



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

DISPOSICIÓN Nº

1642

BUENOS AIRES, **19 FEB. 2016**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-015779-13-4 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones TAKEDA PHARMA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art.4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto



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

DISPOSICIÓN N°

1642

150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Gestión de Información Técnica.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos (DERM) - INAME, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 101 de fecha 16 de diciembre de 2016.

Por ello;



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

DISPOSICIÓN Nº

1 6 4 2

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

DISPONE:

ARTICULO 1º - Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial NESINA MET y nombre/s genérico/s ALOGLIPTINA + METFORMINA CLORHIDRATO, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.3., por TAKEDA PHARMA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurand como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO Nº...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º - Con carácter previo a la comercialización del producto cuya



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

DISPOSICIÓN N° 1642

inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-015779-13-4

DISPOSICIÓN N°:

1642

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



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD

MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°:

1642

Nombre comercial: NESINA MET

Nombre/s genérico/s: ALOGLIPTINA + METFORMINA CLORHIDRATO.

País de origen de elaboración: JAPON.

País de procedencia: ESTADOS UNIDOS.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del
Decreto 150/92: ESTADOS UNIDOS.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: TAKEDA
PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED OSAKA PLANT (GRANEL Y
ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO) - PACKAGINGS CORDINATORS
(ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO).

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 17-85 JUSOHONMACHI 2 -
CHOME - YODOGAWA - KU, OSAKA 532-8686 (GRANEL Y ACONDICIONAMIENTO
PRIMARIO); LLC 2200, LAKE SHORE DR., WOODSTOCK, IL 60098, ESTADOS
UNIDOS (ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO).

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV. CIRCUNVALACION
Y DEL ARADO, MERCADO CENTRAL, TAPIALES, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se



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

1642

detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: NESINA MET.

Clasificación ATC: A10BH04.

Indicación/es autorizada/s: MONOTERAPIA Y TERAPIA DE COMBINACION: ES UN MEDICAMENTO INDICADO COMO COMPLEMENTO DE LA DIETA Y LA ACTIVIDAD FISICA PARA MEJORAR EL CONTROL GLUCEMICO EN ADULTOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN ENTORNOS CLINICOS MULTIPLES CUANDO SEA ADECUADO EL TRATAMIENTO CON ALOGLIPTINA Y METFORMINA.

Concentración/es: 500 mg DE METFORMINA CLORHIDRATO, 12.5 mg DE ALOGLIPTINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg, ALOGLIPTINA 12.5 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.2 mg, POVIDONA 33 mg, TALCO 2.05 mg, DIOXIDO DE TITANIO 1.93 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 53.9 mg, OXIDO AMARILLO DE HIERRO E 172 0.02 mg, CROSPVIDONA 35.9 mg, MANITOL 70 mg, HIPROMELOSA 2910 14 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BOTELLA DE HDPE.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.



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

1642

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 36 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE DESDE 15°C HASTA 30°C MANTENERLO CERRADO Y PROTEGIDO DE LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: NESINA MET.

Clasificación ATC: A10BH04.

Indicación/es autorizada/s: MONOTERAPIA Y TERAPIA DE COMBINACION: ES UN MEDICAMENTO INDICADO COMO COMPLEMENTO DE LA DIETA Y LA ACTIVIDAD FISICA PARA MEJORAR EL CONTROL GLUCEMICO EN ADULTOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN ENTORNOS CLINICOS MULTIPLES CUANDO SEA ADECUADO EL TRATAMIENTO CON ALOGLIPTINA Y METFORMINA.

Concentración/es: 1000 mg DE METFORMINA CLORHIDRATO, 12.5 mg DE ALOGLIPTINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg, ALOGLIPTINA 12.5 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 4 mg, POVIDONA 61 mg, TALCO 4.1 mg, DIOXIDO DE TITANIO 3.86 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 96 mg, OXIDO AMARILLO DE HIERRO E 172 0.04 mg, CROSPVIDONA 66 mg, MANITOL 70 mg,



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

HIPROMELOSA 2910 28 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BOTELLA DE HDPE.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECCUBIERTOS.

Período de vida Útil: 36 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATUA AMBIENTE DESDE 15°C HASTA 30°C MANTENERLO CERRADO Y PROTEGIDO DE LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°:

1642


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





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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE:

DISPOSICIÓN ANMAT N°: 1642

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

1.642



19 FEB. 2016

PROYECTO DE PROSPECTO

NESINA MET®

ALOGLIPTINA 12,5 mg / METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg

ALOGLIPTINA 12,5 mg / METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

FÓRMULA 12,5 mg/500 mg

Benzoato de Alogliptina (como base libre) – 17 mg (12,5 mg)

Metformina clorhidrato - 500 mg

Manitol 70 mg; celulosa microcristalina 53,9 mg; Povidona 33 mg; Crospovidona 35,9 mg; estearato de magnesio 2,2 mg; Hipromelosa 2910 14 mg; talco 2,05 mg; dióxido de titanio 1,93 mg; óxido de hierro amarillo (E172) 0,02 mg

FÓRMULA 12,5 mg/1000 mg

Benzoato de Alogliptina (como base libre) – 17 mg (12,5 mg)

Metformina clorhidrato - 1000 mg

Manitol 70 mg; celulosa microcristalina 96 mg; Povidona 61 mg; Crospovidona 66 mg; estearato de magnesio 4 mg; Hipromelosa 2910 28 mg; talco 4,1 mg; dióxido de titanio 3,86 mg; óxido de hierro amarillo (E172) 0,04 mg

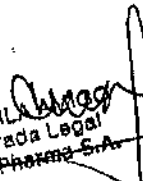
ACCIÓN TERAPÉUTICA

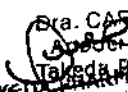
Hipoglucemiante. NESINA MET combina dos agentes antihiper glucémicos con distintos mecanismos de acción complementarios para mejorar el control glucémico de pacientes con diabetes tipo 2: alogliptina, un inhibidor selectivo de la DPP-4, y metformina clorhidrato, un miembro de la clase de las biguanidas

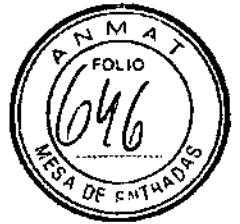
INDICACIONES TERAPEUTICAS

Monoterapia y terapia de combinación

NESINA MET es un medicamento indicado como complemento de la dieta y la actividad física para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 en entornos clínicos múltiples cuando sea adecuado el tratamiento con alogliptina y metformina [ver Estudios clínicos].


Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.


Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.
NATALIA CERISCIOLI
CC-DIRECTOR TÉCNICO



Limitaciones de uso

NESINA MET no debe utilizarse para el tratamiento de la diabetes tipo 1 ni de la cetoacidosis diabética, ya que no será eficaz en esos entornos

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

Alogliptina y metformina clorhidrato

NESINA MET combina dos agentes antihiper glucémicos con distintos mecanismos de acción complementarios para mejorar el control glucémico de pacientes con diabetes tipo 2: alogliptina, un inhibidor selectivo de la DPP-4, y metformina clorhidrato, un miembro de la clase de las biguanidas.

Alogliptina

El aumento de las concentraciones de las hormonas incretinas tales como el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP). Estas hormonas estimulan la producción de insulina por las células pancreáticas, pero son inactivadas en cuestión de minutos por la enzima dipeptidil-peptidasa 4. El GLP-1 también reduce la secreción de glucagón de las células alfa pancreáticas, y la gluconeogénesis hepática. En los pacientes con diabetes tipo 2, las concentraciones de GLP-1 se reducen pero la respuesta de la insulina al GLP-1 se mantiene. La alogliptina es un inhibidor de la DPP-4 que ralentiza la inactivación de las hormonas incretinas, aumentando así sus concentraciones en el torrente sanguíneo y reduciendo las concentraciones de glucosa en ayunas y después de las comidas. *In vitro*, la alogliptina se une selectivamente a e inhibe la DPP-4 pero no la DPP-8 o DPP-9 a concentraciones similares a las que se obtienen en la clínica


Metformina clorhidrato

La metformina es una biguanida con efectos antihiper glucémicos indicada para el tratamiento de la diabetes tipo 2, que reduce la glucosa en plasma postprandial y basal. La metformina disminuye la producción hepática de la glucosa, reduce su absorción intestinal y mejora la sensibilidad de la insulina al aumentar la absorción y utilización periférica de la glucosa. La metformina no causa hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 ni en sujetos sanos, excepto en circunstancias especiales [ver Advertencias y precauciones] y tampoco causa hiperinsulinemia. Con la administración de metformina, la secreción de insulina no se modifica y los niveles de insulina en ayunas y la respuesta de la insulina plasmática durante el transcurso del día puede incluso disminuir.

FARMACODINAMIA

Alogliptina

La administración de una dosis única de alogliptina a sujetos sanos causó una inhibición máxima de la DPP-4 dentro de las dos a tres horas posteriores a la dosis. La inhibición máxima de la de DPP-4 superó el 93% a dosis de 12,5 mg a 800 mg. La inhibición de la DPP-4 siguió por sobre el 80% a las 24 horas para dosis de 25 mg o superiores. La exposición máxima y total en 24 horas a la GLP-1 activa fue de tres a cuatro veces mayor con alogliptina (a dosis de 25 a 200 mg) que el placebo. En un estudio controlado con placebo y doble ciego de 16 semanas de duración, se administraron 25 mg de alogliptina, lo que permitió disminuir el glucagón postprandial y a la aumentar los niveles postprandiales de la GLP-1 activa en comparación con el placebo durante ocho horas luego de una comida estandarizada. No se ha establecido con claridad si estos hallazgos se vinculan con cambios en el control glucémico global en pacientes con diabetes mellitus


Dra. CARLA AMIGO
Apodócora legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
NATALIA CERISCIOLI
CG-DIRECTOR TÉCNICO



tipo 2. En este estudio, la administración de alogliptina 25 mg exhibió disminuciones en la glucosa postprandial en dos horas en comparación con el placebo (-30 mg/dL versus 17 mg/dL, respectivamente).

La administración de dosis múltiples de alogliptina a pacientes con diabetes tipo 2 también dio como resultado una inhibición máxima de la DPP-4 en una a dos horas y superó el 93% en todas las dosis (25 mg, 100 mg y 400 mg) luego de una dosis única y después de 14 días de una dosis diaria única. A estas dosis de alogliptina, la inhibición de la DPP-4 siguió por encima del 81% 24 horas después del período de 14 días de la dosificación.

FARMACOCINÉTICA

Absorción y biodisponibilidad

Alogliptina y metformina clorhidrato

En estudios de bioequivalencia de NESINA MET, el área bajo la curva (ABC) y la concentración máxima (C_{máx}) tanto de la alogliptina como de la metformina luego de una dosis única del comprimido de combinación fueron bioequivalentes a la alogliptina 12,5 mg administrada concomitantemente con la metformina clorhidrato 500 o 1000 mg comprimidos en ayunas en sujetos sanos. La administración de NESINA MET con alimentos no produjo cambios en la exposición total (ABC) de la alogliptina y la metformina. Las concentraciones plasmáticas máximas medias de la alogliptina y la metformina bajaron un 13% y un 28%, respectivamente, al ser administradas con un alimento. No hubo cambios en el tiempo hasta llegar a las concentraciones plasmáticas máximas (T_{máx}) para la alogliptina en condiciones de alimentación; sin embargo, hubo una demora en el T_{máx} para la metformina de 1,5 horas. No es probable que estos cambios sean clínicamente significativos.

Alogliptina

La biodisponibilidad absoluta de la alogliptina de aproximadamente 100%. Su administración con comidas con un alto contenido de grasa no ocasiona ningún cambio significativo en su biodisponibilidad y, por tanto, se puede administrar con o sin alimentos.

Metformina clorhidrato

La biodisponibilidad absoluta de los comprimidos de metformina clorhidrato de 500 mg administrados bajo condiciones de ayuno es de aproximadamente 50-60%. En estudios con dosis orales únicas de comprimidos de metformina de 500 mg a 1500 mg, y 850 a 2550 mg, se comprobó que a dosis crecientes se produce una falta de proporcionalidad de dosis con dosis en aumento, lo cual se debe a una menor absorción más que a una alteración en la eliminación. La comida disminuye la absorción de la metformina y la retrasa levemente, tal como surge de una concentración plasmática máxima (C_{máx}) aproximadamente un 40% menor, un área bajo la curva de concentración versus tiempo (ABC) un 25% inferior y una prolongación de 35 minutos del tiempo de concentración máxima plasmática (T_{máx}) luego de la administración de 1 único comprimido de 850 mg de metformina con alimentos, comparado con el comprimido de la misma potencia administrado en ayunas. La relevancia clínica de estas disminuciones es desconocida.

Distribución

Alogliptina

Después de la infusión intravenosa de 12,5 mg de alogliptina a sujetos sanos, el volumen de distribución durante la fase terminal fue de 417 L, lo que indica una buena distribución del fármaco en los tejidos. La alogliptina se une en un 20% a las proteínas plasmáticas.

Metformina Clorhidrato

El volumen aparente de distribución (V/F) de la metformina luego de una dosis única oral de comprimidos de metformina clorhidrato 850 mg promedia los 654 ± 358 l. La metformina

Dra. CARLA AMIGO
Abogada Legal
Takeda Pharma S.A.

TAKEDA PHARMA S.A.
NATALIA CERISCIOLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO



se une en forma insignificante a las proteínas plasmáticas. La metformina se particiona en la membrana de los eritrocitos más probablemente como una función del tiempo. A dosis clínicas usuales de metformina clorhidrato, las concentraciones plasmáticas de metformina en el estado estacionario se alcanzaron dentro de las 24-48 horas y son generalmente menores de 1mcg/ml. Durante ensayos clínicos controlados de metformina, los niveles plasmáticos máximos de metformina no excedieron los 5 mcg/ml aun a dosis máximas.

