad de transporte de tipos específicos de transportadores de glucosa de la membrana (GLUT-1 y GLUT-4).

#### *Eficacia clínica y seguridad*

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

En el ensayo prospectivo aleatorizado (UKPDS) se ha establecido el efecto beneficioso a largo plazo del control intensivo de la glucemia en la diabetes tipo 2. El análisis de los resultados de pacientes con sobrepeso tratados con metformina después del fracaso de la dieta sola demostró:

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

El estudio TECOS fue un estudio aleatorizado en 14671 pacientes en la población por intención de tratar con una HbA<sub>1c</sub> de  $\geq 6,5$  a 8,0 % con enfermedad cardiovascular establecida que recibió sitagliptina (7332) 100 mg al día (o 50 mg al día si la TFGe basal era  $\geq 30$  y <

V.F.  
  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD Argentina S.R.L.



Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD Argentina S.R.L.

**PROYECTO DE PROSPECTO**



15417

50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o placebo (7339) añadido al tratamiento habitual con el fin de conseguir los objetivos regionales estándares de HbA<sub>1c</sub> y de los factores de riesgo cardiovascular. No se incluyeron en el estudio los pacientes con una TFGe < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. La población del estudio incluyó 2004 pacientes de ≥ 75 años de edad y 3324 pacientes con insuficiencia renal (TFGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

En el transcurso del estudio, la diferencia total estimada media (desviación estándar) en la HbA<sub>1c</sub> entre los grupos de sitagliptina y placebo fue de 0,29 % (0,01); IC del 95 % (-0,32; -0,27); p < 0,001.

El criterio de valoración principal cardiovascular fue una combinación del primer evento confirmado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal u hospitalización por angina inestable. Los criterios de valoración secundarios cardiovasculares incluyeron el primer evento confirmado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal; aparición de los componentes individuales del criterio de valoración principal compuesto; la mortalidad por cualquier causa; y la hospitalización por insuficiencia cardiaca congestiva.

Tras una mediana de seguimiento de 3 años, sitagliptina, añadida al tratamiento habitual, no aumentó el riesgo de eventos adversos cardiovasculares importantes o el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca comparado con el tratamiento habitual sin sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 (Tabla 2).

**Tabla 2. Tasas del criterio de valoración cardiovascular compuesto y de los criterios de valoración secundarios claves**

|  | Sitagliptina 100 mg |   | Placebo    |   | Cociente de riesgos (Hazard Ratio) (IC del 95%) | Valor de p † |
|--|---------------------|---|------------|---|---|--------------|
|  | N (%)               | Tasa de incidencia por 100 pacientes - año* | N (%)      | Tasa de incidencia por 100 pacientes - año* |   |              |
| <b>Análisis de la población por intención de tratar</b>  |                     |   |            |   |   |              |
| <b>Número de pacientes</b>   | 7.332               |   | 7.339      |   |   |              |
| <b>Criterio de valoración principal compuesto</b><br>(Muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal u hospitalización por angina inestable) | 839 (11,4)          | 4,1   | 851 (11,6) | 4,2   | 0,98 (0,89-1,08)                                | <0,001       |
| <b>Criterio de valoración secundario compuesto</b><br>(Muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal)                                      | 745 (10,2)          | 3,6   | 746 (10,2) | 3,6   | 0,99 (0,89-1,10)                                | <0,001       |

V.F.

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD Argentina S.R.L.

**C** Confidencial

Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD Argentina S.R.L.

**PROYECTO DE PROSPECTO**



| Resultado secundario  |           |     |           |     |                  |       |
|---|-----------|-----|-----------|-----|------------------|-------|
| Muerte cardiovascular   | 380 (5,2) | 1,7 | 366 (5,0) | 1,7 | 1,03 (0,89-1,19) | 0,711 |
| Todos los infartos de miocardio (mortales y no mortales)        | 300 (4,1) | 1,4 | 316 (4,3) | 1,5 | 0,95 (0,81-1,11) | 0,487 |
| Todos los accidentes cerebrovasculares (mortales y no mortales) | 178 (2,4) | 0,8 | 183 (2,5) | 0,9 | 0,97 (0,79-1,19) | 0,760 |
| Hospitalización por angina inestable                            | 116 (1,6) | 0,5 | 129 (1,8) | 0,6 | 0,90 (0,70-1,16) | 0,419 |
| Muerte por cualquier causa                                      | 547 (7,5) | 2,5 | 537 (7,3) | 2,5 | 1,01 (0,90-1,14) | 0,875 |
| Hospitalización por insuficiencia cardíaca †                    | 228 (3,1) | 1,1 | 229 (3,1) | 1,1 | 1,00 (0,83-1,20) | 0,983 |

1387

\* La tasa de incidencia por 100 pacientes-año se calcula como  $100 \times (\text{número total de pacientes con } \geq 1 \text{ acontecimiento durante el período de exposición elegible dividido por el total de pacientes-año de seguimiento})$ .

