



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Disposición**

**Número:** DI-2023-4901-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 3 de Julio de 2023

**Referencia:** 1-0047-2001-000799-22-1

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000799-22-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones IVAX ARGENTINA 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. 4° 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. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

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 competentes del INAME.

Que la Dirección 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 ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

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 SIPTINA y nombre/s genérico/s SITAGLIPTINA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma IVAX ARGENTINA S.A.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION01.PDF - 12/12/2022 09:08:15, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION01.PDF - 12/12/2022 09:08:15, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 12/12/2022 09:08:15, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION02.PDF - 12/12/2022 09:08:15, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION03.PDF - 12/12/2022 09:08:15, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION01.PDF - 12/12/2022 09:08:15, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION02.PDF - 12/12/2022 09:08:15, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION03.PDF - 12/12/2022 09:08:15.

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

ARTICULO 4º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya 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 5º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

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

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000799-22-1

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2023.07.03 17:38:36 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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



**PROYECTO DE ROTULO Y/O ETIQUETA**

Industria Israelí

Contenido: 28 comprimidos recubiertos

**SIPTINA®**  
**Sitagliptina 50 mg**  
**Comprimidos recubiertos**  
VENTA BAJO RECETA

**FORMULA**

Cada comprimido de SIPTINA® contiene:

Sitagliptina (como Sitagliptina malato) 50,00 mg

Excipientes: celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico, croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol), estearato de magnesio, Opadry II 85F270021 Beige, c.s.

Posología: Ver prospecto interior.

Lote N°:

Vencimiento:

Modo de conservación:

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

**Elaborado en:** Teva Pharmaceutical Industries Ltd., 18 Eli Hurvitz St., Ind. Zone, Kfar Saba 4410202, Israel

**Acondicionado en:** Teva Pharmaceutical Industries Ltd., 18 Eli Hurvitz St., Ind. Zone, Kfar Saba 4410202, Israel

**Importado por:** IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 -Piso 18 (C1008) Ciudad Autónoma de Bs.As.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

---

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

---

[LOGO]

**COLOMBO**  
**Rosana**  
**Beatriz**

Digitally signed by COLOMBO  
Rosana Beatriz  
DN: serialNumber=CUIL  
27184764712, c=AR,  
cn=COLOMBO Rosana Beatriz  
Date: 2022.12.01 14:37:34  
-03'00'

**GRANDOSO**  
**O Jorge**  
**Luis**



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932  
ally signed by  
GRANDOSO Jorge Luis  
DN: serialNumber=CUIL  
20182339483, c=AR,  
cn=GRANDOSO Jorge Luis  
Date: 2022.12.01 14:37:59  
-03'00'



## PROYECTO DE ROTULO Y/O ETIQUETA

Industria Israelí

Contenido: 28 comprimidos recubiertos

**SIPTINA®**  
**Sitagliptina 100 mg**  
**Comprimidos recubiertos**  
VENTA BAJO RECETA

### FORMULA

Cada comprimido de SIPTINA® contiene:

Sitagliptina (como Sitagliptina malato) 100,00 mg

Excipientes: celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico, croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol), estearato de magnesio, Opadry II 85F230074 Naranja, c.s.

Posología: Ver prospecto interior.

Lote N°:

Vencimiento:

Modo de conservación:

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

**Elaborado en:** Teva Pharmaceutical Industries Ltd., 18 Eli Hurvitz St., Ind. Zone, Kfar Saba 4410202, Israel

**Acondicionado en:** Teva Pharmaceutical Industries Ltd., 18 Eli Hurvitz St., Ind. Zone, Kfar Saba 4410202, Israel

**Importado por:** IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 -Piso 18 (C1008) Ciudad Autónoma de Bs.As.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

---


**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

---

[LOGO]

**COLOMBO**  
**Rosana**  
**Beatriz**

Digitally signed by COLOMBO  
Rosana Beatriz  
DN: serialNumber=CUIL  
27184764712, c=AR,  
cn=COLOMBO Rosana Beatriz  
Date: 2022.12.01 14:38:40  
-03'00'

  
**GRANDOSO**  
**O Jorge**  
**Luis**

LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932  
Digitally signed by  
GRANDOSO Jorge Luis  
DN: serialNumber=CUIL  
20182339483, c=AR,  
cn=GRANDOSO Jorge Luis  
Date: 2022.12.01 14:39:02  
-03'00'



## **INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**SIPTINA®**  
**Sitagliptina 25 mg**  
**Sitagliptina 50 mg**  
**Sitagliptina 100 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

INDUSTRIA ISRAELI

VENTA BAJO RECETA

### **FORMULAS:**

#### **SIPTINA® 25 mg**

Cada comprimido recubierto contiene sitagliptina (como malato) 25 mg

Excipientes: celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico, croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol), estearato de magnesio, Opadry II 85F36003 Rosa, c.s.

#### **SIPTINA® 50 mg**

Cada comprimido recubierto contiene sitagliptina (como malato) 50 mg

Excipientes: celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico, croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol), estearato de magnesio, Opadry II 85F270021 Beige, c.s.

#### **SIPTINA® 100 mg**

Cada comprimido recubierto contiene sitagliptina (como malato) 100 mg

Excipientes: celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico, croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol), estearato de magnesio, Opadry II 85F230074 Naranja, c.s.

Lea atentamente este prospecto antes de usar este medicamento y conserve el prospecto por si necesita leerlo nuevamente. Esta información no reemplaza la información brindada por su médico. Ante cualquier duda consulte a su médico.

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

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

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

### **¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?**

#### **Qué es SIPTINA®**

SIPTINA® contiene el principio activo sitagliptina el cual pertenece a una clase de medicamentos denominados inhibidores de la DPP-4 (inhibidores de la dipetidil-peptidasa- 4) que reducen los niveles de azúcar en sangre en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2.



### **Para que se utiliza SIPTINA®**

SIPTINA® ayuda a aumentar los niveles de insulina producidos después de una comida y disminuye la cantidad de azúcar producida por el organismo.

Su médico le ha recetado este medicamento para ayudarle a reducir el azúcar en sangre, que está demasiado alto debido a su diabetes tipo 2. Este medicamento puede ser utilizado solo o en combinación con otros medicamentos (insulina, metformina, sulfonilureas o Glitazonas) que reducen el azúcar en sangre, y que usted puede estar ya tomando para su diabetes junto con el programa de alimentación y ejercicios.