Metabolismo

Alogliptina

La alogliptina no experimenta un extenso metabolismo y entre 60% y el 71% de la dosis se excreta como fármaco inalterado en la orina.

Se han detectado dos metabolitos menores después de la administración de una dosis oral de [¹⁴C] alogliptina, el N-desmetilado, M-I (<1% del compuesto de origen), y el N-acetilado, M-II (<6% del compuesto original). M-I es un metabolito activo y es un inhibidor de la DPP-4 similar a la molécula de partida; el M-II no muestra ninguna actividad inhibitoria frente a la DPP-4 u otras enzimas relacionadas con las DPP. Se ha comprobado *in vitro* que las isoenzimas CYP2D6 y CYP3A4 contribuyen al metabolismo limitado de la alogliptina.

La alogliptina existe predominantemente como el (R)-enantiómero (> 99%) y no experimenta ninguna conversión quiral *in vivo* para el (S)-enantiómero. El (S)-enantiómero no es detectable a la dosis de 25 mg.

Metformina clorhidrato

En estudios de dosis única I.V. administradas a sujetos normales, se demostró que la metformina es excretada sin cambios en la orina y que no sufre metabolismo hepático (no han sido identificados metabolitos en humanos) ni excreción biliar.

Excreción y eliminación

Alogliptina

La ruta primaria de eliminación de la radiactividad de la alogliptina marcada con [¹⁴C] es a través de la excreción renal (76%) recuperándose un 13% en las heces, alcanzando una recuperación total del 89% de la dosis radioactiva administrada. El aclaramiento renal de la alogliptina (9,6 L / h) indica alguna secreción tubular renal activa. El aclaramiento sistémico es de 14,0 L/h.

Metformina Clorhidrato

La depuración renal es aproximadamente 3,5 veces mayor que la depuración de creatinina, lo que indica que la secreción tubular es la ruta principal para la eliminación de metformina. Luego de la administración oral, aproximadamente el 90% de la droga absorbida es eliminada por vía renal dentro de las primeras 24 horas, con una vida media de eliminación plasmática de aproximadamente 6,2 horas. En la sangre, la vida media de eliminación es aproximadamente de 17,6 horas, sugiriendo que la masa del eritrocito puede ser un compartimento de distribución.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Alogliptina y metformina clorhidrato

El uso de NESINA MET en pacientes con insuficiencia renal aumenta el riesgo de acidosis láctica. Dado que NESINA MET contiene metformina, NESINA MET está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal [ver Contraindicaciones) y Advertencias y precauciones].

Insuficiencia hepática

NESINA MET no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática. NESINA MET contiene metformina y se ha asociado el uso de metformina en pacientes con insuficiencia

Dra. CARUJAMINGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.

NATALIA CERISCIOLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO



hepática con algunos casos de acidosis láctica [ver Advertencias y precauciones].

Alogliptina

La exposición total a la alogliptina fue aproximadamente un 10% inferior y la exposición máxima fue aproximadamente un 8% inferior en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Grado B) en comparación con sujetos sanos. No se considera que la magnitud de estas reducciones sea clínicamente significativa. No se han llevado a cabo estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Grado C).

Metformina clorhidrato

No se han realizado estudios farmacocinéticos de la metformina en sujetos con insuficiencia hepática.

Género

Alogliptina

No es necesario ajustar la dosis en función del género, que no tiene ningún efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de la alogliptina.

Metformina clorhidrato

Los parámetros farmacocinéticos de la metformina no difirieron significativamente entre los sujetos normales y los pacientes con diabetes tipo 2, cuando se analizaron de acuerdo con el género. Similarmente, en estudios clínicos controlados en pacientes con diabetes tipo 2, el efecto antihiper glucémico de la metformina fue comparable en mujeres y hombres.

Uso geriátrico

NESINA MET contiene metformina, que está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal [ver Advertencias y precauciones (5.5)]. Debido a que la función renal empeora en sujetos de edad avanzada, la medición de la eliminación de la creatinina debe obtenerse antes de dar inicio al tratamiento. No utilice NESINA MET si la función renal no se encuentra dentro del rango normal.

Alogliptina

No es necesario ajustar la dosis en función de la edad. La edad no tiene ningún efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de la alogliptina.

Metformina clorhidrato

Los datos limitados de los estudios farmacocinéticos controlados de metformina en pacientes adultos mayores sanos sugieren que la depuración plasmática total de la metformina se disminuye, la vida media se prolonga, y el $C_{máx}$ aumenta, comparado con sujetos jóvenes sanos. A partir de estos datos, parece ser que el cambio en la farmacocinética de la metformina con el envejecimiento es principalmente representado por un cambio en la función renal.

Uso pediátrico

No se han llevado a cabo estudios en los que se caracterice la farmacocinética de la alogliptina en pacientes pediátricos.

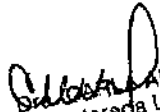
Raza

Alogliptina

No es necesario ajustar la dosis en función de raza. La raza (blanca, negra y asiática) no tiene ningún efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de la alogliptina.

Metformina clorhidrato

No se han realizado estudios de la farmacocinética de la metformina de acuerdo con la raza. En estudios controlados de metformina en pacientes con diabetes tipo 2, el efecto antihiper glucémico fue comparable en blancos (n= 249), negros (n= 51) e hispanos (n= 24).


 Apoderada Legal
 Takeda Pharma S.A.


 TAKEDA PHARMA S.A.
 NATALIA CERISCIOLI
 CG-DIRECTOR TÉCNICO

1642



POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Recomendaciones para todos los pacientes

- Los profesionales de la salud deben establecer la dosis inicial de NESINA MET en función del tratamiento bajo el cual se encuentre el paciente.
- NESINA MET debe tomarse dos veces al día con algún alimento, y la dosis debe aumentarse gradualmente de modo de reducir los efectos secundarios gastrointestinales que puede ocasionar la metformina. No deben partirse los comprimidos de NESINA MET antes de tragarse.
- Puede ajustarse la dosis en función de su eficacia y tolerabilidad, siempre que no se supere la dosis diaria máxima recomendada de 25 mg de alogliptina y 2000 mg de metformina clorhidrato.

CONTRAINDICACIONES

NESINA MET está contraindicado en pacientes con:

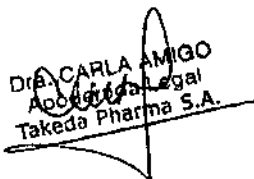
- Insuficiencia renal (p. ej., niveles de creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dL para hombres, $\geq 1,4$ mg/dL para mujeres o con depuración anormal de la creatinina), que puede también tener como causa trastornos como el colapso (choque) cardiovascular, infarto agudo de miocardio y septicemia [ver Advertencias y precauciones].
- Acidosis metabólica aguda o crónica, incluida la cetoacidosis diabética. La cetoacidosis diabética debe tratarse con insulina.
- Antecedentes de reacción de hipersensibilidad grave a la alogliptina o la metformina o a los demás componentes de NESINA MET, como anafilaxis, angioedema o reacciones adversas cutáneas graves.


PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación infrecuente pero grave, que puede producirse debido a la acumulación de metformina durante el tratamiento con NESINA MET y que es mortal en aproximadamente el 50% de los casos. La acidosis láctica puede también producirse en asociación con una cantidad de trastornos patofisiológicos, incluida la diabetes mellitus, y cuando exista hipoperfusión e hipoxemia de importancia. La acidosis láctica se caracteriza por niveles elevados de lactato en sangre (más de 5 mmol/L), pH sanguíneo disminuido, desequilibrios electrolíticos con un desfase aniónico incrementado, y un mayor índice lactato/piruvato. Cuando la metformina se implica como causa de la acidosis láctica, generalmente existen niveles de metformina plasmática de más de 5 mcg/mL.

La incidencia informada de acidosis láctica en pacientes en tratamiento con metformina clorhidrato es muy baja (aproximadamente 0,03 casos por cada 1000 años-paciente, con aproximadamente 0,015 casos fatales por cada 1000 años-paciente). En una exposición en estudios clínicos a la metformina de más de 20.000 años-paciente, no se registraron casos de acidosis láctica. Los casos detectados se produjeron fundamentalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal de importancia, como enfermedad renal intrínseca o hipoperfusión renal, con frecuencia en un entorno de múltiples problemas médicos/quirúrgicos concomitantes y múltiples medicaciones concomitantes. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que necesiten manejo farmacológico, particularmente cuando esté acompañada de hipoperfusión e hipoxemia debido a insuficiencia inestable o aguda, están expuestos a un mayor riesgo de sufrir acidosis láctica. El riesgo de acidosis láctica aumenta con el grado de la deficiencia renal y la edad del paciente. Por lo tanto, el


Dra. CARLA AMIGO
Abogada Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A
NATALIA CERISCIOLI
CG-DIRECTOR TÉCNICO

1642



riesgo de acidosis láctica puede verse muy disminuido si se monitorea periódicamente la función renal en pacientes en tratamiento con metformina. En particular, el tratamiento en personas mayores debe estar acompañado por un cuidadoso control de la función renal. El tratamiento con metformina no debe iniciarse en ningún paciente a menos que las mediciones de depuración de la creatinina demuestren que la función renal no se encuentra reducida, dado que estos pacientes son más susceptibles a desarrollar acidosis láctica. Además, la metformina debe ser rápidamente interrumpida en presencia de todo trastorno asociado con hipoxemia, deshidratación o sepsis. Dado que la afectación de la función hepática puede limitar significativamente la capacidad de eliminar el lactato, debe evitarse en general el uso de metformina en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de insuficiencia hepática. Debe advertirse a los pacientes respecto del consumo de alcohol excesivo al tomar metformina, debido a que el alcohol potencia los efectos de la metformina en el metabolismo del lactato. Además, la metformina debe interrumpirse provisoriamente antes de cualquier estudio intravascular de radiocontraste y para todo procedimiento quirúrgico que requiera reducir la ingesta de alimentos o líquidos. El uso de topiramato, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, para la profilaxis de la epilepsia y las migrañas, puede con frecuencia causar acidosis metabólica dependiente de la dosis (en estudios controlados, el 32% y el 67% para el tratamiento complementario en pacientes adultos y pediátricos, respectivamente, y del 15% al 25% para la monoterapia para el tratamiento de la epilepsia, con una disminución en el bicarbonato sérico de menos de 20 mEq/L; 3% y 11% para el tratamiento complementario en pacientes adultos y pediátricos, respectivamente, y del 1% al 7% para la monoterapia para el tratamiento de la epilepsia, con una disminución en el bicarbonato sérico de menos de 17 mEq/L) y puede exacerbar el riesgo de acidosis láctica inducida por la metformina [ver Interacciones medicamentosas y Farmacología clínica].

El inicio de la acidosis láctica es con frecuencia sutil y solo acompañado por síntomas inespecíficos, tales como malestar, mialgia, dificultad respiratoria, somnolencia en aumento y dolor abdominal no específico. Pueden producirse casos de hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes asociadas, con una acidosis más marcada.

Debe instruirse a los pacientes para que informen sobre estos síntomas apenas se produzcan. De producirse, se interrumpirá la administración de NESINA MET hasta que se descarte la acidosis láctica. Los electrolitos séricos, los ketones, la glucosa en sangre, el pH sanguíneo, los niveles de lactado y los niveles en sangre de metformina pueden ser datos útiles. Una vez que el paciente se estabilice en un determinado nivel de dosis de metformina, los síntomas gastrointestinales, que son comunes durante el inicio de la terapia, no suelen repetirse. Una posterior aparición de síntomas gastrointestinales puede deberse a la acidosis láctica o a otra enfermedad grave.

Los niveles del lactato plasmático venoso en ayunas por sobre el límite superior normal pero de menos de 5 mmol/L en pacientes en tratamiento con metformina, no necesariamente indican una acidosis láctica inminente, y pueden ser explicables por otros mecanismos tales como una diabetes mal controlada u obesidad, actividad física intensa o problemas técnicos en la manipulación de la muestra.

Debe sospecharse la presencia de acidosis láctica en cualquier paciente diabético con acidosis metabólica si no se cuenta con evidencia de cetoacidosis (cetonuria y cetonemia). La acidosis láctica es una emergencia médica, y por ende debe ser tratada en un entorno hospitalario. En un paciente con acidosis láctica que toma metformina, el medicamento debe suspenderse de inmediato y deben implementarse urgentes medidas de sostén generales. Dado que la metformina es dializable (depuración por arriba de 170 ml/min, bajo buenas condiciones hemodinámicas) se recomienda someter rápidamente al paciente a hemodiálisis para corregir la acidosis y eliminar la acumulación de metformina. Estas medidas suelen dar como resultado una pronta reversión de los síntomas y la recuperación

[Signature]
Dra. CAROL AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.

[Signature]
TAKEDA PHARMA S.A.
NATALIA CERISCIOLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO



del paciente [ver Contraindicaciones].