† Basado en un modelo de Cox estratificado por región. Para los criterios de valoración compuestos, los valores de p corresponden a una prueba de no-inferioridad cuyo objetivo es demostrar que el cociente de riesgos es menor de 1,3. Para todos los demás criterios de valoración, los valores de p corresponden a una prueba de las diferencias en las tasas de riesgo.

‡ El análisis de hospitalización por insuficiencia cardíaca se ajustó por antecedentes de insuficiencia cardíaca al inicio del estudio.

**Propiedades farmacocinéticas**

**XELEVIA MET**

Los resultados del estudio definitivo de bioequivalencia en sujetos sanos demostraron que los comprimidos en combinación de XELEVIA MET (sitagliptina/ metformina clorhidrato) son bioequivalentes a la co-administración de las dosis correspondientes de fosfato de sitagliptina y clorhidrato de metformina en comprimidos individuales.

Las siguientes afirmaciones reflejan las propiedades farmacocinéticas de los principios activos individuales de XELEVIA 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  $T_{m\acute{a}x}$ ) de 1 a 4 horas después de la dosis, el AUC plasmático medio de sitagliptina fue de  $8,52 \mu\text{M h}$ , la  $C_{m\acute{a}x}$  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  $C_{m\acute{a}x}$  y  $C_{24hs}$  (la  $C_{m\acute{a}x}$  aumentó más que lo proporcional a la dosis y la  $C_{24hs}$  aumentó menos que lo proporcional a la dosis).

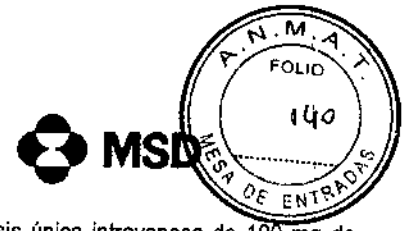
**Distribución**

*V.F.*  
  
 Jose Nerone  
 Apoderado  
 MSD Argentina S.R.L.



Alejandro Balonas  
 Co-Director Técnico  
 MSD Argentina S.R.L.

## PROYECTO DE PROSPECTO



La media del volumen de distribución en estado estable, luego de la administración de una dosis única intravenosa de 100 mg de sitagliptina a sujetos sanos es de aproximadamente 198 litros. La fracción de sitagliptina reversible, en su unión a proteínas plasmáticas es baja (38 %).

13417

### Metabolismo

La sitagliptina es primordialmente eliminada sin cambios en la orina, y su paso metabólico es menor. Aproximadamente el 79 % de sitagliptina, se excreta sin cambios por orina.

Luego de una dosis oral de [<sup>14</sup>C] sitagliptina, se excretó aproximadamente un 16 % de la radioactividad como metabolitos de sitagliptina. Se detectaron en trazas seis metabolitos que no se cree que contribuyan con la actividad inhibitoria en plasma de la DPP-4 de sitagliptina. Los estudios *in vitro* mostraron que la enzima primordialmente responsable por el limitado metabolismo de la sitagliptina fue el CYP3A4, con participación también del 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

Luego de la administración oral de una dosis de [<sup>14</sup>C] sitagliptina en sujetos sanos, se eliminó aproximadamente el 100 % de la radioactividad administrada por materia fecal (13 %) u orina (87 %) dentro de la semana posterior a la dosificación. El tiempo de eliminación aparente ( $t_{1/2}$ ) luego de una dosis oral de sitagliptina de 100 mg fue de aproximadamente 12,4 horas. La sitagliptina se acumula sólo mínimamente con múltiples dosis. El aclaramiento renal fue de aproximadamente 350 mL/min.