### **¿Qué es la diabetes tipo 2?**

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

### **¿QUÉ ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE TOMAR SIPTINA® Y DURANTE EL TRATAMIENTO?**

#### **¿Quiénes no deben tomar SIPTINA®?**

No debe utilizar este medicamento si:

- Si es alérgico a sitagliptina o alguno de los demás componentes de este medicamento.

#### **¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar SIPTINA®?**

Han sido comunicados inflamación del páncreas, (pancreatitis) en pacientes tratados con SIPTINA® (¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER SIPTINA®?).

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

Informe a su médico si padece o a padecido:

- Una enfermedad del páncreas (como pancreatitis)
- Cálculos biliares, adicción al alcohol, o niveles muy altos en sangre de triglicéridos (un tipo de grasa). Estas condiciones médicas pueden incrementar su posibilidad de desarrollar pancreatitis.
- Diabetes tipo 1
- Cetoacidosis diabética (una complicación de la diabetes que produce elevados niveles de azúcar en sangre. Pérdida de peso, náuseas o vómitos.
- Cualquier problema del riñón que tenga en la actualidad o haya tenido en el pasado.
- Una reacción alérgica a SIPTINA®

Es improbable que este medicamento provoque bajadas de azúcar porque no actúa cuando los niveles de azúcar en sangre están bajos. Sin embargo, cuando este medicamento se usa en combinación con un medicamento que contenga una sulfonilurea o con insulina se puede producir una bajada de azúcar en sangre (hipoglucemia). Su médico puede reducir la dosis de su medicamento que contiene sulfonilurea o insulina.



### **Niños y adolescentes**

Los niños y adolescentes menores a 18 años no deben usar este medicamento. No es eficaz en niños y adolescentes con edades comprendidas entre 10 y 17 años. Se desconoce si este medicamento es seguro y eficaz cuando se usa en niños menores de 10 años.

### **¿Puedo tomar SIPTINA® con otros medicamentos?**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar otro medicamento.

En particular, informe a su médico si está tomando digoxina (un medicamento utilizado para tratar el latido cardiaco irregular y otros problemas del corazón. Se puede necesitar comprobar el nivel de digoxina en su sangre si está tomando SIPTINA®).

### **¿QUÉ PRECAUCIONES DEBO TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?**

#### **Embarazo y lactancia**

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

Se desconoce si este medicamento pasa a leche materna. No debe tomar este medicamento si está amamantando o planea hacerlo.

#### **Conducción y uso de maquinas**

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se han comunicado mareos y somnolencia, que pueden afectar su capacidad para conducir o utilizar maquinas.

Así mismo, tomar este medicamento junto con los medicamentos llamados sulfonilurea o con insulina puede producir hipoglucemia, que puede afectar su capacidad para conducir y usar maquinas o trabajar sin un punto de apoyo seguro.

### **¿CÓMO DEBO TOMAR SIPTINA®?**

Siga exactamente las instrucciones de administrar este medicamento indicadas por su médico.

En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis habitual recomendada es:

- Un comprimido recubierto de 100 mg
- Una vez al día
- Por vía oral

Si usted tiene problemas de riñón, su médico puede recetarle dosis más bajas (como 25 mg o 50 mg).

Puede tomar este medicamento con o sin alimentos y bebidas.

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





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

### **¿QUÉ DEBO HACER SI DEJO DE TOMAR UNA DOSIS?**

Si olvida una dosis, tómela en cuanto se acuerde. Si no se acuerda hasta la hora de la siguiente dosis, entonces saltéese la dosis olvidada y continúe su con su pauta habitual. No tome una dosis doble de este medicamento.

### **Si interrumpe el tratamiento con SIPTINA®.**

Siga tomando este medicamento mientras su médico se lo siga recetando para que pueda seguir ayudando a controlar su azúcar en la sangre. Usted no debe dejar de tomar este medicamento sin consultar primero con su médico.

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

### **¿QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS?**

Si toma más dosis de este medicamento que le ha prescrito, consulte a su médico, concorra al Hospital más cercano o comuníquese a los centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247; Hospital Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Lleve consigo el envase del medicamento.

### **¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER SIPTINA®?**

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

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

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

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

*Algunos pacientes presentaron los siguientes efectos adversos después de añadir sitagliptina al tratamiento con metformina:*

**Frecuentes:** (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas): bajada de azúcar en sangre, náuseas, flatulencias, vómitos,

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): dolor de estómago, diarrea, estreñimiento, somnolencia.



*Algunos pacientes presentaron diferentes tipos de malestar estomacal cuando iniciaron la combinación de sitagliptina y metformina conjunta (frecuencia clasificada como frecuente).*

*Algunos pacientes presentaron los siguientes efectos adversos mientras tomaban sitagliptina en combinación con una sulfonilurea y metformina:*

**Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 cada 10 personas):** bajadas de azúcar en sangre

**Frecuentes:** estreñimiento

*Algunos pacientes presentaron los siguientes efectos adversos mientras tomaban sitagliptina y pioglitazona:*

**Frecuentes:** flatulencia, hinchazón de manos o piernas

*Algunos pacientes presentaron los siguientes efectos adversos mientras tomaban sitagliptina en combinación con pioglitazona y metformina:*

**Frecuentes:** hinchazón de manos o piernas.

*Algunos pacientes presentaron los siguientes efectos adversos mientras tomaban sitagliptina en combinación con insulina (con o sin metformina):*

**Frecuentes:** gripe

**Poco frecuentes:** sequedad de boca.

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

**Frecuentes:** bajadas de azúcar en sangre, dolor de cabeza, infección de las vías respiratorias altas, congestión o mucosidad nasal y dolor de garganta, artrosis, dolor en el brazo o en la pierna

**Poco frecuentes:** mareo, estreñimiento, picor

**Rara:** reducción del número de plaquetas

**Frecuencia no conocida:** problema de riñón, que en ocasiones requiere diálisis, vómitos, dolor en las articulaciones, dolor muscular, dolor de espalda, enfermedad pulmonar intersticial, penfigoide bulloso (un tipo de ampolla en la piel)

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimentás cualquier posible efecto adverso, ya sea que aparezca o no en el prospecto, consultá a tu médico.

Te alentamos a comunicar las reacciones adversas al laboratorio IVAX Argentina S.A., miembro del Grupo Teva, a través del 0800-666-3342 o de

[Safety.Argentina@teva.com.ar](mailto:Safety.Argentina@teva.com.ar). También, podés comunicarte con el Sistema Nacional de Farmacovigilancia llamando al (+54-11) 4340-0866 o ingresando a <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>.



Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> ó llamar a ANMAT responde 0-800-333-1234

### ¿CÓMO DEBO CONSERVAR SIPTINA®?

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

### PRESENTACIONES

**SIPTINA® 25:** Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

**SIPTINA® 50:** Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

**SIPTINA® 100:** Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado N°

**Elaborado en:** Teva Pharmaceutical Industries Ltd., 18 Eli Hurvitz St., Ind. Zone, Kfar Saba 4410202, Israel

**Acondicionado en:** Teva Pharmaceutical Industries Ltd., 18 Eli Hurvitz St., Ind. Zone, Kfar Saba 4410202, Israel

**Importado por:** IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 -Piso 18 (C1008) Ciudad Autónoma de Bs.As.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

Informes: Dpto. Médico (0800-6663342)

### MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

“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”

Fecha de última revisión:

COLOMBO  
Rosana  
Beatriz

Digitally signed by COLOMBO  
Rosana Beatriz  
DN: serialNumber=CUIL  
27184764712, c=AR,  
cn=COLOMBO Rosana Beatriz  
Date: 2022.12.01 14:44:00  
-03'00'

GRANDOSO  
O Jorge  
Luis

Digitally signed by  
GRANDOSO Jorge Luis  
DN: serialNumber=CUIL  
20182339483, c=AR,  
cn=GRANDOSO Jorge Luis  
Date: 2022.12.01 14:45:26  
-03'00'



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932



## **PROSPECTO PARA PRESCRIBIR**

**SIPTINA®**  
**Sitagliptina 25 mg**  
**Sitagliptina 50 mg**  
**Sitagliptina 100 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

INDUSTRIA ISRAELI

VENTA BAJO RECETA

### **FORMULA:**

SIPTINA® 25 mg

Cada comprimido recubierto contiene sitagliptina malato equivalente a 25 mg de sitagliptina. Excipientes: Celulosa microcristalina 16,520 mg; Fosfato de calcio dibásico 20,500 mg; Croscarmelosa sódica 2,875 mg; Estearato de magnesio 1,875 mg; Opadry II85F36003 Rosa 2,000 mg.

SIPTINA® 50 mg

Cada comprimido recubierto contiene sitagliptina malato equivalente a 50 mg de sitagliptina. Excipientes: Celulosa microcristalina 33,040 mg; Fosfato de calcio dibásico 41,000 mg; Croscarmelosa sódica 5,750 mg; Estearato de magnesio 3,750 mg; Opadry II85F270021 Beige 4,000 mg.

SIPTINA® 100 mg

Cada comprimido recubierto contiene sitagliptina malato equivalente a 100 mg de sitagliptina

Excipientes: Celulosa microcristalina 66,080 mg; Fosfato de calcio dibásico 82,000 mg; Croscarmelosa sódica 11,500 mg; Estearato de magnesio 7,500 mg; Opadry II85F230074 Naranja 9,000 mg.

### **ACCION TERAPEUTICA**

Grupo farmacoterapéutico: medicamentos usados en diabetes, inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4), código ATC: A10BH01

### **INDICACIONES**

SIPTINA® está indicado para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2:

como monoterapia:

- En pacientes controlados inadecuadamente con dieta y ejercicio por si solos y para que el uso de metformina no es adecuado debido a contraindicaciones o intolerancia.

Como terapia oral doble en combinación con:

- Metformina en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento de metformina sola, no proporcione un control glucémico adecuado.



- Una sulfonilurea en los que la dieta y el ejercicio, junto con la dosis máxima tolerada de una sulfonilurea sola, no proporciona un control glucémico adecuado y cuando la metformina no sea adecuada debido a contraindicaciones o intolerancia.
- un agonista del receptor gamma activado de proliferador de peroxisoma (PPAR $\gamma$ ) (por ejemplo, tiazolidindona) cuando el agonista PPAR $\gamma$  es adecuado y en aquellos casos en los que la dieta y el ejercicio, junto al tratamiento de un agonista PPAR $\gamma$  solo, no proporciona un control glucémico adecuado.

Como terapia oral triple en combinación con:

- Una sulfonilurea y metformina en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual de estos medicamentos, no proporcione un control glucémico adecuado.
- Un agonista PPAR $\gamma$  y metformina cuando el uso de agonista PPAR $\gamma$  es adecuado y en los que la dieta y el ejercicio junto con el tratamiento dual con estos medicamentos, no proporciona un control glucémico adecuado.

SIPTINA<sup>®</sup> está además indicado como terapia adicional a la insulina (con o sin metformina) en los casos en los que la dieta y ejercicio, más una dosis estable de insulina, no proporcionen un control glucémico adecuado.

## **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **Propiedades farmacodinámicas**

#### Mecanismo de acción

Sitagliptina pertenece a una clase de antihiper glucemiantes orales que se denominan inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4). La mejoría del control glucémico observada con este medicamento podría estar mediada por un aumento de los niveles de hormonas incretinas activas. Las incretinas, incluidos el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP) son liberadas al intestino a lo largo del día y sus niveles aumentan en respuesta a las comidas. Las incretinas forman parte de un sistema endógeno que participa en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Si las concentraciones de glucosa son normales o elevadas, el GLP-1 y el GIP aumentan la síntesis y la liberación de insulina de las células  $\beta$  pancreáticas mediante vías de señalización intracelulares en las que interviene el AMP cíclico. El tratamiento con GLP-1 o con inhibidores de la DPP-4 en modelos animales de diabetes tipo 2 ha demostrado mejorar el grado de respuesta a la glucosa de las células  $\beta$  y estimular la biosíntesis y la liberación de insulina. Con unos niveles de insulina elevados, aumenta la captación de tisular de glucosa. Además, el GLP-1 reduce la secreción de glucagón de las células  $\alpha$  pancreáticas. Concentraciones de glucagón disminuidas, junto con niveles elevados de insulina conducen a una producción reducida de glucosa hepática, dando lugar a una disminución de la glucemia. Los efectos de GLP-1 y del GIP son glucosa dependientes de tal manera que cuando la glucemia es baja, no se observa estimulación de la liberación de insulina ni supresión de la secreción de glucagón por el GLP-1. Para ambos, GLP-1 y GIP la estimulación de liberación de insulina se intensifica con subidas de la glucosa por encima de lo normal. Además, el GLP-1 no altera la respuesta normal del glucagón a la hipoglucemia. La actividad del GLP-1 y del GIP está



limitada por la enzima DPP-4, que hidroliza rápidamente las hormonas incretinas para formar productos inactivos. La sitagliptina evita la hidrólisis de las hormonas incretinas por la DPP-4, con lo que aumenta las concentraciones plasmáticas de las formas activas de GLP-1 y GIP. Al estimular los niveles de incretinas activas, la sitagliptina aumenta la liberación de insulina y reduce los niveles de glucagón con un comportamiento glucosa dependiente. En pacientes con diabetes tipo 2 que presentan hiperglucemia, estos cambios en los niveles de insulina y glucagón producen bajas concentraciones de hemoglobina A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) y de glucosa en ayunas y postprandial. El mecanismo glucosa dependiente de sitagliptina es diferente al mecanismo de las sulfoniureas, el cual incrementa la secreción de insulina cuando los niveles de glucosa son bajos y puede conducir a hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 y pacientes normales. Sitagliptina es un inhibidor potente y altamente selectivo de la enzima DPP-4, y no inhibe las enzimas estrechamente relacionadas DPP-8 y DPP-9 a concentraciones terapéuticas.