Pancreatitis

En la experiencia posterior a la comercialización, han sido notificadas reacciones adversas de pancreatitis aguda en pacientes que tomaban alogliptina. Una vez iniciado el tratamiento con NESINA MET, debe observarse cuidadosamente a los pacientes a fin de detectar todo signo o síntoma de pancreatitis. Si se sospecha la existencia de una pancreatitis, debe interrumpirse de inmediato la administración de alogliptina e iniciarse un tratamiento de manejo adecuado de la enfermedad. Se desconoce si los pacientes con historia clínica de pancreatitis presentan un mayor riesgo de desarrollar pancreatitis si utilizan NESINA MET.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves en pacientes tratados con alogliptina en informes posteriores a la comercialización. Entre estas reacciones están las siguientes: anafilaxia, angioedema y enfermedades graves de la piel, como el síndrome de Stevens- Johnson. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, suspenda el tratamiento con NESINA MET, valore las posibles causas del acontecimiento e instaure un tratamiento alternativo para la diabetes [ver Reacciones adversas (6.3)]. Debe guardarse precaución en pacientes con antecedentes de angioedema ante la administración de otros inhibidores de la DPP-4, ya que se desconoce si tales pacientes estarían predispuestos a desarrollar angioedema con NESINA MET.

Efectos hepáticos

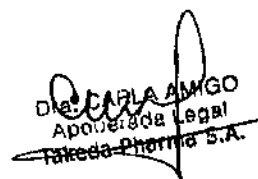
Se han notificado casos de insuficiencia hepática fatal y no fatal en pacientes tratados con alogliptina en informes posteriores a la comercialización, si bien tales informes no incluyen información suficiente para establecer la causa probable [ver Reacciones adversas (6.3)]. En estudios controlados aleatorizados, se han observado elevaciones de la alanina aminotransferasa (ALT) de más de tres veces por sobre el límite superior de la normalidad (LSN) en el 1,3% en los pacientes tratados con alogliptina y en el 1,5% de todos los pacientes tratados con un medicamento comparable.

Los pacientes con diabetes tipo 2 pueden tener un hígado graso que puede causar anomalías de las pruebas hepáticas, así como presentar otras patologías hepáticas, muchas de las cuales pueden tratarse o controlarse. Por lo tanto, se recomienda la determinación de los parámetros hepáticos y la evaluación del paciente antes de iniciar el tratamiento con NESINA MET. Dado que la afectación de la función hepática puede en algunos casos asociarse con la acidosis láctica derivada del uso de la metformina, NESINA MET debe en general evitarse en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática.

Deben realizarse pruebas de la función hepática lo antes posible en pacientes que declaren síntomas que puedan indicar daño hepático, como fatiga, anorexia, malestar abdominal superior derecho, orina oscura o ictericia. En este contexto clínico, si se determina que el paciente presenta elevaciones enzimáticas clínicamente relevantes y si las pruebas hepáticas anormales continúan o empeoran, debe interrumpirse el tratamiento con NESINA MET e investigarse la causa probable. No debe reiniciarse la administración de NESINA MET en estos pacientes sin contar con otra explicación para tales resultados anormales.

Monitoreo de la función renal

Como la metformina se excreta fundamentalmente por la vía renal, el riesgo de acumulación y de acidosis láctica aumenta con el grado de la insuficiencia renal. Por ende,


Dra. DANIELA AMIGO
Aboogada Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
NATALIA CERISCIOLI
CO-DIRECTOR TECNICO

NESINA MET está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal.

Antes de comenzar el tratamiento con NESINA MET y luego por lo menos 1 vez al año, se debe comprobar que la función renal sea normal. Cuando sea previsible el desarrollo de una insuficiencia renal, se debe evaluar la función renal con más frecuencia y suspender el tratamiento con NESINA MET ante la presencia de signos de insuficiencia renal.

El tratamiento con metformina no debe iniciarse en pacientes de ≥ 80 años de edad a menos que la medición de la depuración de creatinina indique la ausencia de disfunción renal, ya que tales pacientes son más propensos a desarrollar acidosis láctica.

Uso de medicación concomitante que puede afectar la función renal o la farmacocinética de la metformina

Se deben usar con precaución los medicamentos concomitantes que pueden afectar la función renal, provocar un cambio hemodinámico significativo o interferir en la farmacocinética de la metformina, como los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal [ver Interacciones medicamentosas].

Estudios radiológicos y procedimientos quirúrgicos

Los estudios radiológicos con medios de contraste intravasculares yodados (por ejemplo, urograma intravenoso, colangiografía intravenosa, angiografía y tomografía computada) pueden provocar una alteración aguda de la función renal, y se han asociado con acidosis láctica en pacientes tratados con la metformina. Por lo tanto, en los pacientes en los que esté previsto realizar un estudio de ese tipo, el tratamiento con NESINA MET debe interrumpirse temporalmente al momento del procedimiento o antes, no debe usarse durante las 48 horas posteriores al mismo y no debe reanudarse hasta que se haya comprobado que la función renal ha vuelto a la normalidad.

El tratamiento con NESINA MET debe interrumpirse temporalmente para llevar a cabo todo procedimiento quirúrgico (salvo en el caso de procedimientos menores no asociados con una restricción en la ingesta de alimentos y líquidos) y no debe reanudarse hasta que se haya comprobado que la función renal ha vuelto a la normalidad.

Estados hipóxicos

El colapso (choque) cardiovascular, la insuficiencia cardíaca congestiva aguda, el infarto agudo de miocardio y otras afecciones caracterizadas por hipoxemia se han asociado con la acidosis láctica y también pueden provocar azotemia prerrenal. Cuando dichos acontecimientos ocurren en pacientes tratados con NESINA MET, su administración debe interrumpirse inmediatamente.

Consumo de alcohol

Dado que el alcohol potencia el efecto de la metformina en el metabolismo del lactato, se debe advertir a los pacientes que no consuman alcohol en exceso durante el tratamiento con NESINA MET.

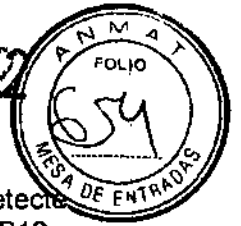
Niveles de vitamina B12

En ensayos clínicos controlados de 29 semanas de duración sobre metformina de liberación inmediata, las concentraciones séricas de vitamina B12 disminuyeron con respecto a los niveles normales en aproximadamente el 7% de los pacientes, sin que se observaran manifestaciones clínicas. No obstante, tal disminución, posiblemente debida a una interferencia entre el complejo vitamina B12 - factor intrínseco y la absorción de vitamina B12, muy rara vez se asocia con anemia y parece ser rápidamente reversible tras la retirada de la metformina o la administración de suplementos de vitamina B12. Se aconseja medir cada año los parámetros hematológicos en los pacientes que reciben

Dra. CARLA AMIGO
Abogada Legal
Takeda Pharma S.A.

TAKEDA PHARMA S.A.
NATALIA CERISCIOLI
CC-DIRECTOR TECNICO

1642



NESINA MET, e investigar y tratar adecuadamente cualquier anomalía que se detecte. Ciertas personas (aquellas con un consumo o absorción insuficientes de vitamina B12 o calcio) parecen estar predispuestas a desarrollar concentraciones de vitamina B12 por debajo de los valores normales. En estos pacientes, pueden ser útiles mediciones regulares de las concentraciones séricas de vitamina B12 cada 2 a 3 años.

Uso con medicamentos que son causa conocida de hipoglucemia

Alogliptina

La insulina y los secretagogos de la insulina, tales como las sulfonilureas, son causa conocida de hipoglucemia. Por lo tanto, puede ser necesario bajar la dosis de insulina o del secretagogo de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se utilicen en combinación con NESINA MET.

Metformina clorhidrato

En circunstancias normales de uso, no se produce hipoglucemia en pacientes que reciben únicamente metformina, pero podría ocurrir cuando la ingesta calórica es insuficiente, cuando el ejercicio extenuante no es compensado por un aumento de la ingesta calórica o en caso de coadministración con otros hipoglucemiantes (como sulfonilureas e insulina) o con etanol. Los pacientes de edad avanzada, los pacientes debilitados o desnutridos y aquellos con insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o intoxicación por alcohol son particularmente vulnerables a los efectos hipoglucemiantes. Puede ser difícil reconocer la hipoglucemia en personas de edad avanzada y en personas que toman bloqueantes beta adrenérgicos

Hallazgos macrovasculares

No se han realizado estudios clínicos que permitan demostrar de modo concluyente la reducción del riesgo macrovascular con la administración de NESINA MET u otro medicamento antidiabético.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, afectaciones a la fertilidad

Alogliptina y metformina clorhidrato

No se han realizado estudios relativos a la carcinogénesis, mutagénesis o afectaciones a la fertilidad con NESINA MET. Los siguientes datos se basan en hallazgos de estudios realizados con alogliptina o metformina individualmente.

Alogliptina

En ratas tratadas con dosis orales de 75, 400, y 800 mg/kg/día de alogliptina durante 2 años, no se observaron tumores con las dosis de 75 mg/kg (aproximadamente 32 veces la dosis clínica máxima recomendada de 25 mg). Con las dosis más altas (aproximadamente 308 veces la máxima dosis clínica recomendada de 25 mg), aumentó una combinación de adenomas del tiroides y carcinomas de células C en las ratas macho, pero no en las hembras. No se observaron tumores en ratones después de la administración de 50, 150 o 300 mg/kg/día de alogliptina durante 2 años (51 veces la máxima dosis clínica recomendada de 25 mg basada en la exposición según ABC).

La alogliptina no es mutagénica ni clastogénica, con y sin activación metabólica, en la prueba de Ames con *S. typhimurium* y *E. coli* o el ensayo citogenético con células de linfoma de ratón. También es negativa en el estudio *in vivo* de micronúcleos en ratón.

En un estudio de fertilidad en ratas, la alogliptina no tuvo efectos adversos sobre el desarrollo embrionario temprano, el apareamiento ni la fertilidad, a dosis de hasta 500 mg/kg/día (172 veces la dosis clínica basada en la exposición plasmática según ABC).

Metformina clorhidrato

Dra. CAROLINA
Apoquerada Legal
Takeda Pharma S.A.

TAKEDA PHARMA S.A.
NATALIA CERISCIOLI
CC-DIRECTOR TÉCNICO

1642



Se llevaron a cabo estudios de carcinogenicidad de largo plazo en ratas (con una duración de la dosificación de 104 semanas) y en ratones (con una duración de la dosificación de 91 semanas) a dosis por arriba de 900 mg/kg/día y de 1,500 mg/kg/día, respectivamente. Estas dosis son aproximadamente cuatro veces la dosis máxima diaria recomendada para humanos de 2000 mg en función de comparaciones de las áreas de superficie corporal. No se encontró evidencia de carcinogenicidad de la metformina en ratones (machos u hembras). Similarmente, no se observó potencial tumorigénico con la metformina en ratas macho. Se observó un aumento en la incidencia de pólipos uterinos en ratas hembras tratadas con dosis de 900 mg/kg/día de metformina.

No hubo evidencia de potencial mutagénico con metformina en las pruebas *in vitro*: test de Ames (*S. typhimurium*), test de mutación de genes (células de linfoma de ratón) o test de aberraciones cromosomáticas (linfocitos humanos). Los resultados de la prueba de micronúcleo en ratón también fueron negativos.

No hubo alteraciones en la fertilidad en ratas macho o hembra con metformina sola cuando se administró a dosis de 600 mg/kg/día, es decir una dosis de aproximadamente tres veces la dosis diaria máxima recomendada para humanos en función de comparaciones del área de superficie corporal

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Embarazo categoría B

Alogliptina y Metformina Clorhidrato

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas con NESINA MET o sus componentes individuales. En función de los datos obtenidos de pruebas con animales, no se prevé que NESINA MET aumente el riesgo de anomalías del desarrollo. Dado que los estudios de reproducción animal no siempre permiten prever la respuesta en seres humanos en términos del riesgo y la exposición, NESINA MET, al igual que otros antidiabéticos, debe usarse durante el embarazo sólo en caso de necesidad absoluta.

No se produjeron anomalías fetales relacionadas con el tratamiento luego de la administración concomitante de 100 mg/kg alogliptina con 150 mg/kg de metformina a ratas gestantes, o aproximadamente 28 y dos veces la cantidad de la dosis clínica de alogliptina (25 mg) y metformina (2000 mg), respectivamente (en función del ABC).

Alogliptina

La alogliptina administrada a conejas y ratas gestantes durante el período de organogénesis no tuvo efectos teratogénicos en dosis de hasta 200 y 500 mg/kg, o 149 veces y 180 veces, respectivamente, la dosis clínica basada en la exposición al fármaco en plasma (ABC).

La administración de alogliptina en dosis de hasta 250 mg/kg (aproximadamente 95 veces la exposición clínica basada en la ABC) a ratas gestantes desde el día 6 de la gestación y el día 20 de la lactancia no dañó al embrión en desarrollo ni afectó negativamente el crecimiento y el desarrollo de la cría.

Se observó la transferencia placentaria de la alogliptina al feto luego de la administración de una dosis oral a ratas gestantes.

Metformina clorhidrato

La metformina no fue teratogénica en ratas y conejas con dosis de hasta 600 mg/kg/día. Esto representa aproximadamente 2 y 6 veces, en ratas y conejas respectivamente, la exposición alcanzada tras la administración de la dosis máxima diaria recomendada en seres humanos, que es de 2000 mg, basándose en la superficie corporal. La metformina clorhidrato no debe usarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario.

Dra. CARLA AMGG
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.

TAKEDA PHARMA S.A.
NATALIA CERISCIOLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO

**Lactancia**

No se realizaron estudios en animales con los componentes combinados de NESINA MET durante la lactancia. En estudios realizados por separado, tanto la alogliptina como la metformina se secretaron en la leche de ratas. Se desconoce si la alogliptina o la metformina se secretan en la leche humana. Dado que muchos fármacos se secretan en la leche humana, debe tenerse precaución al administrar NESINA MET a mujeres que amamantan.