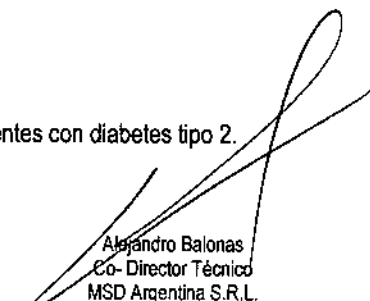
La eliminación de sitagliptina ocurre primordialmente por la vía de excreción renal por secreción tubular activa. La sitagliptina es sustrato para el transportador-3 anión orgánico en humanos (hOAT-3), que puede estar involucrado en la eliminación renal de sitagliptina. La relevancia clínica del transporte mediante hOAT-3 de sitagliptina no se ha establecido. Sitagliptina es también sustrato de la glucoproteína P, que también puede estar involucrada mediando en la eliminación renal de sitagliptina. Sin embargo la ciclosporina, un inhibidor de la glucoproteína P, no redujo el aclaramiento renal de 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 (CI50 = 160 µM) 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.

V.F.  
  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD Argentina S.R.L.

 Confidencial

  
Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD Argentina S.R.L.

*Insuficiencia renal*

Se realizó un ensayo a dosis única, abierto, para evaluar la farmacocinética de una dosis reducida de sitagliptina (50 mg) en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal crónica en comparación con pacientes control sanos normales. El estudio incluyó a pacientes con insuficiencia renal clasificada de acuerdo con el aclaramiento de creatinina como leve (50 a < 80 ml/min), moderada (30 a < 50 ml/min) y grave (< 30 ml/min), así como a pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) en hemodiálisis.

Los pacientes con insuficiencia renal leve no tuvieron un aumento clínicamente significativo de la concentración plasmática de sitagliptina en comparación con los pacientes control sanos normales. Se observó un aumento de aproximadamente el doble en el AUC plasmática de sitagliptina en los pacientes con insuficiencia renal moderada y un aumento de aproximadamente cuatro veces en los pacientes con insuficiencia renal grave y en pacientes con ERT en hemodiálisis, en comparación con los pacientes control sanos. 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*

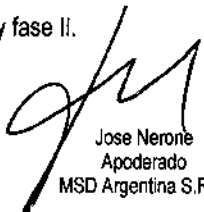
No se requiere realizar un ajuste de la dosis en base a la edad de los pacientes. La edad no tuvo un impacto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de la sitagliptina de acuerdo con un análisis farmacocinético poblacional de los datos obtenidos en fase I y fase II. Los pacientes ancianos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

*Pacientes pediátricos*

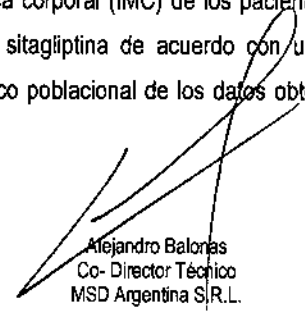
No se han realizado estudios con sitagliptina en pacientes pediátricos.

*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.

V.F.  
  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD Argentina S.R.L.

**C** Confidencial

  
Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD Argentina S.R.L.



## PROYECTO DE PROSPECTO



### Metformina

#### *Absorción*

Después de una dosis oral de metformina, el  $t_{max}$  es de 2,5 h. La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 mg de clorhidrato de metformina administrado en condiciones de ayuno es de aproximadamente 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  $\mu\text{g/ml}$ . 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. La importancia clínica de estas disminuciones se desconoce.

#### *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 volumen de distribución ( $V_d$ ) medio varió entre 63 y 276 litros.

#### *Metabolismo*

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.

### **Datos preclínicos sobre seguridad**

No se han realizado estudios en animales con XELEVIA MET.

V.F.  
  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD Argentina S.R.L.

Confidencial

Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD Argentina S.R.L.

**PROYECTO DE PROSPECTO**



15417

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 observaron 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.

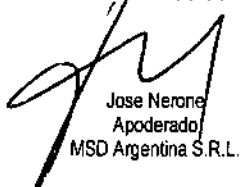
No se ha demostrado que la sitagliptina sea genotóxica en estudios preclínicos. La sitagliptina no resultó carcinógena en ratones. En ratas, hubo un aumento de la incidencia de adenomas hepáticos y carcinoma con niveles de exposición sistémicos 58 veces superiores al nivel de exposición en humanos. Como 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.

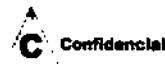
No se observaron efectos sobre la fertilidad relacionados con el tratamiento en ratas macho ni en hembras que recibieron sitagliptina antes de los apareamientos y durante los mismos.

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

V.P.

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD Argentina S.R.L.



  
Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD Argentina S.R.L.

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 Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

### Posología

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

### 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, XELEVIA MET debe iniciarse a la dosis de sitagliptina y metformina que ya estuvieran tomando.