En un ensayo de dos días de duración en pacientes sanos, la administración de sitagliptina en monoterapia incrementó las concentraciones de GLP-1 activo, mientras que la administración de metformina en monoterapia incremento las concentraciones tanto de GLP-1 activo como de GLP-1 total en un grado similar. La co-administración de sitagliptina y metformina tuvo un efecto aditivo sobre las concentraciones de GLP-1 activo.

Sitagliptina incrementó las concentraciones de GIP activo, pero metformina no lo hizo.

#### Eficacia clínica y seguridad

En general, el control glucémico mejoró con sitagliptina cuando se administró en monoterapia o en terapia de combinación en pacientes adultos con diabetes tipo 2 (*ver Tabla 2*).

Se han realizado dos ensayos para evaluar la eficacia y la seguridad de sitagliptina en monoterapia. El tratamiento con 100 mg de sitagliptina una vez al día, en monoterapia logró una mejoría significativa en la HbA<sub>1c</sub>, en la glucosa plasmática en ayunas (GPA) y en la glucosa postprandial a las 2 horas (GPP a las 2 horas) comparada con placebo, en 2 ensayos, uno de 18 semanas de duración y otro de 24 semanas. Se observó mejoría de los marcadores indirectos (subrogados) de la función de las células  $\beta$  tales como HOMA- $\beta$  (*Homeostasis Model Assessment*- $\beta$ ) relación entre proinsulina e insulina, y medidas de grado de respuesta de las células  $\beta$  en la prueba de tolerancia a la comida con muestras frecuentes. La incidencia de hipoglucemia observada en pacientes tratados con sitagliptina fue similar a la del placebo. El peso corporal no aumentó respecto al basal tras el tratamiento con sitagliptina en ningún ensayo, comparado con una pequeña reducción del peso en los pacientes tratados con placebo.

Sitagliptina 100 mg una vez al día proporcionó mejorías significativas en los parámetros glucémicos comparados con placebo en dos ensayos de 24 semanas con sitagliptina como tratamiento adicional, uno en combinación con metformina y el otro en combinación con pioglitazona. El cambio en el peso corporal desde el valor basal fue similar al de los pacientes tratados con sitagliptina en relación a placebo. En estos ensayos, hubo una incidencia similar de hipoglucemia notificada en los pacientes tratados con sitagliptina o placebo.



Se diseñó un ensayo a 24 semanas controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de sitagliptina (100 mg una vez al día) añadida a glibemipirida sola o a glibemipirida en combinación con metformina. La adición de sitagliptina a cualquiera de los dos, glibemipirida sola, o glibemipirida y metformina, proporcionó mejorías significativas en los parámetros glucémicos. Los pacientes tratados con sitagliptina obtuvieron una ganancia modesta de peso corporal comparado con los pacientes tratados con placebo.

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

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

En un ensayo factorial de 24 semanas controlado con placebo en terapia inicial, sitagliptina 50 mg dos veces al día en combinación con metformina (500 mg o 1.000 mg dos veces al día) logró una mejoría significativa de la glucemia comparada con cualquier monoterapia. La reducción del peso corporal con la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la observada con metformina sola o placebo; no hubo cambios frente al valor basal en los pacientes con sitagliptina sola. La incidencia de hipoglucemia fue similar en los grupos de tratamiento.

**Tabla 2: resultados de HbA<sub>1c</sub> en ensayos en monoterapia y con tratamiento de combinación controlados con placebo\***

Ensayo	Media basal de HbA <sub>1c</sub> (%)	Cambio medio desde el valor basal de HbA <sub>1c</sub> (%) <sup>t</sup>	Cambio medio en la HbA <sub>1c</sub> (%) <sup>t</sup> corregido con placebo (IC 95%)
<b>Monoterapia</b>			
Sitagliptina 100 mg una vez al día <sup>§</sup> (N=193)	8,0	-0,5	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,8;-0,4)
Sitagliptina una vez al día <sup>1</sup> (n=229)	8,0	-0,6	-0,8 <sup>‡</sup> (-1,0;0,6)
<b>Tratamiento en combinación</b>			
Sitagliptina 100 mg una vez al día	8,0	-0,7	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,8-0,5)

añadida al tratamiento en curso con metformina <sup>1</sup> (N=453)			
Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento en curso con pioglitazona <sup>1</sup> (N=163)	8,1	-0,9	-0,7 <sup>‡</sup> (0,9;-0,5)
Sitagliptina una vez al día añadida al tratamiento en curso con glimepirida <sup>1</sup> (eN=102)	8,4	-0,3	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,8; -0,3)
Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento en curso con glimepirida +metformina <sup>1</sup> (N=115)	8,3	-0,6	-0,9 <sup>‡</sup> (1,1;-0,7)
Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento en curso con pioglitazona metformina <sup>#</sup> (N=152)	8,8	-1,2	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,1-0,5)
Tratamiento inicial (dos veces al día) <sup>1</sup> Sitagliptina 50 mg + metformina 500mg (N=183)	8,8	-1,4	-1,6 <sup>‡</sup> (1,8;-1,3)
Tratamiento inicial (dos veces al día) <sup>1</sup> : Sitagliptina 50 + metformina 1.000 mg (N=178)	8,8	-1,9	2-1 <sup>‡</sup> (2,3;-1,8)
<b>Ensayo</b>	<b>Media basal de HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	<b>Cambio medio desde el valor basal de HbA<sub>1c</sub>(%)<sup>†</sup></b>	<b>Cambio medio en la HbA<sub>1c</sub>(%)<sup>†</sup> corregido con placebo (IC 95%)</b>
Sitagliptina 100 mg una vez al día	8,7	-0,6 <sup>¶</sup>	-0,6 <sup>‡¶</sup> (0,7;-0,4)





añadida al tratamiento en curso de insulina (+/-metformina) <sup>1</sup> (N=305)			
--	--	--	--

\*Toda la población de pacientes tratados (un análisis por intención de tratar).