Uso pediátrico

No se han determinado la seguridad y la eficacia de NESINA MET en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico**Alogliptina y Metformina Clorhidrato**

Los pacientes mayores tienen más probabilidad de que su función renal se vea reducida. Como la metformina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal, debe controlarse cuidadosamente la función renal en personas mayores y utilizarse NESINA MET con precaución a medida que la edad avanza [ver Advertencias y precauciones y Farmacología clínica].

De la cantidad total de pacientes (N = 2095) en estudios clínicos de seguridad y eficacia, 343 (16,4%) pacientes tenían más de 65 años y 37 (1,8%), más de 75 años. No se observaron diferencias globales en la seguridad ni la eficacia entre estos pacientes y los más jóvenes. Si bien ni en estas ni en otras experiencias clínicas informadas se identificaron diferencias en las respuestas entre los pacientes mayores y los jóvenes, no puede excluirse una mayor sensibilidad de algunas personas de edad mayor.

Alogliptina

De la cantidad total de pacientes (N=8507) en estudios clínicos de seguridad y eficacia tratados con alogliptina, 2064 (24,3%) pacientes tenían más de 65 años y 341 (4%), más de 75 años. No se observaron diferencias globales en la seguridad ni la eficacia entre los pacientes de 65 años en adelante y los más jóvenes.


Metformina clorhidrato

Los estudios clínicos controlados sobre la metformina no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes de edad avanzada (65 años en adelante) para determinar si su respuesta era diferente de la de pacientes más jóvenes, aunque otros informes de experiencias clínicas no revelaron diferencias de respuesta entre los pacientes de edad avanzada y los jóvenes. La metformina debe usarse solamente en pacientes que tengan una función renal normal. Deben determinarse con prudencia en pacientes de edad avanzada las dosis iniciales y las de mantenimiento de metformina debido a la posible disminución de la función renal en esta población [ver Contraindicaciones, Advertencias y precauciones y Farmacología clínica].

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**Alogliptina y metformina clorhidrato**

La administración de alogliptina 100 mg una vez por día con metformina clorhidrato 1000 mg dos veces por día durante seis días no tuvo un efecto significativo en la farmacocinética de la alogliptina ni de la metformina.

No se han llevado a cabo estudios de interacción medicamentosa de farmacocinética específicos con NESINA MET, si bien tales estudios sí se han realizado con los

Dra. 
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
NATALIA CERISCIOLI
CG-DIRECTOR TÉCNICO



componentes individuales de NESINA MET (alogliptina y metformina).

Alogliptina

La alogliptina se excreta principalmente por la vía renal y el metabolismo relacionado con las enzimas CYP es insignificante

Evaluación in vitro de las interacciones medicamentosas

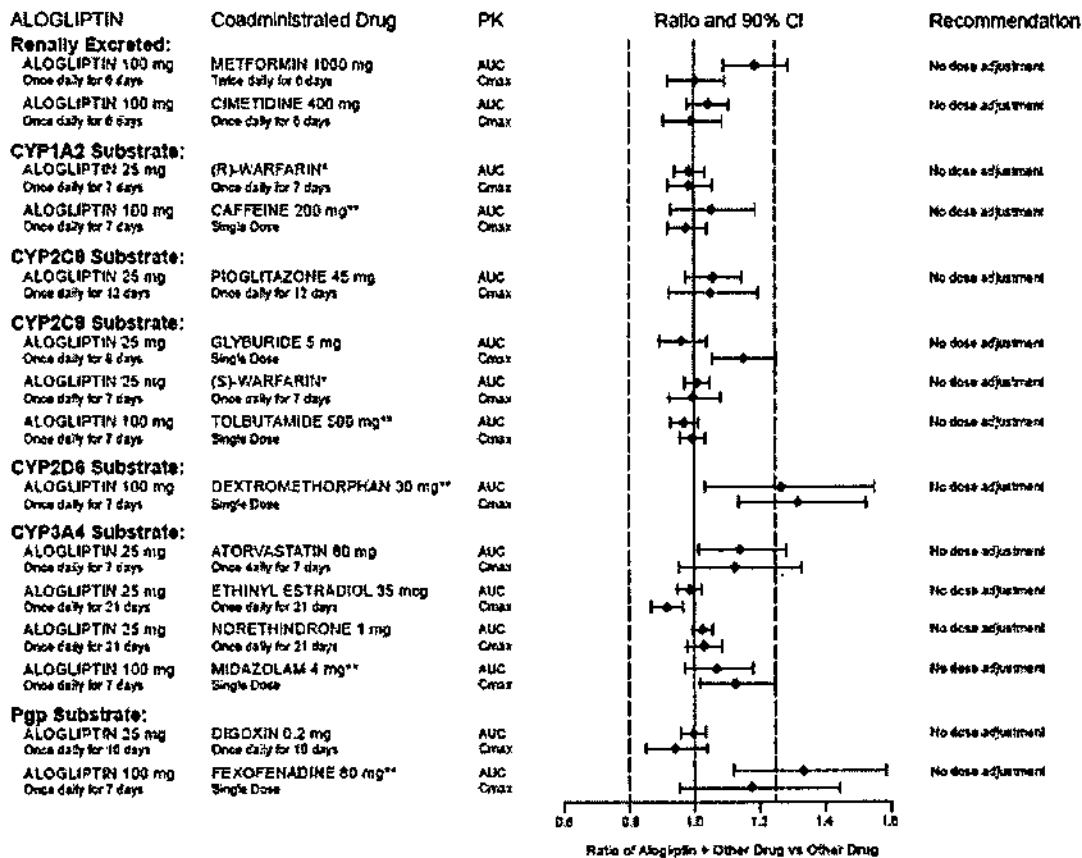
In vitro, la alogliptina no es ni un inductor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4, ni un inhibidor de CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 y CYP2D6 a concentraciones clínicamente relevantes.

Evaluación in vivo de las interacciones medicamentosas

Efectos de la alogliptina en la farmacocinética de otros fármacos

En los estudios clínicos realizados, la alogliptina no aumentó significativamente la exposición sistémica a los siguientes fármacos que son metabolizados por las isoenzimas CYP o que se excretan sin cambios por la orina. (Figura 1). No se recomienda ajustar la dosis de alogliptina en función de los resultados de los estudios de farmacocinética descriptos.

Figura 1. Efectos de la alogliptina en la exposición farmacocinética a otros fármacos



*La warfarina se administró una vez por día a una dosis estable en el rango de 1 mg a 10 mg. La alogliptina no tiene ningún efecto significativo en el tiempo de la protrombina (TP) o en el Índice normalizado internacional (INI).

Dra. CARLA M. [Signature]
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.

[Signature]
TAKEDA PHARMA S.A.
NATALIA CERISCIOLI
C.O.-DIRECTOR TÉCNICO

1642

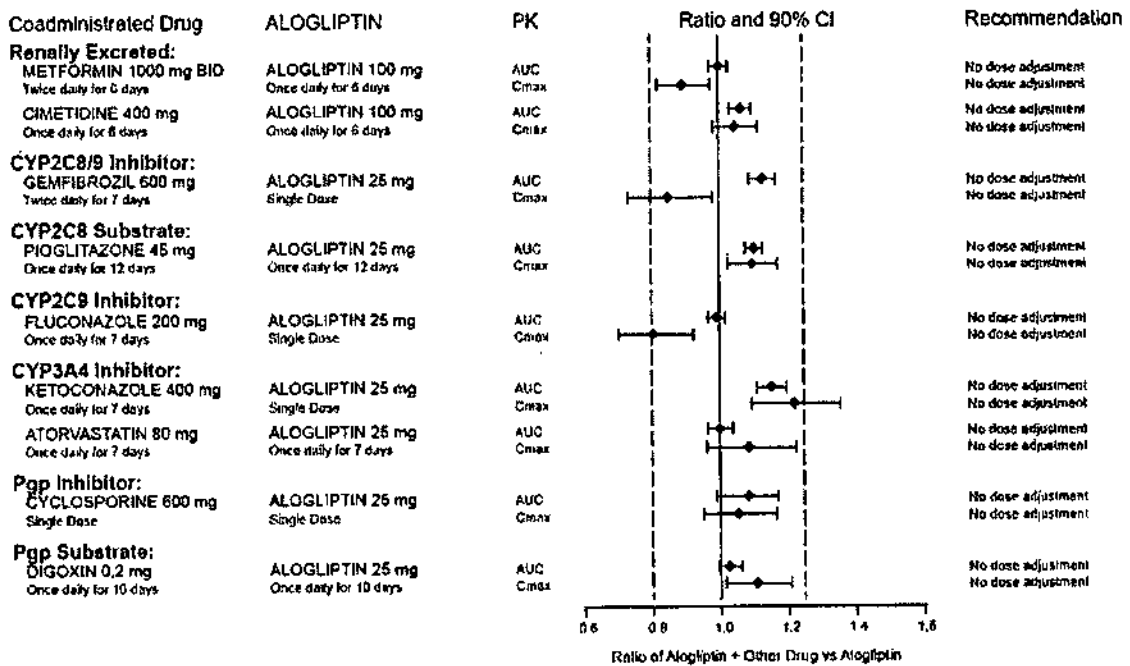


**La cafeína (sustrato 1A2), la tolbutamida (sustrato 2C9), el dextrometorfano (sustrato 2D6), midazolam (sustrato 3A4) y fexofenadina (sustrato P-gp) se administraron como un cóctel

Efectos de otros fármacos en la farmacocinética de la alogliptina

No se registraron cambios clínicamente significativos en la farmacocinética de la alogliptina cuando la alogliptina se administra concomitantemente con los fármacos que se describen a continuación (Figura 2).

Figura 2. Efecto de otros fármacos en la exposición farmacocinética de la alogliptina



Metformina clorhidrato

Inhibidores de la anhidrasa carbónica

El topiramato u otros inhibidores de la anhidrasa carbónica (p. ej., zonisamida, acetazolamida o diclorfenamida) con frecuencia reducen el bicarbonato sérico e inducen la aparición de acidosis metabólica hiperclorémica sin desfase aniónico. El uso concomitante de estos fármacos puede inducir la aparición de acidosis metabólica; deben utilizarse con suma precaución en pacientes tratados con metformina, ya que puede aumentar el riesgo de acidosis láctica.

Fármacos catiónicos

Los fármacos catiónicos (por ej., amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno, trimetoprima o vancomicina) que se eliminan por secreción tubular renal teóricamente pueden interactuar con la metformina al competir por los sistemas comunes de transporte tubular renal. Si bien tales interacciones siguen siendo teóricas (excepto en el caso de la cimetidina), se recomienda vigilar cuidadosamente al paciente y ajustar la dosis de NESINA MET y/o del fármaco interferente en los pacientes que toman fármacos catiónicos que se excretan a través del sistema de secreción tubular renal proximal.

Dra. CARLA AMISO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.

TAKEDA PHARMA S.A.
NATALIA CERISCIOLI
CG-DIRECTOR TÉCNICO




Uso de Metformina con otros fármacos

Ciertos fármacos pueden predisponer a la hiperglucemia y provocar una pérdida del control glucémico. Estos fármacos incluyen las tiazidas y otros diuréticos, corticoesteroides, fenotiazinas, productos tiroideos, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, bloqueadores de los canales de calcio e isoniazida. Cuando se administran estos fármacos a un paciente tratado con NESINA MET, éste debe mantenerse bajo estricta observación para detectar una posible pérdida del control glucémico. Cuando se interrumpe la administración de dichos fármacos a un paciente tratado con NESINA MET, éste debe mantenerse bajo estricta observación para detectar una posible hipoglucemia.

Se han llevado adelante estudios de interacción farmacocinéticas de la metformina (Cuadros 1 y 2).

Cuadro 1. Efecto del fármaco coadministrado en la exposición sistémica de la metformina plasmática				
Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado*	Dosis de la metformina clorhidrato*	Índice medio geométrico (Índice con /sin el fármaco coadministrado) Sin efecto = 1,00	
			ABC [†]	C _{máx}
No fue necesario ajustar la dosis para los siguientes fármacos:				
Gliburida	5 mg	500 mg [‡]	0,98 [§]	0,99 [§]
Furosemida	40 mg	850 mg	1,09 [§]	1,22 [§]
Nifedipina	10 mg	850 mg	1,16	1,21
Propranolol	40 mg	850 mg	0,90	0,94
Ibuprofeno	400 mg	850 mg	1,05 [§]	1,07 [§]
Los fármacos catiónicos eliminados por secreción tubular renal pueden reducir la eliminación de la metformina: usar con precaución [ver Advertencias y precauciones e Interacciones medicamentosas]				
Cimetidina	400 mg	850 mg	1,40	1,61
Los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden causar acidosis metabólica: usar con precaución [ver Advertencias y precauciones (5) e Interacciones medicamentosas (7)]				
Topiramato	100 mg [¶]	500 mg [¶]	1,25 [¶]	1,17
*Tanto la metformina como los fármacos coadministrados se proporcionaron en dosis únicas [†] ABC = ABC _{0-24h} [‡] Metformina clorhidrato en comprimidos de liberación prolongada 500 mg [§] Índice del promedio aritmético [¶] En un estado estable con topiramato 100 mg cada 12 horas y metformina 500 mg cada 12 horas; ABC = ABC _{0-12h}				

Cuadro 2. Efecto de la metformina en la exposición sistémica del fármaco coadministrado				
Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado*	Dosis de la metformina clorhidrato*	Índice medio geométrico (Índice con /sin el fármaco coadministrado) Sin efecto = 1,00	
			ABC [†]	C _{máx}
No fue necesario ajustar la dosis para los siguientes fármacos:				

Dra. 
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
NATALIA CERISCIOLI
CG-DIRECTOR TÉCNICO

1642



Gliburida	5 mg	500 mg [‡]	0,78 [§]	0,63 [§]
Furosemida	40 mg	850 mg	0,87 [§]	0,69 [§]
Nifedipina	10 mg	850 mg	1,10 [‡]	1,08
Propranolol	40 mg	850 mg	1,01 [‡]	0,94
Ibuprofeno	400 mg	850 mg	0,97 [¶]	1,01 [¶]
Cimetidina	400 mg	850 mg	0,95 [‡]	1,01

* Tanto la metformina como los fármacos coadministrados se proporcionaron en dosis únicas
[†]ABC = ABC₀₋₂₄
[‡]ABC₀₋₂₄ hr notificada
[§] Índice del promedio aritmético, valor p de diferencia <0,05
[¶] Índice del promedio aritmético

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia en Estudios Clínicos

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios realizados respecto de otro fármaco y pueden no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

Alogliptina y metformina clorhidrato

Más de 2700 pacientes con diabetes tipo 2 recibieron alogliptina coadministrada con metformina en cuatro grandes estudios clínicos aleatorizados, controlados y doble ciego. La exposición media a NESINA MET fue de 58 semanas, con más de 1400 sujetos tratados por más de un año. Los estudios abarcaron dos ensayos controlados por placebo de 26 semanas, un ensayo controlado con activo de 52 semanas de duración y un análisis interino de un ensayo de control activo de 104 semanas de duración. En el brazo de NESINA MET, la duración media de la diabetes fue de seis años aproximadamente, el índice medio de masa corporal (IMC) fue de 31 kg/m² (el 56% de los pacientes tenían un IMC ≥30 kg/m²) y la edad promedio fue de 55 años (18% de los pacientes ≥65 años de edad).