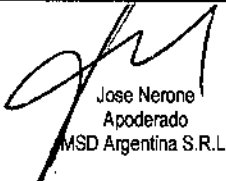
### Posología para pacientes que no se controlen adecuadamente con la terapia de combinación doble con la dosis máxima tolerada de metformina junto con una sulfonilurea.

La dosis de XELEVIA 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 XELEVIA MET se usa en combinación con una sulfonilurea, puede ser necesaria una dosis menor de la sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia (Ver Advertencias y precauciones).

### 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 $\gamma$ .

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

V.F.  
  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD Argentina S.R.L.



  
Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD Argentina S.R.L.

## PROYECTO DE PROSPECTO



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 XELEVIA MET se usa en combinación con insulina, puede ser necesaria una dosis menor de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (Ver Advertencias y precauciones).

13417

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

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 (aclaramiento de creatinina  $[CrCl] \geq 60$  ml/min). No debe usarse XELEVIA MET en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina  $< 60$  ml/min) (Ver Contraindicaciones; Advertencias y precauciones).

#### *Insuficiencia hepática*

No debe usarse XELEVIA MET en pacientes con insuficiencia hepática (Ver Contraindicaciones y Propiedades farmacocinéticas).

#### *Pacientes de edad avanzada*

Como la metformina y la sitagliptina se excretan por el riñón, XELEVIA 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*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de XELEVIA MET en niños y adolescentes de edad comprendida desde su nacimiento hasta los 18 años de edad. No se dispone de datos.

### Forma de administración

XELEVIA MET debe ser administrado generalmente, dos veces por día con las comidas, aumentando la dosis gradualmente para reducir los efectos adversos gastrointestinales asociados a la metformina.

### **CONTRAINDICACIONES**

XELEVIA MET está contraindicado en pacientes con:

V.f.  
  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD Argentina S.R.L.



Alejandro Balonas  
Co- Director Técnico  
MSD Argentina S.R.L.

## PROYECTO DE PROSPECTO



13417

- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes;
- Cetoacidosis diabética, pre-coma diabético;
- Insuficiencia renal moderada y grave (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min) (Ver Advertencias y precauciones);
- Problemas agudos con capacidad para alterar la función renal, como:
  - Deshidratación,
  - Infección grave,
  - Shock,
  - Administración intravascular de agentes de contraste yodados (Ver Advertencias y precauciones);
- 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

#### General

XELEVIA MET no se debe utilizar en pacientes con diabetes tipo 1 ni 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 deberían ser informados de los síntomas característicos de pancreatitis aguda: dolor abdominal severo y persistente. La resolución de la pancreatitis fue observada después de la discontinuación de la sitagliptina (con o sin tratamiento de apoyo), pero muy raramente han sido notificados casos de pancreatitis necrosante y/o muerte. Si se sospecha de pancreatitis, XELEVIA MET y otros medicamentos potencialmente sospechosos deberían discontinuarse; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento con XELEVIA MET. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

#### Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave (alta mortalidad en ausencia de tratamiento rápido), que puede producirse debido a la acumulación de metformina. Los casos notificados de acidosis láctica en pacientes que recibían metformina se han producido fundamentalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa. La incidencia de acidosis láctica puede y debe reducirse valorando también otros factores de riesgo asociados como la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado, la ingesta excesiva de alcohol, la insuficiencia hepática y cualquier problema asociado a hipoxia.

v.e.

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD Argentina S.R.L.



Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD Argentina S.R.L.

## PROYECTO DE PROSPECTO



13/17

### Diagnóstico

La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia seguida de coma. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son disminución del pH sanguíneo, niveles de lactato plasmático por encima de 5 mmol/l y aumento del hiato aniónico y el cociente lactato/piruvato. Si se sospecha acidosis metabólica, debe suspenderse el tratamiento con el medicamento y debe hospitalizarse al paciente inmediatamente (Ver Sobredosificación).

### Función renal

Se sabe que la metformina y la sitagliptina se excretan fundamentalmente por el riñón. 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).

### Hipoglucemia

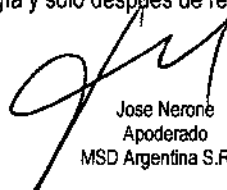
Los pacientes que reciben XELEVIA MET en combinación con una sulfonilurea o con insulina pueden tener el riesgo de padecer hipoglucemia. Por tanto, puede ser necesario realizar una reducción de la dosis de la sulfonilurea o insulina.