<sup>†</sup>Media de mínimos cuadrados ajustada mediante el estado del tratamiento antihiper glucémico anterior y el valor basal.

<sup>‡</sup>p<0.001 comparada con placebo + tratamiento en combinación.

<sup>§</sup> HbA1c (%) en la semana 18

<sup>1</sup>HbA1c (%) en la semana 24

<sup>#</sup>HbA1c (%) en la semana 26

<sup>¶</sup>Media de mínimos cuadrados ajustada mediante el uso de metformina en Visita 1 (si/no), uso de insulina en la Vista 1 (pre mezclada frente a no pre-mezclada [acción intermedia o acción prolongada]), y el valor basal. Las interacciones del tratamiento por estrato (uso de metformina e insulina) no fueron significativas (p> 0, 10).

Se diseñó un ensayo a 24 semanas controlado con un comprador activo (metformina) para evaluar la eficacia y seguridad de 100 mg de sitagliptina una vez al día (N=528) comparado con metformina (N=522) en pacientes tratados con dieta y ejercicio, con un control glucémico inadecuado y que no habían sido tratados con ningún hipoglucemiante (al menos en los últimos 4 meses). La dosis media de metformina fue de 1.900 mg aproximadamente por día. La reducción en la HbA<sub>1c</sub> frente al valor basal medio fue de 7,2% fue de -0,43 % para sitagliptina y de -0,57% para metformina (análisis Por Protocolo). La incidencia global de reacciones adversas gastrointestinales que se consideraron relacionadas con el fármaco fue de 2,7% en los pacientes tratados con sitagliptina en comparación con 12,6% en los pacientes tratados con metformina. La incidencia de hipoglucemia no fue significativamente diferente entre los grupos de tratamiento (sitagliptina, 1,3%; metformina, 1,9%). El peso corporal frente al valor basal se redujo en ambos grupos (sitagliptina, -0,6kg; metformina, -1,9 kg)

En un ensayo que comparaba la eficacia y la seguridad de la adición de 100 mg de sitagliptina una vez al día o glipizida (una sulfonilurea) en pacientes con un control glucémico inadecuado con el tratamiento de metformina en monoterapia, sitagliptina fue similar a la glipizida en la reducción de la HbA<sub>1c</sub>. La dosis media de glipizida usada en el grupo comparador fue de 10 mg al día; aproximadamente el 40% de los pacientes requirieron una dosis de glipizida de ≤ 5mg/día a lo largo del ensayo. Sin embargo, en el grupo de sitagliptina interrumpieron el tratamiento debido a la falta de eficacia más pacientes que en el grupo de glipizida. Los pacientes tratados con sitagliptina mostraron una reducción media significativa del peso corporal frente al valor basal, en comparación con un aumento de peso significativo en los pacientes tratados con glipizida (-1,5 frente a +1,1 kg). En este ensayo, la relación entre proinsulina e insulina, un marcador de la eficiencia de la síntesis y liberación de la insulina, mejoró con sitagliptina y se deterioró con el tratamiento con glipizida. La incidencia de hipoglucemia en grupo de sitagliptina (4,9%) fue significativamente menor que la del grupo de glipizida (32,0%).

Un ensayo controlado con placebo de 24 semanas y con 660 pacientes fue diseñado para evaluar la eficacia en el ahorro de insulina y la seguridad de sitagliptina (100 mg una vez



al día) añadida a insulina glargina con o sin metformina al menos 1.500 mg) durante la intensificación del tratamiento con insulina. La HbA<sub>1c</sub> basal fue de (8,74% y la dosis de insulina basal fue de 37 UI/día. Se enseñó a los pacientes a ajustar su dosis de insulina glargina en función de los valores de glucosa en ayunas obtenidos por punción en el dedo. En la semana 24, el aumento de la dosis diaria de insulina fue de 19UI/día en los pacientes tratados con sitagliptina y de 24 UI/día en los pacientes tratados con placebo. La reducción de la HbA<sub>1c</sub> en los pacientes tratados con sitagliptina e insulina (con o sin metformina) fue de -1,31% en comparación con el -0,87% en los pacientes tratados con placebo e insulina (con o sin metformina) una diferencia de -0,45% de [IC del 95%: -0,60;0-0,29]. La incidencia de hipoglucemia fue de 25,2% en los pacientes tratados con sitagliptina e insulina (con o sin metformina) y de 36,8% en los pacientes tratados con placebo e insulina (con o sin metformina). La diferencia se debió principalmente a un mayor porcentaje de pacientes en el grupo de placebo, que experimentaron 3 o más episodios de hipoglucemia (9,4 vs 19,1 %) No hubo diferencia en la incidencia de hipoglucemia grave.

Se realizó un ensayo clínico en el que se comparó sitagliptina 25 o 50 mg una vez al día frente a dosis de glipizida de 2,5 a 20 mg/día en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave. Este ensayo se realizó en 423 pacientes con insuficiencia renal crónica (tasa de filtración glomerular estimada de <50 ml/min). Después de 54 semanas la reducción media a partir del valor basal en la HbA<sub>1c</sub> fue de -0,7,6% con sitagliptina y -0,64% con glipizida (análisis por protocolo). En este ensayo, el perfil de eficacia y seguridad de sitagliptina a 25 o 50 mg una vez al día fue generalmente similar al observado en otros ensayos de monoterapia en pacientes con función renal normal. La incidencia de hipoglucemia en el grupo de sitagliptina (6,2%) fue significativamente menor que en el grupo de glipizida (17,0%). También hubo una diferencia significativa entre los grupos con respecto al cambio en el peso corporal a partir del valor basal (sitagliptina -0,6kg; glipizida + 1,2 kg).

Se realizó otro ensayo clínico en el que se comparó sitagliptina 25 mg una vez al día frente a la dosis de glipizida de 2,5 a 20 mg/día en 129 pacientes con ERT que estaban en diálisis. Después de 54 semanas, la reducción media a partir del valor basal en la HbA<sub>1c</sub> fue del-0,72% con sitagliptina y -0,87 % con glipizida. En este ensayo, el perfil de eficacia y seguridad de sitagliptina a 25mg una vez al día, fue generalmente similar al observado en otros ensayos de monoterapia en pacientes con función renal normal. La incidencia de hipoglucemia no fue significativamente diferente entre los grupos de tratamiento (sitagliptina, 6,3%; glipizida, 10,8%).