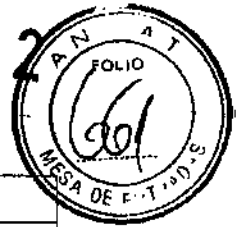
En un análisis conjunto de estos cuatro estudios clínicos controlados, la incidencia global de las reacciones adversas fue del 74% en pacientes tratados con NESINA MET en comparación con el 75% del grupo que recibió el placebo. La interrupción global del tratamiento debido a eventos adversos fue del 6,2% con NESINA MET en comparación con el 1,9% con el placebo, el 6,4% con la metformina y el 5,0% con la alogliptina.

En el Cuadro 3, se resumen las reacciones adversas notificadas en el ≥4% de los pacientes tratados con NESINA MET y con mayor frecuencia que en pacientes que recibieron alogliptina, metformina o un placebo.

Cuadro 3. Reacciones adversas notificadas en el ≥4% de los pacientes tratados con NESINA MET y con mayor frecuencia que en pacientes que recibieron alogliptina, metformina o un placebo				
Cantidad de Pacientes (%)				
	NESINA MET*	Alogliptina [†]	Metformina [‡]	Placebo
	N=2794	N=222	N=1592	N=106
Infección del tracto respiratorio superior	224 (8,0)	6 (2,7)	105 (6,6)	3 (2,8)

Dra. CARLA AMIGO
 Apotecaria Leg.
 Takeda Pharma S.A.

TAKEDA PHARMA S.A.
 NATALIA CERISCIOLI
 CC-DIRECTOR TÉCNICO



Nasofaringitis	191 (6,8)	7 (3,2)	93 (5,8)	2 (1,9)
Diarrea	155 (5,5)	4 (1,8)	105 (6,6)	3 (2,8)
Hipertensión	154 (5,5)	5 (2,3)	96 (6,0)	6 (5,7)
Cefalea	149 (5,3)	11 (5,0)	74 (4,6)	3 (2,8)
Dolor lumbar	119 (4,3)	1 (0,5)	72 (4,5)	1 (0,9)
Infección del tracto urinario	116 (4,2)	4 (1,8)	59 (3,7)	2 (1,9)

*NESINA MET – incluye datos tomados conjuntamente de los pacientes que recibieron alogliptina en dosis de 25 y 12,5 mg combinadas con diversas dosis de metformina.

†Alogliptina – incluye datos tomados conjuntamente de los pacientes que recibieron alogliptina en dosis de 25 y 12,5 mg.

‡Metformina – incluye datos tomados conjuntamente de los pacientes que recibieron diversas dosis de metformina.

Hipoglucemia

En un estudio controlado con placebo, doble ciego y de 26 semanas de duración, en el que se administró alogliptina en combinación con metformina, la cantidad de pacientes que tuvieron hipoglucemia fue del 1,9% en el grupo de alogliptina 12,5 mg con metformina clorhidrato 500 mg, del 5,3% en el grupo de alogliptina 12,5 mg con metformina clorhidrato 1000 mg, del 1,8% en el grupo de metformina clorhidrato 500 mg y del 6,3% en el grupo de metformina clorhidrato 1000 mg.

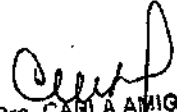
En un estudio controlado con placebo de 26 semanas de duración, en el que se administró alogliptina 25 mg una vez por día como tratamiento adicional a la terapia con metformina, la cantidad de pacientes que informaron eventos hipoglucémicos fue de 0% en el grupo de alogliptina con metformina y del 2,9% en el grupo de placebo.

En un estudio controlado con activo, doble ciego, de 52 semanas de duración, en el cual se administró alogliptina una vez por día como terapia adicional a una combinación de pioglitazona 30 mg y metformina en comparación con una dosis ajustada de pioglitazona de 30 mg a 45 mg y metformina, la cantidad de pacientes que informaron haber tenido hipoglucemia fue del 4,5% en el grupo de alogliptina de 25 mg con pioglitazona 30 mg y metformina versus un 1,5% en el grupo de pioglitazona 45 mg con metformina.

En un análisis provisorio realizado en el marco de un estudio doble ciego controlado con activo de 104 semanas, en el cual se administró alogliptina 25 mg en combinación con metformina, la cantidad de pacientes que informaron casos de hipoglucemia fue del 1,4% en el grupo de alogliptina 25 mg con metformina versus el 23,8% en el grupo de glipizida con metformina.

Alogliptina

Aproximadamente 8.500 pacientes con diabetes tipo 2 han sido tratados con alogliptina en 14 ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con aproximadamente 2900 sujetos asignados aleatoriamente a un placebo y aproximadamente 2200 a un comparador activo. La exposición media a alogliptina fue de 40 semanas, con más de 2400 sujetos tratados durante más de un año. Entre estos pacientes, el 63% tenía antecedentes de hipertensión, el 51% tenía antecedentes de dislipidemia, el 25% tenía antecedentes de infarto de miocardio, el 8% tenía un historial de angina inestable y el 7% tenía antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva. La duración media de la diabetes tipo 2 fue de 7 años, con un 51% de los pacientes con un índice de masa corporal $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$, y una media de edad de 57 años (24% de los pacientes ≥ 65 años de edad). Se realizaron dos estudios en monoterapia controlados con placebo de 12 y 26 semanas de


Dra. CARLA AMIGO
Adoptado Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
NATALIA CERISCIOLI
CG-DIRECTOR TÉCNICO



duración en pacientes tratados con alogliptina 12,5 mg diarios, alogliptina 25 mg diarios y un placebo. Además, otros cuatro estudios clínicos adicionales de combinación y controlados por placebo de 26 semanas de duración utilizaron una terapia combinada con metformina, una sulfonilurea, una tiazolidinediona e insulina.

Se llevaron a cabo cuatro ensayos controlados con un placebo y otro controlado con una sustancia activa de 16 semanas a 2 años de duración en combinación con metformina, en combinación con pioglitazona y con pioglitazona agregada a un tratamiento de fondo con metformina.

Se llevaron a cabo tres estudios controlados con activo de 52 semanas de duración en pacientes tratados con pioglitazona y metformina, en combinación con metformina y como monoterapia en comparación con glipizida.

En un análisis conjunto de estos 14 ensayos clínicos controlados, la incidencia global de eventos adversos fue del 66% en los pacientes tratados con alogliptina 25 mg en comparación con el 62% con placebo y el 70% con otro antidiabético. La interrupción total de la terapia debido a eventos adversos fue del 4,7% para la alogliptina 25 mg en comparación con el 4,5% para el placebo y el 6,2%, para el otro antidiabético (comparador activo).

En el Cuadro 4, se resumen las reacciones adversas notificadas en $\geq 4\%$ de los pacientes tratados con alogliptina 25 mg y con mayor frecuencia que en los pacientes que recibieron el placebo.

Cuadro 4. Reacciones adversas notificadas en $\geq 4\%$ de los pacientes tratados con alogliptina 25 mg y con mayor frecuencia que en los pacientes que recibieron el placebo			
	Cantidad de pacientes (%)		
	Alogliptina 25 mg	Placebo	Comparador activo
	N=5902	N=2926	N=2257
Nasofaringitis	257 (4,4)	89 (3,0)	113 (5,0)
Cefalea	247 (4,2)	72 (2,5)	121 (5,4)
Infección del tracto respiratorio superior	247 (4,2)	61 (2,1)	113 (5,0)

Pancreatitis

En 11 (0,2%) de los 5902 pacientes que recibieron alogliptina en dosis de 25 mg al día se desarrolló pancreatitis en comparación con 5 de 5183 (<0,1%) pacientes que recibieron un placebo u otros fármacos.

Reacciones de hipersensibilidad

En un análisis conjunto, la incidencia global de reacciones de hipersensibilidad fue de 0,6% con alogliptina 25 mg en comparación con el 0,8% con todos los demás fármacos. Solo se observó un caso de enfermedad del suero en un paciente tratado con alogliptina 25 mg.

Hipoglucemia

Se documentaron los eventos de hipoglucemia en función del valor de la glucosa en sangre y/o signos clínicos y síntomas de hipoglucemia.

En el estudio con la monoterapia, la incidencia de la hipoglucemia fue del 1,5% en los pacientes tratados con alogliptina en comparación con el 1,6% tratado con placebo. El uso

Dra. CAROL AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.

TAKEDA PHARMA S.A.
NATALIA CERISCIOLI
CG-DIRECTOR TÉCNICO



de alogliptina como tratamiento adicional a la gliburida o insulina no aumentó la incidencia de la hipoglucemia en comparación con el placebo. En un estudio comparativo de la monoterapia de alogliptina con una sulfonilurea en pacientes de edad avanzada, la incidencia de la hipoglucemia fue del 5,4% con alogliptina comparado con el 26% de la glipizida.

Metformina clorhidrato

Cuadro 5. Reacciones adversas más comunes ($\geq 5\%$) en un estudio clínico controlado con placebo de una monoterapia de metformina*

Reacciones adversas	Monoterapia de metformina (n=141)	Placebo (n=145)
	% de pacientes	
Diarrea	53,2	11,7
Náuseas/vómitos	25,5	8,3
Flatulencia	12,1	5,5
Astenia	9,2	5,5
Indigestión	7,1	4,1
Malestar abdominal	6,4	4,8
Cefalea	5,7	4,8

*Reacciones más habituales en los pacientes que recibieron metformina en comparación con los que recibieron el placebo.

Anormalidades de laboratorio

Alogliptina y metformina clorhidrato

No hubo cambios clínicamente significativos en los parámetros hematológicos, química sérica, o análisis de orina.

Alogliptina

No hubo cambios clínicamente significativos en los parámetros hematológicos, química sérica, o análisis de orina en los pacientes tratados con alogliptina.

Metformina clorhidrato

La metformina puede bajar las concentraciones séricas de la vitamina B12. Se aconseja medir anualmente los parámetros hematológicos en pacientes bajo tratamiento con NESINA MET, y toda anomalía que se detecte debe ser adecuadamente investigada y manejada [ver Advertencias y precauciones].

Experiencia posterior a la comercialización

Alogliptina

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la comercialización de la alogliptina fuera de EE.UU. Dado que estas reacciones son notificadas voluntariamente por una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar confiablemente su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco. Las reacciones de hipersensibilidad incluyen las siguientes: anafilaxis, angioedema, exantema, urticaria y graves reacciones adversas cutáneas, como el síndrome de Stevens-Johnson, elevaciones de las enzimas hepáticas, insuficiencia hepática fulminante y pancreatitis.

Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.

TAKEDA PHARMA S.A.
NATALIA CERISCIOLI
CG-DIRECTOR TÉCNICO

1642



ESTUDIOS CLÍNICOS

La coadministración de alogliptina y metformina se ha estudiado en pacientes con diabetes tipo 2 sin controles adecuados ya sea únicamente con dieta y actividad física, solo con metformina o con metformina en combinación con una tiazolidinediona.

No se han realizado estudios clínicos para comprobar la eficacia de NESINA MET; sin embargo, se demostró la bioequivalencia de NESINA MET con la coadministración de comprimidos de alogliptina y metformina, y la eficacia de la combinación de la alogliptina y la metformina ha sido demostrada en tres estudios de eficacia de Fase 3.

Un total de 2095 pacientes con diabetes tipo 2 se distribuyó aleatoriamente en tres estudios doble ciego controlados con placebo o con activo para determinar la seguridad y la eficacia clínicas del fármaco y evaluar los efectos de NESINA MET en el control glucémico. La distribución racial de los pacientes expuestos al estudio del medicamento fue la siguiente: 69,2% de raza blanca, 16,3% asiáticos, 6,5% de raza negra y 8,0% de otras razas. La distribución étnica fue de un 24,3% de hispanos. Los pacientes tenían una edad promedio de aproximadamente 54,4 años (rango de 22 a 80 años). En los pacientes con diabetes tipo 2, el tratamiento con NESINA MET produjo mejoras clínicamente significativas y de importancia estadística en A1c versus el comparador. Como es típico en los ensayos de agentes para el tratamiento de la diabetes tipo 2, la reducción media del A1c con NESINA MET parece relacionarse con el grado de la elevación del A1c en el punto de referencia.