### Reacciones de Hipersensibilidad

Ha habido reportes post-comercialización de reacciones severas de hipersensibilidad en pacientes tratados con sitagliptina. Estas reacciones incluyen anafilaxia, angioedema y condiciones cutáneas exfoliativas, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson. El inicio de estas reacciones ocurrió dentro de los primeros tres meses de comenzar el tratamiento con sitagliptina, sucediendo algunos de los casos después de la primera dosis. De sospecharse una reacción de hipersensibilidad, discontinuar XELEVIA MET, evaluar la posibilidad de otras causas e instituir un tratamiento alternativo para la diabetes (Ver Reacciones adversas).

### Cirugía

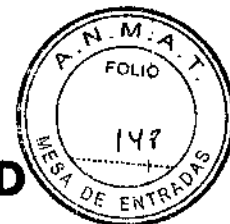
Como XELEVIA MET contiene metformina clorhidrato, el tratamiento debe suspenderse 48 horas antes de una cirugía electiva con anestesia general, espinal o epidural. Por lo general, no se debe reanudar el tratamiento antes de que hayan pasado 48 horas desde la cirugía y sólo después de reevaluar la función renal y comprobar que es normal.

V.F.  
  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD Argentina S.R.L.



  
Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD Argentina S.R.L.

## PROYECTO DE PROSPECTO



### Administración de contrastes yodados

Los estudios intravasculares con medios de contraste a base de yodo pueden conducir a la alteración aguda de la función renal y han estado asociados con acidosis láctica en pacientes que recibían metformina. Por lo tanto, en pacientes para quienes se programe cualquiera de dichos estudios, la administración de XELEVIA MET se debe discontinuar temporalmente en ocasión del estudio o con antelación a éste, suspender durante las 48 horas subsiguientes, y volver a instituir únicamente una vez reevaluada y normalizada la función renal (Ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

### 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 XELEVIA 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.

13417

### Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción


La co-administración 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.

No se han realizado estudios de interacciones de farmacocinética con XELEVIA MET con otros medicamentos. Sin embargo, dichos estudios se llevaron a cabo con los componentes individuales, es decir con sitagliptina y metformina por separado.

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 XELEVIA MET (Ver Advertencias y precauciones). Debe evitarse el consumo de alcohol y medicamentos que contengan alcohol (Ver Contraindicaciones).

Los medicamentos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal (p. ej., cimetidina) pueden interactuar con la 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 la metformina (AUC) en un 50 % y la  $C_{max}$  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.

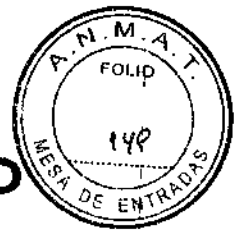
V.F.

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD Argentina S.R.L.



  
Alejandro Balonas  
CG- Director Técnico  
MSD Argentina S.R.L.

## PROYECTO DE PROSPECTO



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 (Ver Advertencias y precauciones).

13417

### Combinaciones que requieren precauciones de uso

Los glucocorticoides (administrados por tanto vías sistémicas como locales), 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 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  $C_{max}$  de la sitagliptina en aproximadamente un 29 % y el 68 %, respectivamente. Estos

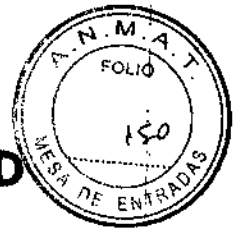
V-F.  
  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD Argentina S.R.L.



Alejandro Bajonas  
Co-Director Técnico  
MSD Argentina S.R.L.



## PROYECTO DE PROSPECTO



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.

13417

### 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  $C_{max}$  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 la sitagliptina no inhibe ni induce las isoenzimas CYP450. En estudios clínicos, sitagliptina no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de los siguientes medicamentos: metformina, rosiglitazona, gliburida, simvastatina, warfarina, y o 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 (Ver Datos preclínicos sobre seguridad).

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 posnata! (Ver Datos preclínicos sobre seguridad).

No debe utilizarse XELEVIA 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

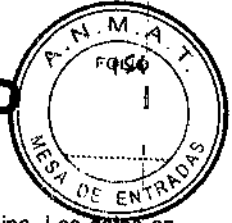
No se han llevado a cabo estudios en animales en período de lactancia con los componentes combinados de este medicamento. En estudios llevados a cabo con los componentes individuales, tanto sitagliptina como metformina fueron segregados en la leche de ratas en período de lactancia. La metformina se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Se desconoce si sitagliptina es segregada en la leche materna humana. Por lo tanto, XELEVIA MET no debe ser utilizado por mujeres que amamantan (Ver Contraindicaciones).

V.F.  
  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD Argentina S.R.L.



  
Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD Argentina S.R.L.