En otro ensayo clínico realizado en 91 pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal crónica, (aclaramiento de creatinina <50 ml/min), la seguridad y la tolerabilidad del tratamiento con sitagliptina a dosis de 25 o 50 mg una vez al día fueron generalmente similares a placebo. Además, después de 12 semanas, las reducciones medias en la HbA<sub>1c</sub> (sitagliptina -0,59%; placebo -0,18%) y en la GPA (sitagliptina -25,5 mg/dl; placebo -30mg/dl) fueron generalmente similares a las observadas en otros ensayos de monoterapia en pacientes con función renal normal (*ver Propiedades farmacocinéticas*).

El TECOS fue un estudio aleatorizado en 14.671 pacientes en la población por intención de tratar con una HbA<sub>1c</sub> ≥ 6,5 a 8,0% con enfermedad cardiovascular establecida que



recibió sitagliptina (7.332) 100 mg al día, (o 50 mg al día si la TFGe basal era  $\geq 30$  y  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o placebo (7.339) añadido al tratamiento habitual con el fin de conseguir los objetivos regionales estándares de HbA<sub>1c</sub> y de los factores de riesgo cardiovascular. No se incluyeron en el estudio pacientes con una TFGe  $< 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>. La población del estudio incluyó 2.004 pacientes de  $\geq 75$  años de edad 3.324 pacientes con insuficiencia renal (TFGe  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

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

La variable primaria cardiovascular fue una combinación del primer evento confirmado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal u hospitalización por angina inestable. Las variables secundarias cardiovasculares incluyeron el primer evento confirmado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal; aparición de los componentes individuales de la variable primaria compuesta; la mortalidad por cualquier causa y la hospitalización por insuficiencia cardiaca congestiva.

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

**Tabla 3. Tasa de variable cardiovascular compuesta y de las variables secundarias claves.**

	Sitagliptina 100 mg		Placebo		Cociente de riesgos (Hazard Ratio) (ic del 95%)	Valor de p <sup>t</sup>
	N(%)	Tasa de incidencia por 100 pacientes-año*	N(%)	Tasa de incidencia por 100 pacientes-año*		
<b>Análisis de la población por intención de tratar</b>						
<b>Número de pacientes</b>	7.332		7.339		0,98 (0,89-1,08)	<0.001
<b>Variable primaria compuesta</b> (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, u)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2		
<b>Variable secundaria compuesta</b> (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99(0,89-1,10)	<0,001



mortal o accidente cerebrovascular no mortal)						
<b>Variable Secundaria</b>						
Muerte cardiovascular	<b>380</b>	<b>1,7</b>	<b>366</b>	<b>1,7</b>	<b>1,03(0,89-1,10)</b>	<b>0,711</b>
Todos los infartos de miocardio (mortales y no mortales)	<b>300 (4,1)</b>	<b>1,4</b>	<b>316 (4,3)</b>	<b>1,5</b>	<b>0,95 (0,81-1,11)</b>	<b>0,487</b>
Todos los accidentes cerebrovasculares (mortales y no mortales)	<b>178 (2,4)</b>	<b>0,8</b>	<b>183 (2,5)</b>	<b>0,9</b>	<b>0,97(0,79-1,19)</b>	<b>0,760</b>
Hospitalización por angina inestable	<b>116 (1,6)</b>	<b>0,5</b>	<b>129(1,8)</b>	<b>0,6</b>	<b>0,90(0,70-1,6)</b>	<b>0,760</b>
Muerte por cualquier causa	<b>547</b>	<b>2,5</b>	<b>537</b>	<b>2,5</b>	<b>1,01(0,90-1,14)</b>	<b>0,875</b>
Hospitalización por insuficiencia cardiaca <sup>‡</sup>	<b>228 (3,1)</b>	<b>1,1</b>	<b>229 (3,1)</b>	<b>1,1</b>	<b>1,00 (0,83-1,20)</b>	<b>0,983</b>

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

† Basado en un modelo de Cox estratificado por región. para las variables compuestas, los valores p corresponden a una prueba de no-inferioridad cuyo objetivo es demostrar que el cociente de riesgos (Hazard Ratio) es menor de 1,3. Para todas las demás variables, los valores p corresponden a una prueba de las diferencias en las tasas de riesgo.

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

#### Población pediátrica:

Se realizó un estudio doble ciego de 54 semanas para evaluar la eficacia y seguridad de sitagliptina 100 mg una vez al día en pacientes pediátricos (de 10 a 17 años) con diabetes tipo 2 que no estuvieran en tratamiento anti-hiperglucémico durante al menos 12 semanas (con HbA<sub>1c</sub> a 6,5% a 10%) o que estuvieran en tratamiento con una dosis estable de insulina durante al menos 12 semanas (con HbA<sub>1c</sub> 7% a 10%). Los pacientes fueron asignados al azar a 100 mg de sitagliptina una vez al día o a placebo durante 20 semanas.

La media basal de HbA<sub>1c</sub> fue de 7,5%. El tratamiento con sitagliptina 100 mg no proporcionó una mejoría significativa en la HbA<sub>1c</sub> a las 20 semanas. La reducción en la HbA<sub>1c</sub> en pacientes tratados con sitagliptina (N=95) fue de 0,0 % en comparación con el 0,2% en pacientes tratados con placebo (N=95), una diferencia de -0,2% (IC 95%: -0,7;0,3). Ver *Posología y modo de administración*.

#### Propiedades farmacocinéticas



### Absorción

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

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

### Distribución

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

### Biotransformación

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

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

Los datos *in vitro* muestran que la sitagliptina no es un inhibidor de las isoenzimas CYP, CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2c19 o 2B6 y no es un inductor de CYP3A4 y CYP1A2.

### Eliminación

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

La eliminación de sitagliptina fue se produce principalmente por excreción renal y comporta secreción tubular activa. Sitagliptina es un sustrato del transportador de aniones orgánicos 3 humano (hOAT-3) que puede participar en la eliminación renal de sitagliptina. No se ha establecido la relevancia clínica del hOAT-3 en el transporte de sitagliptina. Sitagliptina también es sustrato de la glucoproteína p, que también podría



intervenir mediando la eliminación renal de sitagliptina. Sin embargo, la ciclosporina, un inhibidor de la glucoproteína p, no redujo el aclaramiento renal de la sitagliptina. Sitagliptina no es un sustrato de OAT3 (CI<sub>50</sub>=160 μM), ni el transporte mediado por la glucoproteína p (hasta 250 μM) a concentraciones plasmáticas terapéuticamente relevantes. En un ensayo clínico, sitagliptina tuvo poco efecto sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina, lo que indica que sitagliptina puede ser un ligero inhibidor de la glucoproteína p.