Coadministración de alogliptina y metformina en pacientes con diabetes tipo 2 con un régimen dietario y actividad física inadecuadamente controlados.

En un estudio controlado con placebo, doble ciego y de 26 semanas de duración, un total de 784 pacientes con inadecuado control de su dieta y actividad física únicamente (punto de referencia medio A1c = 8,4%) se asignaron aleatoriamente a uno de siete grupos de tratamiento: placebo; metformina clorhidrato 500 mg o metformina clorhidrato 1000 mg dos veces por día, alogliptina 12,5 mg dos veces por día, o alogliptina 25 mg diarios; alogliptina 12,5 mg en combinación con metformina clorhidrato 500 mg o metformina clorhidrato 1000 mg dos veces por día. Ambos brazos del tratamiento de coadministración (alogliptina 12,5 mg + metformina clorhidrato 500 mg y alogliptina 12,5 mg + metformina clorhidrato 1000 mg) dieron como resultado mejoras significativas en A1c (Figura 3) y FPG al compararse con sus respectivos tratamientos individuales con alogliptina y metformina (Cuadro 6). Ambos brazos del tratamiento de coadministración exhibieron mejoras en la glucosa postprandial de dos horas (PPG) en comparación con la alogliptina o la metformina por separado (Cuadro 6). El 12% de los pacientes que recibieron alogliptina 12,5 mg + metformina clorhidrato 500 mg, el 3% de los pacientes que recibieron alogliptina 12,5 mg + metformina clorhidrato 1000 mg, el 17% de los pacientes que recibieron alogliptina 12,5 mg, el 23% de los pacientes que recibieron metformina clorhidrato 500 mg, el 11% de los pacientes que recibieron metformina clorhidrato 1000 mg y el 39% de los pacientes que recibieron un placebo necesitaron rescate glucémico.

Las mejoras en el A1c no se vieron afectadas por el género, la edad, la raza o el IMC en el punto de referencia. La disminución media del peso corporal fue similar en el grupo que recibió solo metformina o alogliptina al ser coadministrada con metformina. Los efectos de los lípidos fueron neutrales.

Cuadro 6. Parámetros glucémicos en la semana 26 para la alogliptina y metformina administradas individualmente y en combinación a pacientes con diabetes tipo 2

Dra. CARRAJAM/GO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.

TAKEDA PHARMA S.A.
NATALIA CERISCIOLI
LC-DIRECTOR TÉCNICO

1642



	Placebo	Alogliptina 12,5 mg dos veces por día	Metformina clorhidrato 500 mg dos veces por día	Metformina clorhidrato 1000 mg dos veces por día	Alogliptina 12,5 mg + Metformina clorhidrato 500 mg dos veces por día	Alogliptina 12,5 mg + Metformina clorhidrato 1000 mg dos veces por día
A1c (%)*	N=102	N=104	N=103	N=108	N=102	N=111
Punto de referencia (medio)	8,5	8,4	8,5	8,4	8,5	8,4
Variación desde el punto de referencia (media ajustada [†])	0,1	-0,6	-0,7	-1,1	-1,2	-1,6
Diferencia respecto de la metformina (media ajustada [†] con un coeficiente de intervalo del 95%)	-	-	-	-	-0,6 [‡] (-0,9, -0,3)	-0,4 [‡] (-0,7, -0,2)
Diferencia respecto de la alogliptina (media ajustada [†] con un coeficiente de intervalo del 95%)	-	-	-	-	-0,7 [‡] (-1,0, -0,4)	-1,0 [‡] (-1,3, -0,7)
% de pacientes (n/N) que alcanzaron A1c <7% [§]	4% (4/102)	20% (21/104)	27% (28/103)	34% (37/108)	47% [‡] (48/102)	59% [‡] (66/111)
FPG (mg/dL)*	N=105	N=106	N=106	N=110	N=106	N=112
Punto de referencia (medio)	187	177	180	181	176	185
Variación desde el punto de referencia (media ajustada [†])	12	-10	-12	-32	-32	-46
Diferencia respecto de la metformina (media ajustada [†] con un coeficiente de intervalo del 95%)	-	-	-	-	-20 [‡] (-33, -8)	-14 [‡] (-26, -2)
Diferencia respecto de la alogliptina (media ajustada [†] con un coeficiente de intervalo del 95%)	-	-	-	-	-22 [‡] (-35, -10)	-36 [‡] (-49, -24)
2- PPG por hora (mg/dL)	N=26	N=34	N=28	N=37	N=31	N=37
Punto de referencia (medio)	263	272	247	266	261	268
Variación desde el punto de referencia (media ajustada [†])	-21	-43	-49	-54	-68	-86 [‡]
Diferencia respecto de la metformina (media ajustada [†] con un coeficiente de intervalo del 95%)	-	-	-	-	-19 (-49, 11)	-32 [‡] (-58, -5)

Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.

TAKEDA PHARMA S.A.
NATALIA CERISCIOLI
CC-DIRECTOR TÉCNICO



Diferencia respecto de la alogliptina (media ajustada † con un coeficiente de intervalo del 95%)	-	-	-	-	-25 (-53, 3)	-43 [†] (-70, -16)
--	---	---	---	---	-----------------	--------------------------------

*Población con intención de tratar según la última observación del estudio anterior a la interrupción del medicamento bajo estudio doble ciego o terapia de rescate con sulfonilurea para pacientes que necesitaron el rescate

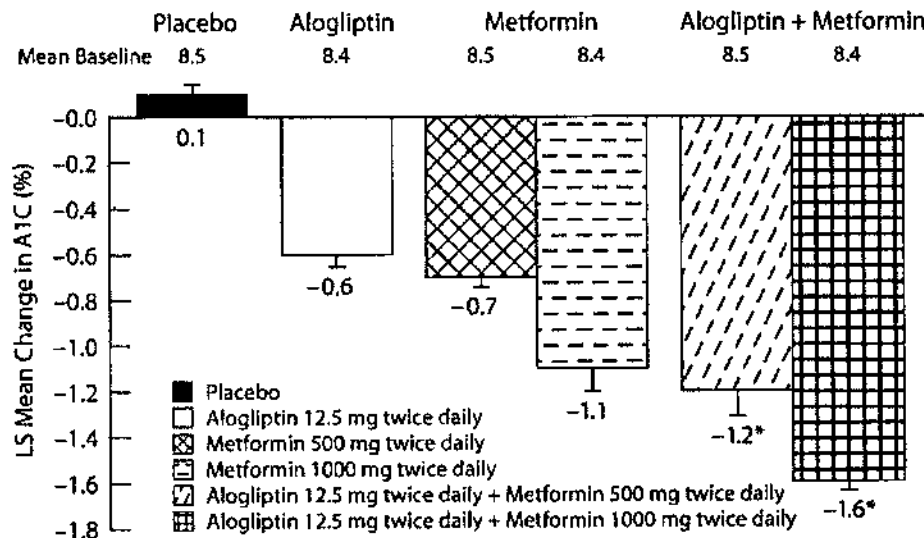
†Media de mínimos cuadrados ajustados según el tratamiento, la región geográfica y el valor de referencia

‡p<0,05 en comparación con metformina y alogliptina por separado

§Comparado según regresión logística

¶ Población con intención de tratar según datos disponibles en la semana 26

Figura 3. Cambio desde el valor de referencia de A1c en la semana 26 con alogliptina y metformina por separado y con alogliptina en combinación con metformina



Intent-to-treat population using last observation on study prior to discontinuation of double-blind study medication or sulfonylurea rescue therapy for patients needing rescue.

*P<0.001 when compared to metformin and alogliptin alone.

Coadministración de alogliptina y metformina en pacientes con diabetes tipo 2 con control inadecuado bajo tratamiento con metformina únicamente

En un estudio controlado con placebo y doble ciego de 26 semanas, un total de 527 pacientes que ya estaban tomando metformina (punto de referencia medio del A1c = 8%) se asignaron aleatoriamente a los siguientes grupos: alogliptina 12,5 mg, alogliptina 25 mg, o un placebo una vez por día. Se mantuvo a los pacientes bajo una dosis estable de metformina clorhidrato (dosis diaria media = 1700 mg) durante el tratamiento. La alogliptina 25 mg en combinación con la metformina arrojó mejoras estadísticamente significativas respecto del punto de referencia en A1c y FPG en la semana 26, en comparación con el grupo que recibió el placebo (Cuadro 7). El 8% de los pacientes que recibieron alogliptina 25 mg y el 24% de pacientes que recibieron el placebo necesitaron rescate glucémico. Las mejoras en el A1c no se vieron afectadas por el género, la edad, la raza o el IMC en el punto de referencia.

Carla Amigo
 Dra. CARLA AMIGO
 Apoderada Legal
 Takeda Pharma S.A.

Natalia Ceriscioli
 TAKEDA PHARMA S.A.
 NATALIA CERISCIOLI
 LC-DIRECTOR TÉCNICO



La disminución media del peso corporal fue similar en el grupo que recibió alogliptina 25 mg y en el del placebo al ser coadministrada con metformina. Los efectos de los lípidos fueron también neutrales.

Cuadro 7. Parámetros glucémicos en la semana 26 en un estudio controlado con placebo de alogliptina como terapia adicional a la metformina*		
	Alogliptina 25 mg + metformina	Placebo + metformina
A1c (%)	N=203	N=103
Punto de referencia (medio)	7,9	8,0
Variación desde el punto de referencia (media ajustada†)	-0,6	-0,1
Diferencia respecto del placebo (media ajustada † con un coeficiente de intervalo del 95%)	-0,5‡ (-0,7, -0,3)	-
% de pacientes (n/N) que alcanzaron un A1c ≤7%‡	44% (92/207)‡	18% (19/104)
FPG (mg/dL)	N=204	N=104
Punto de referencia (medio)	172	180
Variación desde el punto de referencia (media ajustada†)	-17	0
Diferencia respecto del placebo (media ajustada † con un coeficiente de intervalo del 95%)	-17‡ (-26, -9)	-

* Población con intención de tratar según la última observación del estudio,

† Media de mínimos cuadrados ajustados según el tratamiento, la región geográfica y el valor de referencia de la metformina,

‡p<0,001 en comparación con placebo,

Tratamiento adicional con alogliptina en pacientes con diabetes tipo 2 con control inadecuado en la combinación de metformina y pioglitazona

En un estudio de 52 semanas controlado con un comparador activo, un total de 803 pacientes con control inadecuado (valor de referencia medio de A1c = 8,2%) en tratamiento con pioglitazona 30 mg y metformina se asignaron aleatoriamente a una terapia adicional de una dosis diaria de alogliptina 25 mg o el ajuste de la dosis de pioglitazona de 30 mg a 45 mg luego de un periodo de pre-entrada de cuatro semanas en ciego simple controlado con placebo. Se mantuvo a los pacientes en un esquema de dosis estable de metformina clorhidrato (dosis diaria media = 1700 mg). A los pacientes que no pudieron alcanzar los objetivos de hiperglucemia previstos durante el tratamiento de 52 semanas de duración se les brindó un tratamiento de rescate glucémico.

En combinación con pioglitazona y metformina, alogliptina 25 mg demostró ser estadísticamente superior para la reducción de A1c y FPG en comparación con el ajuste de la dosis de la dosis de pioglitazona de 30 a 45 mg en las semanas 26 y 52 (Cuadro 8). El 11% de los pacientes que recibió alogliptina 25 mg en combinación con pioglitazona 30 mg

Dra. CARLA AMIGO
Apodadora legal
Takeda Pharma S.A.

TAKEDA PHARMA S.A.
NATALIA CERISCIOLI
CG-DIRECTOR TÉCNICO



y metformina y el 22% de pacientes que recibió la dosis superior de pioglitazona en combinación con metformina necesitaron rescate glucémico.

Las mejoras en el A1c no se vieron afectadas por el género, la edad, la raza o el IMC en el punto de referencia. El aumento medio del peso corporal fue similar en ambos brazos del tratamiento. Los efectos de los lípidos fueron neutrales.

Cuadro 8. Parámetros glucémicos en la semana 52 en un estudio controlado con activo de alogliptina como tratamiento adicional combinado con metformina y pioglitazona*		
	Alogliptina 25 mg + pioglitazona 30 mg + metformina	Pioglitazona 45 mg + metformina
A1c (%)	N=397	N=394
Punto de referencia (medio)	8,2	8,1
Variación desde el punto de referencia (media ajustada†)	-0,7	-0,3
Diferencia respecto de la pioglitazona 45 mg + metformina* (media ajustada ‡ con un coeficiente de intervalo del 95%)	-0,4 [‡] (-0,5, -0,3)	-
% de pacientes (n/N) que alcanzaron A1c ≤7%	33% (134/404) [§]	21% (85/399)
FPG (mg/dL)*	N=399	N=396
Punto de referencia (medio)	162	162
Variación desde el punto de referencia (media ajustada†)	-15	-4
Diferencia respecto de la pioglitazona 45 mg + metformina* (media ajustada ‡ con un coeficiente de intervalo del 95%)	-11 [§] (-16, -6)	-

* Población con intención de tratar según la última observación del estudio,

† Media de mínimos cuadrados ajustados según el tratamiento, el valor de referencia, la región geográfica y la dosis de referencia de metformina,

‡ No inferior y estadísticamente superior a la metformina más pioglitazona en el nivel de significación unilaterial de 0,025

§p<0,001 en comparación con pioglitazona 45 mg + metformina

ANTAGONISMOS Y ANTIDOTISMOS

No se conocen hasta el presente.