**PROYECTO DE PROSPECTO**



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 XELEVIA 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.

13417

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

**REACCIONES ADVERSAS**

Resumen del perfil de seguridad

No se han realizado ensayos clínicos terapéuticos con los comprimidos de XELEVIA MET, pero se ha demostrado la bioequivalencia de XELEVIA MET con la administración conjunta de sitagliptina y metformina (Ver Propiedades Farmacocinéticas). 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 %).

Sitagliptina y metformina

*Lista tabulada de reacciones adversas*

A continuación se enumeran las reacciones adversas por término preferido del MedDRA por la clasificación de órganos y sistemas y por frecuencia absoluta (Tabla 3). Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ) y no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 3. Frecuencia de reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos controlados con placebo de sitagliptina y metformina en monoterapia, y en la experiencia post-comercialización**

| Reacción adversa   | Frecuencia de la reacción adversa |
|--|-----------------------------------|
| Trastornos del sistema inmunológico                                    |                                   |
| Reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas *† | Frecuencia no conocida            |
|  |                                   |

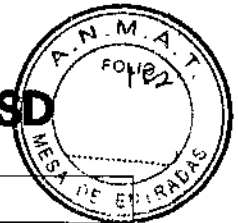
V.F.

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD Argentina S.R.L.



Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD Argentina S.R.L.

**PROYECTO DE PROSPECTO**



|   |                        |
|---|------------------------|
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>                               |                        |
| Hipoglucemia †  | Frecuente              |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>  |                        |
| Somnolencia   | Poco frecuente         |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>                        |                        |
| Enfermedad pulmonar intersticial *  | Frecuencia no conocida |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>  |                        |
| Diarrea   | Poco frecuente         |
| Náuseas   | Frecuente              |
| Flatulencia   | Frecuente              |
| Estreñimiento   | 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 |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>                              |                        |
| 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 síndrome de Stevens-Johnson * † ‡ | Frecuencia no conocida |
| Penfigoide bulloso *  | Frecuencia no conocida |
| <b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>                     |                        |
| Artralgia *   | Frecuencia no conocida |
| Mialgia *   | Frecuencia no conocida |

13417

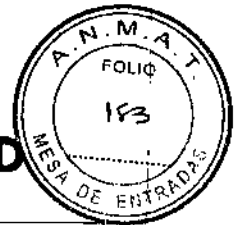
V.F.

*[Signature]*  
 Jose Nerone  
 Apoderado  
 MSD Argentina S.R.L.

**C** Confidencial

*[Signature]*  
 Alejandro Balonas,  
 Co-Director Técnico  
 MSD Argentina S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



|                                       |                        |
|---------------------------------------|------------------------|
| Dolor en las extremidades*            | Frecuencia no conocida |
| Dolor de espalda*                     | Frecuencia no conocida |
| Artropatía*                           | Frecuencia no conocida |
| <b>Trastornos renales y urinarios</b> |                        |
| Función renal alterada *              | Frecuencia no conocida |
| Insuficiencia renal aguda *           | Frecuencia no conocida |

13417

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

\* Ver sección Advertencias y Precauciones

\* Ver a continuación *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), estreñimiento (frecuentes con sulfonilurea), edema periférico (frecuentes con pioglitazona) y cefalea y sequedad de boca (poco frecuentes con insulina).

Sitagliptina

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

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

Metformina

Los síntomas gastrointestinales fueron notificados como muy frecuentes en los estudios clínicos y en el uso 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).

V.F.

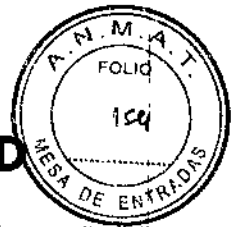
*Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS*

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD Argentina S.R.L.



Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD Argentina S.R.L.

## PROYECTO DE PROSPECTO



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  $\geq 30$  y  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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 HbA<sub>1c</sub> 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.

13417

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

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 QT<sub>c</sub>, 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 Fase I no se observó ninguna reacción adversa clínica relacionada con la dosis de sitagliptina a dosis de hasta 600 mg al día durante períodos de hasta 10 días y 400 mg por día durante períodos de hasta 28 días.

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

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.

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.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros toxicológicos:**

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez - (011) 4962-6666/2247- 0800-444-8694**

V-F.  
  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD Argentina S.R.L.



Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD Argentina S.R.L.