### Características de los pacientes

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

### Insuficiencia renal

Se ha realizado un ensayo abierto e dosis únicas para evaluar la farmacocinética de una dosis reducida de sitagliptina (50 mg) en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal crónica, en comparación con pacientes sanos normales como control. El ensayo incluyó a pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, así como en pacientes con ERT en hemodiálisis. Además, los efectos de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal leve, moderada o grave (incluida ERT) fueron evaluados mediante análisis de farmacocinética poblacional

Comparado con los voluntarios sanos normales de control, el AUC plasmático de sitagliptina aumentó aproximadamente 1,2 veces y 1,6 veces en pacientes con insuficiencia renal leve (TFG $\geq$ 60 a <90 ml/min) y en pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG $\geq$  45 a 60< ml/min), respectivamente.

Debido a que los aumentos de esta magnitud no son clínicamente significativos, no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes.

En los pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG $\geq$  30 a <45 ml/min), el AUC plasmático de sitagliptina aumento aproximadamente 2 veces y aproximadamente 4 veces en los pacientes con insuficiencia renal grave (TFG< 30 ml/min), incluso en los pacientes con ERT en hemodiálisis.

Sitagliptina se eliminó de manera modesta mediante hemodiálisis (13,5% durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas que comenzó 4 horas después de la dosis). Para lograr concentraciones de sitagliptina en plasma similares a las de los pacientes con función renal normal, se recomienda dosis menores en pacientes con TFG <45ml/min (ver *Posología y modo de administración*).

### Insuficiencia hepática.

No se precisa un ajuste de la dosis de sitagliptina en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (puntuación de Child-Pugh  $\leq$ 9). No existe experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child Pugh >9). Sin embargo, dado de que la sitagliptina se elimina principalmente por vía renal, no es previsible que la insuficiencia hepática grave altere la farmacocinética de sitagliptina.



### Pacientes de edad avanzada

No se precisa un ajuste de la dosis en función de la edad. La edad no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de sitagliptina, a juzgar por un análisis de farmacocinética poblacional de los datos de fase I y fase II. Los pacientes de edad avanzada (65 a 80 años) presentaron unas concentraciones plasmáticas de sitagliptina aproximadamente un 19% mayores que los pacientes más jóvenes.

### Población pediátrica

Se investigó la farmacocinética de sitagliptina (dosis única de 50 mg, 100 mg, o 200 mg) en pacientes pediátricos (de 10 a 17 años) con diabetes tipo 2. En esta población, el AUC ajustado a la dosis de sitagliptina en plasma fue aproximadamente un 18% menor en comparación con el de pacientes adultos con diabetes tipo 2 para una dosis de 100 mg. Esto no se considera una diferencia clínicamente significativa, en comparación con los pacientes adultos basado en una relación PK/PD similar entre la dosis de 50 mg y 100 mg. No se han realizado estudios con sitagliptina en pacientes pediátricos <10 años.

### Otras características de los pacientes

No se precisa un ajuste de la dosis en función del sexo, la raza o el índice de masa muscular (IMC). Estas características no ejercieron efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de la sitagliptina, a juzgar por un análisis combinado de datos farmacocinéticos de fase I y un análisis de farmacocinética poblacional de datos de fase I y fase II.

### **Datos preclínicos sobre seguridad**

Se ha observado toxicidad renal y hepática en roedores con valores de exposición sistémica correspondiente a 58 veces la exposición humana, mientras que el nivel sin efecto corresponde a 19 veces la exposición humana. Se observaron anomalías de los incisivos en ratas con valores de exposición correspondientes a 67 veces la exposición clínica; en base a un ensayo de 14 semanas en ratas, el valor sin efecto para este hallazgo correspondió a una exposición de 58 veces la exposición humana. Se desconoce la importancia de estos hallazgos para el ser humano. En el perro, a niveles de exposición de aproximadamente 23 veces la exposición clínica, se han observado signos físicos pasajeros relacionados con el tratamiento, algunos de los cuales sugirieron toxicidad neural, tales como respiración con la boca abierta, salivación, vómitos espumosos blancos, ataxia, temblor, disminución de la actividad y/o postura encorvada. Además, también se observaron signos histológicos de degeneración ligera o muy ligera de músculos esqueléticos con dosis que dieron lugar a niveles de exposición sistémica correspondiente a aproximadamente 23 veces la exposición humana. El nivel sin efecto para estos hallazgos se observó a una exposición correspondiente a 6 veces la exposición clínica.

Sitagliptina no ha demostrado genotoxicidad en los ensayos preclínicos. Sitagliptina no fue carcinógena en el ratón. En ratas, se produjo un aumento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepáticos con niveles de exposición sistémica correspondiente a 58 veces la exposición humana. Dado que se correlacionan la hepatotoxicidad con la inducción de neoplasias hepáticas en las ratas este aumento de la incidencia de tumores



hepáticos en la rata, probablemente fue secundaria a la toxicidad hepática crónica a dosis alta. Dado el elevado margen de seguridad (19 veces en este nivel sin efecto), estas alteraciones neoplásicas no se consideran de interés para la situación en el ser humano.

No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra que recibieron sitagliptina antes y durante el apareamiento.

En un ensayo sobre el desarrollo pre y postnatal realizado en la rata sitagliptina no mostró efectos adversos.

Los ensayos de toxicidad sobre la reproducción mostraron un ligero aumento de la incidencia de malformaciones costales fetales relacionadas con el tratamiento (costillas ausentes, hipoplásicas, y acodadas) en las crías de ratas con una exposición sistémica correspondiente a más de 29 veces la exposición humana. Se observó toxicidad materna en conejos con niveles correspondientes a más de 29 veces la exposición humana, considerando los elevados márgenes de seguridad, estos hallazgos no sugirieron un riesgo relevante para la reproducción humana. Sitagliptina se secreta en la leche de ratas lactantes en cantidades considerables (relación leche/plasma de 4:1.).

## **POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION**

### Posología

La dosis es de 100mg de sitagliptina una vez al día. Cuando se utilice en combinación con metformina y un agonista PPAR $\gamma$  debe mantenerse la dosis de metformina y/o del agonista PPAR $\gamma$  y SIPTINA $^{\circledR}$  administrarse de forma concomitante.

Cuando SIPTINA $^{\circledR}$  se usa en combinación con una sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (*Ver Advertencias y precauciones*).

Si se omite una dosis de SIPTINA $^{\circledR}$ , debe tomarse en cuanto el paciente se acuerde. No debe tomarse una dosis doble el mismo día.

### Poblaciones especiales

#### *Insuficiencia renal*

Cuando se considera el uso de sitagliptina en combinación con otro medicamento antidiabético, las condiciones de su uso en pacientes con insuficiencia renal deben ser controladas.