SOBREDOSIFICACIÓN

Alogliptina

Las dosis más altas de alogliptina administradas en ensayos clínicos fueron dosis únicas de 800 mg a sujetos sanos y dosis de 400 mg una vez por día durante 14 días a pacientes con diabetes tipo 2 (equivalente a 32 veces y 16 veces la dosis clínica recomendada, respectivamente). A esas dosis, no se observaron eventos adversos que exijan limitar las dosis.

En caso de sobredosis, es razonable implementar el monitoreo clínico necesario y las terapias de sostén que correspondan según el estado clínico del paciente. Según el criterio

Dra. CARLA BUENO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.

TAKEDA PHARMA S.A.
NATALIA CERISCIOLI
CC-DIRECTOR TÉCNICO

1642



clínico, puede ser razonable iniciar la remoción del material no absorbido del tracto gastrointestinal.

La alogliptina es mínimamente dializable; en el curso de una sesión de hemodiálisis de tres horas, fue eliminado aproximadamente el 7% del fármaco. Por lo tanto, es poco probable que la hemodiálisis sea beneficiosa en el contexto de una sobredosis. Se desconoce si la alogliptina es dializable vía diálisis peritoneal.

Metformina clorhidrato

Se han producido sobredosis de clorhidrato de metformina, incluida la ingesta de cantidades superiores a los 50 g. Se notificó hipoglucemia en aproximadamente el 10% de los casos, pero no se estableció una asociación causal con el clorhidrato de metformina. Se informó acidosis láctica en aproximadamente un 32% de los casos de sobredosis de metformina [ver Advertencias y precauciones (5.1)]. La metformina es dializable, con una depuración de hasta 170 ml/min en buenas condiciones hemodinámicas. Por lo tanto, la hemodiálisis puede resultar útil para eliminar el fármaco acumulado cuando se sospecha sobredosis de metformina.

En la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648/658-7777.

Optativamente con otros Centros de Intoxicaciones.

**MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS
FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica.

PRESENTACIONES

Envases con 30 y 60 comprimidos recubiertos de 12,5/500 mg y 12,5/1000 mg respectivamente.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Almacenar a 25°C; se permiten variaciones de entre 15° a 30°C.

Mantener el recipiente bien cerrado y protegido de la humedad.

Manténgase en el envase original.

CÓDIGO ATC: A10BH04.

Fecha de revisión del texto:

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico: Dra. Sonia Sutter, Farmacéutica.

Elaborado en:

Takeda Pharmaceutical Company Limited- Osaka Plant – 17-85 Jusohonmachi 2-chome – Yodogawa-ku, Osaka 532-8686

Dra. CARLA TAMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.

TAKEDA PHARMA S.A.
NATALIA CERISCIOLI
CC-DIRECTOR TÉCNICO



1642

Elaborado en:

Takeda Pharmaceutical Company Limited- Osaka Plant – 17-85 Jusohonmachi 2-chome –
Yodogawa-ku, Osake 532-8686


Empacado en: Packaging Coordinators, LLC 2200 Lake Shore Dr, Woodstock, IL 60098 –
Estados Unidos

Importado por

Takeda Pharma S.A.

Tronador 4890 - Buenos Aires - Argentina


TAKEDA PHARMA S.A.
NATALIA CERISCIOLI
CG-DIRECTOR TECNICO


Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.

1642



PROYECTO DE ROTULO

Envases con 30 comprimidos recubiertos

NESINA MET®

ALOGLIPTINA 12,5 mg / METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg

Comprimidos recubiertos

FÓRMULA 12,5 mg/500 mg

Benzoato de Alogliptina (como base libre) – 17 mg (12,5 mg)

Metformina clorhidrato - 500 mg

Manitol 70 mg; celulosa microcristalina 53,9 mg; Povidona 33 mg; Crospovidona 35,9 mg; estearato de magnesio 2,2 mg; Hipromelosa 2910 14 mg; talco 2,05 mg; dióxido de titanio 1,93 mg; óxido de hierro amarillo (E172) 0,02 mg

POSOLOGIA Y MODO DE ACCION:

Ver folleto interno:

**MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS
FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

NOTA: Idéntico texto llevarán las presentaciones 30 y 60 comprimidos recubiertos

CONSERVACIÓN: Almacenar a 25°C; se permiten variaciones de entre 15° a 30°C.

Mantener el recipiente bien cerrado y protegido de la humedad.

Manténgase en el envase original.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Lote/partida N°:

Fecha de vencimiento:

Director técnico: Sonia Sutter – Farmacéutica

Elaborado en:

Takeda Pharmaceutical Company Limited- Osaka Plant – 17-85 Jusohonmachi 2-chome – Yodogawa-ku, Osake 532-8686

Empacado en:

Packaging Coordinators, LLC 2200 Lake Shore Dr, Woodstock, IL 60098 – Estados Unidos

Importado por:

TAKEDA Pharma S.A.

Tronador 4890 – Buenos Aires – Argentina

Dra. CARLA AMIEL
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.

TAKEDA PHARMA S.A.
NATALIA CERISCIOLI
CG-DIRECTOR TÉCNICO



PROYECTO DE ROTULO

Envases con 30 comprimidos recubiertos

NESINA MET®

ALOGLIPTINA 12,5 mg / METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg

Comprimidos recubiertos

FÓRMULA 12,5 mg/1000 mg

Benzoato de Alogliptina (como base libre) – 17 mg (12,5 mg)

Metformina clorhidrato - 1000 mg

Manitol 70 mg; celulosa microcristalina 96 mg; Povidona 61 mg; Crospovidona 66 mg; estearato de magnesio 4 mg; Hipromelosa 2910 28 mg; talco 4,1 mg; dióxido de titanio 3,86 mg; óxido de hierro amarillo (E172) 0,04 mg

POSOLOGIA Y MODO DE ACCION:

Ver folleto interno:

**MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS
FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

NOTA: Idéntico texto llevarán las presentaciones 14, 15, 28, 30, 56, 60 y 90 comprimidos recubiertos

CONSERVACIÓN: Almacenar a 25°C; se permiten variaciones de entre 15° a 30°C. Mantener el recipiente bien cerrado y protegido de la humedad. Manténgase en el envase original.

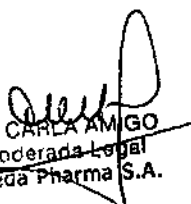
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°
Lote/partida N°:
Fecha de vencimiento:

Director técnico: Sonia Sutter - Farmacéutica

Elaborado en:
Takeda Pharmaceutical Company Limited- Osaka Plant – 17-85 Jusohonmachi 2-chome – Yodogawa-ku, Osaka 532-8686

Empacado en:
Packaging Coordinators, LLC 2200 Lake Shore Dr, Woodstock, IL 60098 – Estados Unidos

Importado por:
TAKEDA Pharma S.A.
Tronador 4890 – Buenos Aires – Argentina.


Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
NATALIA CERISCIOLI
DIRECTOR TÉCNICO

1642



INFORMACION PARA EL PACIENTE-IPP

Nesina MET

ALOGLIPTINA 12,5 mg / METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg

ALOGLIPTINA 12,5 mg / METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg

Comprimidos recubiertos

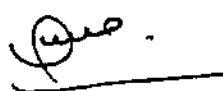
Venta Bajo Receta

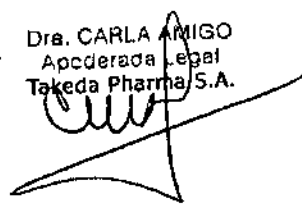
FÓRMULA 12,5 mg/500 mg

Benzoato de Alogliptina (como base libre) – 17 mg (12,5 mg)

Metformina clorhidrato - 500 mg

Manitol.....	70 mg
Celulosa microcristalina.....	53,9 mg
Povidona.....	33 mg
Crospovidona.....	35,9 mg
Estearato de magnesio.....	2,2 mg
Hipromelosa 2910.....	14 mg
Talco.....	2,05 mg
Dióxido de titanio.....	1,93 mg
Oxido de hierro amarillo (E172).....	0,02 mg


**TAKEDA PHARMA S.A.
NATALIA CERISCIOLI
CG-DIRECTOR TÉCNICO**


**Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.**

1642



FÓRMULA 12.5 mg/1000 mg

Benzoato de Alogliptina (como base libre) – 17 mg (12,5 mg)
Metformina clorhidrato - 1000 mg

Manitol.....	70 mg
Celulosa microcristalina.....	96 mg
Povidona.....	61 mg
Crospovidona.....	66 mg
Estearato de magnesio.....	4 mg
Hipromelosa 2910.....	28 mg
Talco.....	4,1 mg
Dióxido de titanio.....	3,86 mg
Oxido de hierro amarillo (E172).....	0,04 mg

Este medicamento está sujeto a un seguimiento adicional. Esto permitirá una rápida identificación de nueva información de seguridad. Usted puede ayudar a informar sobre cualquier efecto secundario que pueda conseguir. Consulte el final de la sección sobre cómo informar los efectos secundarios.

NESINA MET:

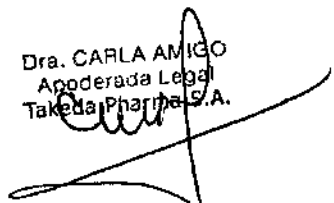
Lea por favor, atentamente esta información sobre el producto antes de tomar Nesina MET, pues contiene importantes datos sobre el mismo.

- Guarde este prospecto. Puede necesitar leerlo nuevamente.
- Si usted desea plantear otras preguntas, consulte a su médico.
- Esta medicina ha sido prescrita solo para usted. No se la dé a otros. Puede producirles daño, aun teniendo los mismos signos de la enfermedad que usted.
- Si usted llegara a tener efectos secundarios, consulte con su médico. Esto incluye eventos no incluidos en el prospecto.

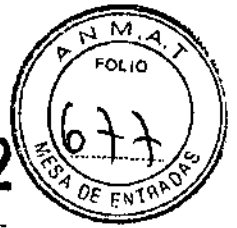
¿Qué contiene este prospecto?

1. ¿Qué es Nesina MET y para que se utiliza?
2. ¿Qué necesitas saber antes de tomar Nesina MET?
3. ¿Cómo tomar Nesina MET?
4. ¿Cómo guardar Nesina MET?


TAKEDA PHARMA S.A.
NATALIA CERISCIOLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO


Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.

1642



5. Eventos adversos posibles.
6. Contenido de la caja y otra información.

1. ¿Qué es Nesina MET y para que se utiliza?

¿Qué es Nesina MET?:

Nesina MET contiene dos diferentes medicaciones llamadas Alogliptina y Metformina en un solo comprimido:

- La Alogliptina pertenece a un grupo de medicamentos llamados inhibidores de la DPP-4. La Alogliptina trabaja para aumentar los niveles de insulina en el cuerpo luego de una comida y disminuir la cantidad de azúcar en sangre.
- La Metformina pertenece a un grupo de medicamentos llamados biguanidas que también ayudan a disminuir el azúcar en sangre disminuyendo la producción de la misma por el hígado y ayudando a la insulina a trabajar más eficientemente.

Ambos grupos de medicinas son llamados "antidiabéticos orales".

¿Para que se utiliza Nesina MET?

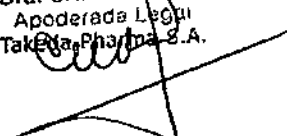
Nesina MET, es utilizado para disminuir los niveles de azúcar en la sangre en la diabetes tipo 2. La diabetes tipo 2, también es llamada diabetes mellitus no insulino dependiente. Nesina MET, se utiliza cuando los niveles de azúcar en sangre no pueden ser controlados adecuadamente con la dieta, ejercicio u otro medicamento para la diabetes como la Metformina sola, la insulina, o la Metformina administrada junto con Pioglitazona. Si usted ya está tomando Alogliptina y Metformina por separado, Nesina MET puede reemplazarlo con un solo comprimido.

Es importante que siga las indicaciones de dieta y ejercicio que su médico le aconseje.

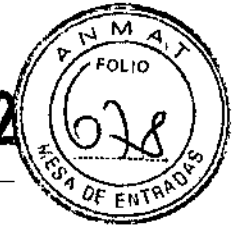
2. ¿Que necesita saber antes de tomar Nesina MET?

- Si es alérgico a la Alogliptina, Metformina o a cualquiera de los ingredientes en esta medicamento.
- Si tiene o tuvo serias reacciones alérgicas a cualquier otro medicamento que haya tomado para controlar sus niveles de azúcar en sangre. Los síntomas de las reacciones alérgicas serias pueden incluir: ronchas en la piel, lesiones rojas sobreelevadas en piel, hinchazón de la cara, labios, lengua, y garganta que puedan causar dificultad para respirar o tragar.
- Si usted recientemente ha tenido un infarto o tiene problemas circulatorios severos.
- Si tiene dificultades serias para respirar.


TAKEDA PHARMA S.A.
NATALIA CERISCIOLI
CC-DIRECTOR TÉCNICO

Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.


1642



- Si tiene una enfermedad hepática.
- Si tiene enfermedad moderada a severa renal.
- Si toma alcohol en exceso (todos los días o en grandes cantidades de vez en cuando).
- Si tiene cetoacidosis diabética (una seria complicación por un mal control de la diabetes). Los Síntomas incluyen sed excesiva, frecuencia urinaria, pérdida de apetito, náuseas, vómitos y rápida pérdida de peso.
- Si tiene una infección severa o está seriamente deshidratado (Perdió mucha agua de su cuerpo)
- Si tiene una enfermedad del páncreas.