**PROYECTO DE PROSPECTO**



Hospital A. Posadas - (011) 4654-6648/4658-7777

**PRESENTACIONES**

XELEVIA MET 50/500 mg, XELEVIA MET 50/850 mg y XELEVIA MET 50/1000 mg se presentan en envases conteniendo 14, 28 y 56 comprimidos recubiertos.

13417

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar a temperatura por debajo de los 30°C. Mantener el envase cerrado.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56.543

Fabricado por: **Patheon Puerto Rico, Inc.**, State Road 670 Km. 2.7, Manatí, Puerto Rico 00674 – Estados Unidos  
INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE.

Importado por: MSD Argentina S.R.L., Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires.

Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

Distribuido y comercializado por: Gador S.A. Darwin 429, C1414CUI, Buenos Aires. Tel: (011) 4858-9000.

Última Revisión ANMAT: .....

0431A-ARG-2016-013004 (EMA: WC500038805)

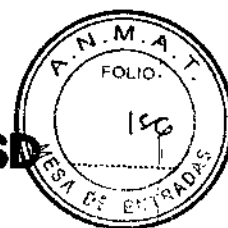
V.F.

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD Argentina S.R.L.



Alejandro Balonas  
Co- Director Técnico  
MSD Argentina S.R.L.

**PROYECTO DE PROSPECTO**



**INFORMACION PARA EL PACIENTE**

**XELEVIA MET®**

**Sitagliptina / Metformina clorhidrato**

**50/500 mg - 50/850 mg - 50/1000 mg**

**Comprimidos Recubiertos – Vía oral**

**VENTA BAJO RECETA**

13417

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver Posibles efectos adversos.

**Contenido del prospecto**

1. Qué es XELEVIA MET y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar XELEVIA MET
3. Cómo tomar XELEVIA MET
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de XELEVIA MET
6. Contenido del envase e información adicional

**1. Que es XELEVIA MET y para qué se lo utiliza**

XELEVIA 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 dipeptilpeptidasa-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.

V-F.

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD Argentina S.R.L.



Alejandro Balonas  
Co- Director Técnico  
MSD Argentina S.R.L.

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 sólo 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.

13417

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar XELEVIA MET

### No tome XELEVIA MET

- si tiene alergia a la sitagliptina, la metformina clorhidrato u otro componente de este medicamento (incluidos en 6.Contenido del envase e información adicional)
- 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 XELEVIA 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 sólo de vez en cuando)
- si se encuentra en periodo de lactancia.

No tome XELEVIA 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 XELEVIA MET.

### Advertencias y precauciones

Han sido comunicados casos de inflamación del páncreas (pancreatitis) en pacientes tratados con XELEVIA MET (Ver 4.Posibles efectos adversos).

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar XELEVIA MET:

- si padece o ha padecido una enfermedad del páncreas (como pancreatitis)

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD Argentina S.R.L.



  
Alejandro Bajonas  
Co- Director Técnico  
MSD Argentina S.R.L.

V-F



## PROYECTO DE PROSPECTO



- si padece o ha padecido cálculos biliares, adicción al alcohol o tiene los niveles en sangre muy altos de triglicéridos (un tipo de grasa). Estas condiciones médicas pueden incrementar su probabilidad de desarrollar pancreatitis (Ver Posibles efectos adversos)
- 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 XELEVIA 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, deje de tomar XELEVIA 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 XELEVIA MET (Ver Posibles efectos adversos)
- si a la vez que XELEVIA 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 XELEVIA MET un par de días antes y después de la operación

13 4 17

Si no está seguro de si le afecta alguna de las circunstancias anteriores, consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar XELEVIA MET.

Mientras se encuentre en tratamiento con XELEVIA MET, su médico comprobará el funcionamiento de su riñón al menos una vez al año y lo hará con mayor frecuencia si tiene edad avanzada, si el funcionamiento de su riñón se encuentra en el límite de la normalidad o si existe el riesgo de que su riñón pueda 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 eficaz cuando se utiliza en niños y adolescentes menores de 18 años.

### Uso de XELEVIA MET con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

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

V.F.  
  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD Argentina S.R.L.



Alejandro Balinas  
Co-Director Técnico  
MSD Argentina S.R.L.

## PROYECTO DE PROSPECTO



13417

- medicamentos (tomados por vía oral, inhalación o inyección) utilizados para tratar enfermedades que producen inflamación, como el asma y la artritis (corticosteroides)
- 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  $\beta$ )
- 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 XELEVIA MET.

### Toma de XELEVIA MET con alcohol

Evite el alcohol mientras esté tomando XELEVIA MET ya que el alcohol puede aumentar el riesgo de acidosis láctica (por favor, ver 4. Posibles efectos adversos).

### Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. No debe utilizar este medicamento durante el embarazo o si se encuentra en periodo de lactancia (Ver 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar XELEVIA MET, No tome XELEVIA MET).

### Conducción y uso de máquinas

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se han comunicado casos de mareos y somnolencia durante el tratamiento con sitagliptina, los cuales pueden afectar su capacidad para conducir y usar 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.

### 3. Cómo tomar XELEVIA MET

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

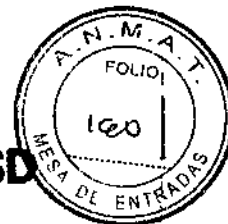
- Tome un comprimido de XELEVIA MET:
  - dos veces al día por vía oral
  - con alimentos para reducir la probabilidad de que sienta molestias en el estómago

V.F.  
  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD Argentina S.R.L.



Alejandro Bajonas  
Co-Director Técnico  
MSD Argentina S.R.L.

## PROYECTO DE PROSPECTO



- 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 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.

13417

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 realizarle una radiografía.

### Si toma más XELEVIA 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.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros toxicológicos:**

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez - (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas - (011) 4654-6648/4658-7777 - 0800-444-8694

### Si olvidó tomar XELEVIA MET

Si se le olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. Si no se acuerda hasta la hora de su siguiente dosis, sátese la dosis olvidada y siga con el tratamiento habitual. No tome una dosis doble de este medicamento.

### Si interrumpe el tratamiento con XELEVIA MET

Siga tomando XELEVIA MET todo el tiempo que le indique su médico, para que le ayude a controlar el nivel de azúcar en la sangre. Si interrumpe el tratamiento con XELEVIA MET, puede que su azúcar en sangre aumente de nuevo.

U.F.  
  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD Argentina S.R.L.



Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD Argentina S.R.L.

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

#### 4. Posibles efectos adversos

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

13417

DEJE de tomar XELEVIA 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 XELEVIA MET) han experimentado muy raramente (pueden 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 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.

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, vómito


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 este medicamento junto con una sulfonilurea tal como glibeprida:

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

Frecuentes: estreñimiento

V.P.  
  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD Argentina S.R.L.

**C** Confidencial

  
Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD Argentina S.R.L.

## PROYECTO DE PROSPECTO



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

Frecuentes: hinchazón de manos o piernas

Algunos pacientes presentaron los siguientes efectos adversos mientras tomaban este medicamento en combinación 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 XELEVIA MET) o durante el uso después de la aprobación de XELEVIA MET 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 superiores, 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, ampollas.

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. Conservación de XELEVIA MET

No utilice este medicamento después de la fecha que figura en el envase.

Conservar a temperatura por debajo de los 30°C. Mantener el envase cerrado.

### 6. Contenido del envase e información adicional

XELEVIA MET contiene sitagliptina (como fosfato de sitagliptina) y metformina clorhidrato como ingredientes activos.

Además XELEVIA MET contienen los siguientes ingredientes inactivos:

XELEVIA MET 50/500 mg: Celulosa microcristalina; Polivinilpirrolidona; Estearil fumarato de sodio; Lauril sulfato de sodio; OPADRY II Rosa (85F94203).

*V.F.*  
  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD Argentina S.R.L.

Confidencial

Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD Argentina S.R.L.

13417

**PROYECTO DE PROSPECTO**



*XELEVIA MÉT 50/850 mg*: Celulosa microcristalina; Polivinilpirrolidona; Estearil fumarato de sodio; Lauril sulfato de sodio; OPADRY II Rosa (85F94182).

*XELEVIA MET 50/1000 mg*: Celulosa microcristalina; Polivinilpirrolidona; Estearil fumarato de sodio; Lauril sulfato de sodio; OPADRY II Rojo (85F15464).

13417

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA.**

*"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"*

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 56.543

Fabricado por: **Patheon Puerto Rico, Inc.**, State Road 670 Km. 2.7, Manatí, Puerto Rico 00674 – Estados Unidos  
INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE.

Importado por: MSD Argentina S.R.L., Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires.

Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

Distribuido y comercializado por: Gador S.A. Darwin 429, C1414CUI, Buenos Aires. Tel: (011) 4858-9000.

**¿Cuándo se revisó por última vez este prospecto?**

Este prospecto se revisó por última vez: .....

0431A-ARG-2016-013004 (EMA: WC500038805)

*V-f.*  
  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD Argentina S.R.L.



Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD Argentina S.R.L.