Precauciones y advertencias

Hable con su médico antes de tomar Nesina MET:

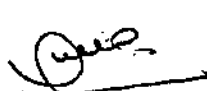
- Si tiene diabetes tipo 1 (su cuerpo no produce insulina).
- Si está tomando Nesina MET con insulina o tiazolidinediona. Su médico puede querer reducir la dosis de insulina o tiazolidinediona cuando las toma junto con Nesina MET, para evitar una disminución pronunciada en los niveles de azúcar en la sangre (hipoglucemia).
- Si está tomando otro medicamento para la diabetes que contenga sulfonilurea, no debe iniciar el tratamiento con Nesina MET.
- Si va a ser operado con anestesia general, espinal o peridural. Debe ser aconsejado de dejar de tomar el medicamento un tiempo antes y un tiempo después del procedimiento.
- Si usted tiene reacciones alérgicas a otros medicamentos que ha tomado para controlar los niveles de azúcar en la sangre. Los síntomas pueden incluir picazón y sensación de calor en la cabeza, boca, garganta, manos y plantas de los pies.

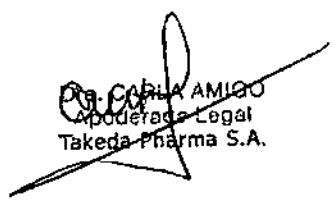
Durante el tratamiento con Nesina MET, su médico controlara el funcionamiento de sus riñones, por lo menos una vez por año, y más frecuentemente si usted es un paciente anciano o si su riñón no está funcionando correctamente.

Niños y adolescentes

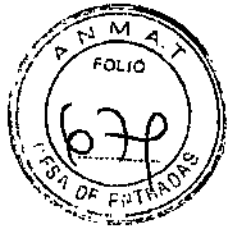
Nesina MET no está recomendado para niños y adolescentes por debajo de los 18 años, debido a la falta de información en estos pacientes.

Otros medicamentos y Nesina MET


TAKEDA PHARMA S.A.
NATALIA CERISCIOLI
CG-DIRECTOR TÉCNICO


D^a CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.

1642



Dígale a su médico si usted está tomando, o recientemente ha tomado o podría estar tomando.

En particular coméntele a su médico si está tomando:

- Hidrocortisona y prednisolona (corticoides) utilizados para tratar enfermedades que involucran inflamación como asma o artritis.
- Cimetidina, utilizada para problemas de estómago.
- Broncodilatadores (agonistas β_2) utilizados para el asma.
- Ramipril, lisinopril y enalapril, utilizados para el control de la presión arterial.
- Diuréticos (para aumentar la producción de orina).
- Medios de contraste con yodo, utilizados para estudios de imágenes.
- Medicamentos conteniendo alcohol.

Nesina MET con alcohol

No tome este medicamento con excesivas cantidades de alcohol dado que podría estar en riesgo de desarrollar una acidosis láctica, una seria complicación que debe ser tratada en el hospital.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada, se encuentra amamantando, piensa que puede estar embarazada o lo está planeando, pregunte a su médico antes de tomar este medicamento. No debe utilizar Nesina MET si se encuentra embarazada.

Nesina MET, no está recomendado durante la lactancia dado que la metformina pasa a la leche materna.

Utilización de maquinaria y conducción de automóvil

No se conoce que Nesina MET afecte la habilidad para manejar o utilizar maquinaria. Tomar Nesina MET en conjunto con pioglitazona o insulina, puede producir descensos en las concentraciones de azúcar en sangre, lo que puede afectar la habilidad de manejar y utilizar maquinaria.

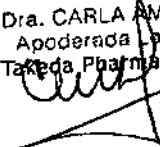
3. ¿Cómo tomar Nesina MET?

Siempre tome esta medicación tal como se lo indico su médico. Si no está seguro, consulte con su médico.

Su médico le dirá que dosis de Nesina MET tiene que tomar. La dosis dependerá de su condición y de la dosis que actualmente este tomando de Metformina, Metformina con Pioglitazona, insulina y/o comprimidos individuales de Metformina y Pioglitazona.

La dosis recomendada es de un comprimido 2 veces por día (cada 12 horas).


TAKEDA PHARMA S.A.
NATALIA CERISCIOLI
CG-DIRECTOR TECNICO


Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.

1642



Tome su comprimido entero y con agua. Debe tomar este medicamento con comida para reducir el riesgo de que le produzca algún trastorno estomacal.

Si toma más Nesina MET de la que debía:

Si usted toma una dosis mayor a la indicada o es consumido por un niño, póngase en contacto con el centro de emergencia más cercano inmediatamente. Lleve con usted los comprimidos para que el medico sepa exactamente qué es lo que consumió.

Si se olvidó de tomar Nesina MET:

Si se olvidó de tomar la dosis tómela tan pronto se acuerde. **NO** tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si dejo de tomar Nesina MET:

No deje de tomar Nesina MET sin consultar primero a su médico. Sus niveles de azúcar en sangre pueden elevarse si usted deja de tomar Nesina MET.

4. Eventos adversos posibles:

Como todos los medicamentos, este producto puede causar eventos adversos, aunque no todos los tienen.

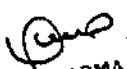
DEJE de tomar Nesina MET y contacte a su médico inmediatamente si nota alguno de los siguientes eventos adversos serios:

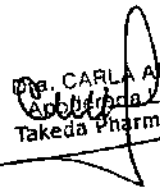
- **Muy raros:** Acidosis láctica: Es una emergencia médica y debe ser tratada en un hospital. Afecta principalmente a los pacientes en los cuales sus riñones no funcionan de manera adecuada. Los síntomas incluyen: sensación de frío, náuseas severas con o sin vómitos, pérdida de peso inexplicable, respiración acelerada.
- **Frecuencia desconocida:** Reacciona alérgica: ronchar o manchas rojizas sobreelevadas en piel, hinchazón de la cara, lengua, labios, cara, garganta y sensación de desmayo.

Reacción alérgica severa: picazón y sensación de calor en la cabeza, boca, garganta, palmas de las manos y pies.

Dolor severo y persistente: Alrededor de la parte superior de su estómago que puede extenderse hacia la espalda. Puede ser un signo de que su páncreas se encuentra inflamado.

También debe discutir con su médico si experimenta los siguientes eventos adversos:


TAKEDA PHARMA S.A.
NATALIA CERISCIOLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO


Dra. CARLA AMIGO
Abogada Legal
Takeda Pharma S.A.

1642



- **Comunes:** Síntomas de azúcar baja en sangre: temblor, sudoración, ansiedad, visión borrosa, labios temblorosos, palidez, cambios de humor o confusión. Su azúcar puede bajar por debajo de los niveles normales, pero puede aumentar tomando algo de azúcar. Se recomienda llevar consigo terrones de azúcar, caramelos, galletitas o jugo de fruta.
- **Muy frecuentes:** Dolor de estómago, diarrea, pérdida del apetito, sensación de estar enfermo, síntomas de resfrío, nariz congestionada, sensación de cansancio, fiebre, tos seca, ronchas rojas en piel, picazón de la piel con o sin ronchas rojas sobre elevadas, dolor de cabeza, indigestión, sensación de quemazón en el estómago.
- **Muy raras:** Disminución de la vitamina B12 o anemia (síntomas como cansancio, letargia, sensación de desmayo, sensación de falta de aire), Problemas hepáticos (hepatitis).
- **Desconocida:** problemas hepáticos con náuseas y vómitos, dolor de estómago, inusual o inexplicable cansancio, pérdida de apetito, orina oscura, piel amarillenta o la conjuntiva del ojo amarillenta (la conjuntiva es la parte blanca del ojo).

Reporte de los eventos adversos

Si usted padece de alguno de los eventos adversos, hable con su médico. Esto incluye cualquier posible evento adverso aunque no esté descrito en este prospecto. También puede reportarlo directamente al ANMAT. Reportando los eventos adversos usted puede colaborar proveyendo mayor información sobre la seguridad de este producto medicinal.


5. ¿Cómo guardar Nesina MET?

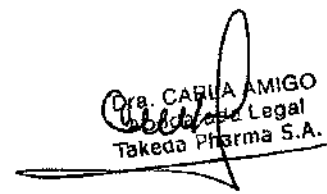
- Mantenga este medicamento fuera de la vista y alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en el blister. La fecha de caducidad es el último día de ese mes.
- No tire los medicamentos por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo tirar los medicamentos que ya no utilice. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777


TAKEDA PHARMA S.A.
NATALIA CERISCIOLI
CO-DIRECTOR TECNICO


Dra. CARLA AMIGO
Abogada Legal
Takeda Pharma S.A.

1642



RECORDATORIO:

Este medicamento ha sido recetado únicamente para solucionar su actual problema de salud.

No lo de a otras personas ni lo utilice frente a otras afecciones a no ser que su médico se lo diga.

No lo recomiende a otras personas.

Es muy importante que tome este medicamento exactamente como le ordene su médico a fin de obtener los mejores resultados y reducir el riesgo de eventos secundarios.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
SALVO PRECISA INDICACION DEL MEDICO, NO DEBE UTILIZARSE NINGUN
MEDICAMENTO DURANTE EL EMBARAZO.**

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.

PRESENTACIONES

Envases con 30 y 60 comprimidos recubiertos de 12,5/500 mg y 12,5/1000 mg respectivamente.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Almacenar a 25°C; se permiten variaciones de entre 15° a 30°C.
Mantener el recipiente bien cerrado y protegido de la humedad.
Manténgase en el envase original.


CÓDIGO ATC: A10BH04.


Fecha de revisión del texto:

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Director Técnico: Dra. Sonia Sutter, Farmacéutica.


TAKEDA PHARMA S.A.
NATALIA CERISCIOLI
CG-DIRECTOR TÉCNICO


Dra. CARLA AMIGO
Abogada Legal
Takeda Pharma S.A.

1642



Elaborado en:

Takeda Pharmaceutical Company Limited- Osaka Plant – 17-85 Jusohonmachi 2-chome –
Yodogawa-ku, Osake 532-8686

Empacado en: Packaging Coordinators, LLC 2200 Lake Shore Dr, Woodstock, IL 60098 –
Estados Unidos

Importado por:

Takeda Pharma S.A.

Tronador 4890 - Buenos Aires - Argentina

TAKEDA PHARMA S.A.
NATALIA CERISCIOLI
CO-DIRECTOR TECNICO

Dña. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-015779-13-4

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 1642, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por TAKEDA PHARMA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: NESINA MET

Nombre/s genérico/s: ALOGLIPTINA + METFORMINA CLORHIDRATO.

País de origen de elaboración: JAPON.

País de procedencia: ESTADOS UNIDOS.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ESTADOS UNIDOS.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED OSAKA PLANT (GRANEL Y ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO) – PACKAGINGS CORDINATORS (ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO).

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 17-85 JUSOHONMACHI 2 – CHOME – YODOGAWA – KU, OSAKA 532-8686 (GRANEL Y ACONDICIONAMIENTO



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

PRIMARIO); LLC 2200, LAKE SHORE DR., WOODSTOCK, IL 60098, ESTADOS UNIDOS (ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO).

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV. CIRCUNVALACION Y DEL ARADO, MERCADO CENTRAL, TAPIALES, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: NESINA MET.

Clasificación ATC: A10BH04.

Indicación/es autorizada/s: MONOTERAPIA Y TERAPIA DE COMBINACION: ES UN MEDICAMENTO INDICADO COMO COMPLEMENTO DE LA DIETA Y LA ACTIVIDAD FISICA PARA MEJORAR EL CONTROL GLUCEMICO EN ADULTOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN ENTORNOS CLINICOS MULTIPLES CUANDO SEA ADECUADO EL TRATAMIENTO CON ALOGLIPTINA Y METFORMINA.

Concentración/es: 500 mg DE METFORMINA CLORHIDRATO, 12.5 mg DE ALOGLIPTINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg, ALOGLIPTINA 12.5 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.2 mg, POVIDONA 33 mg, TALCO 2.05 mg, DIOXIDO DE TITANIO 1.93 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 53.9 mg, OXIDO AMARILLO DE HIERRO E 172 0.02 mg, CROSPVIDONA 35.9 mg,



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

MANITOL 70 mg, HIPROMELOSA 2910 14 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BOTELLA DE HDPE.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 60 COMPIRMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 36 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE DESDE 15°C HASTA 30°C MANTENERLO CERRADO Y PROTEGIDO DE LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: NESINA MET.

Clasificación ATC: A10BH04.

Indicación/es autorizada/s: MONOTERAPIA Y TERAPIA DE COMBINACION: ES UN MEDICAMENTO INDICADO COMO COMPLEMENTO DE LA DIETA Y LA ACTIVIDAD FISICA PARA MEJORAR EL CONTROL GLUCEMICO EN ADULTOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN ENTORNOS CLINICOS MULTIPLES CUANDO SEA ADECUADO EL TRATAMIENTO CON ALOGLIPTINA Y METFORMINA.

Concentración/es: 1000 mg DE METFORMINA CLORHIDRATO, 12.5 mg DE ALOGLIPTINA.

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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: METFORMINACLORHIDRATO 1000 mg, ALOGLIPTINA 12.5 mg,
Excipientes: ESTEARATODE MAGNESIO 4 mg, POVIDONA 61 mg, TALCO 411 mg,
DIOXIDO DE TITANIO 3.86 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 96 mg, ÓXIDO
AMARILLO DE HIERRO E 172 0.04 mg, CROSPVIDONA 66 mg, MANITOL 10 mg,
HIPROMELOSA 2910 28 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BOTELLA DE HDPE.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 60 COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 36 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE DESDE 15°C
HASTA 30°C MANTENER CERRADO Y PROTEGIDO DE LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a TAKEDA PHARMA S.A. el Certificado N° **1,se7**, en
la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de FEB. **2016**
de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha im-
resa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) NO:

Dr. ROBERTO LEOE
Subdirector Nacional
A.N.M.A.T.

1