En pacientes con insuficiencia renal leve, (tasa de filtración glomerular [TFG]  $\geq 60$  a  $< 90$  ml/min) no se requiere ajuste de dosis.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG  $\geq 45$  a  $< 60$  ml/min), no se requiere un ajuste de dosis.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG  $\geq 30$  a  $45$  ml/min) la dosis de SIPTINA $^{\circledR}$  es de 50 mg una vez al día.

En pacientes con insuficiencia renal grave (TFG  $\geq 15$  a  $< 30$  ml/min) o con enfermedad renal terminal (ERT) (TFG  $< 15$  ml/min), incluidos aquellos que requieren hemodiálisis o diálisis peritoneal, la dosis de SIPTINA $^{\circledR}$  es de 25mg una vez al día. El tratamiento puede ser administrado sin tener en cuenta el tiempo de diálisis.

Debido a que hay un ajuste de dosis basado en la función renal, se recomienda una evaluación de la función renal antes de iniciar el tratamiento con SIPTINA $^{\circledR}$  y posteriormente de forma periódica.





#### *Insuficiencia hepática*

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado SIPTINA® en pacientes con insuficiencia hepática grave y se debe tener cuidado (ver *Propiedades farmacocinéticas*).

Sin embargo, dado que sitagliptina se elimina principalmente por vía renal, no se espera que la insuficiencia hepática grave afecte a la farmacocinética de sitagliptina.

#### *Pacientes de edad avanzada*

No se precisa un ajuste de dosis en función de la edad.

#### *Población pediátrica*

Sitagliptina no se debe utilizar en niños y adolescentes de 10 a 17 años debido a su escasa eficacia. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2. no se ha estudiado el uso de sitagliptina en pacientes pediátricos menores de 10 años.

#### Forma de administración

Vía oral.

SIPTINA® puede tomarse con o sin alimentos.

#### **CONTRAINDICACIONES.**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

#### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

##### Generales

No debe utilizarse SIPTINA® en pacientes con diabetes tipo 1 ni el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

##### Pancreatitis aguda

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

##### Hipoglucemia cuando se usa en combinación con otros medicamentos antihiper glucemiantes

En los ensayos clínicos de sitagliptina en monoterapia y en terapia combinada con medicamentos con un efecto hipoglucemiante no conocido (p.ej., metformina y/o un agonista PPAR $\gamma$ , los índices de hipoglucemia notificados con sitagliptina fueron similares a los índices de los pacientes tratados con placebo. Se ha observado hipoglucemia cuando se usa sitagliptina en combinación con insulina o una sulfonilurea. Por lo tanto, puede considerarse dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver *Posología y modo de administración*).

##### Insuficiencia renal



Sitagliptina se excreta por vía renal. Para lograr concentraciones de sitagliptina en plasma similares a las de los pacientes con función renal normal, se recomienda dosis menores en pacientes con TFG <45ml/min, así como en pacientes ERT que requieren hemodiálisis o diálisis peritoneal (ver *Posología y modo de administración y Propiedades farmacocinéticas*).

Cuando se considera el uso de sitagliptina en combinación con otro medicamento antidiabético, las condiciones de uso en pacientes con insuficiencia renal deben ser controladas.

#### Reacciones de hipersensibilidad

Se han recogido notificaciones poscomercialización de reacciones graves de hipersensibilidad en pacientes tratados con sitagliptina. Estas reacciones incluyen anafilaxia, angioedema y enfermedades exfoliativas de la piel, incluido el síndrome de Steven-Johnson. La aparición de estas reacciones ocurrió entre los primeros meses desde el inicio del tratamiento, algunos casos sucedieron después de la primera dosis. Si hay sospecha de reacción de hipersensibilidad, se debe interrumpir el tratamiento con Sitagliptina. Se deben evaluar otras causas potenciales del acontecimiento e iniciar un tratamiento alternativo para la diabetes.

#### Penfigoide bulloso

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

### **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

#### Efectos de otros fármacos sobre sitagliptina

Los datos clínicos descritos a continuación sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas por la coadministración de medicamentos es bajo.

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

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

*Metformina*: la coadministración de dosis repetidas de 1,000 mg de metformina dos veces al día con 50 mg de sitagliptina, no alteró significativamente la farmacocinética de sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2.



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

#### Efectos de la sitagliptina sobre otros fármacos.

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

Los datos *in vitro* sugieren que sitagliptina ni inhibe ni induce las isoenzimas del CYP450. En los ensayos clínicos, sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de metformina, gliburida, simvastatina, rosiglitazona, warfarina, o anticonceptivos orales proporcionando evidencia de una escasa propensión a causar interacciones *in vivo* con sustratos de CYP4A, CYP2C8, CYP2C9 y transportador de cationes orgánicos (OTC). Sitagliptina puede ser un inhibidor moderado de la glucoproteína p *in vivo*.

### **FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA**

#### Embarazo

No hay datos adecuados sobre el uso de sitagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción a dosis altas (ver Datos preclínicos sobre seguridad). Se desconoce el riesgo potencial para el ser humano. Ante la falta de datos en humanos, no debe utilizarse SIPTINA® durante el embarazo.

#### Lactancia

Se desconoce si sitagliptina se excreta en leche materna humana. Los estudios realizados en animales han mostrado la excreción de sitagliptina en la leche materna. No debe utilizarse SIPTINA® durante la lactancia.

#### Fertilidad

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

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.**

La influencia de SIPTINA® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, al conducir o utilizar maquinas, debe tenerse en cuenta que se han notificado casos de mareos y somnolencia.

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

### **REACCIONES ADVERSAS**



### Resumen de perfil de seguridad

Se han notificado reacciones adversas graves incluyendo pancreatitis y reacciones de hipersensibilidad. Se ha notificado hipoglucemia en combinación con sulfonilurea (4,7 %-13,8%) e insulina (9,6 %). (ver *Advertencias y precauciones*).

### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran a continuación (Tabla 1) según la clasificación por órganos y sistemas y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $1/10$ ); poco frecuentes  $\geq 1.000$  a  $< 1/100$ ; raras  $> 1/10.000$  a  $< 1.000$ ; muy raras ( $< 1/1000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de datos no disponibles).

**Tabla 1. Frecuencia de reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos controlados con placebo de sitagliptina y en monoterapia y en la experiencia poscomercialización.**

Reacción adversa	Frecuencia de la reacción adversa
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
trombocitopenia	Rara
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones incluyendo reacciones anafilácticas* <sup>†</sup>	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
hipoglucemia <sup>†</sup>	Frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
dolor de cabeza	Frecuente
mareo	Poco frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
enfermedad pulmonar intersticial *	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
estreñimiento	Poco frecuente
vómitos*	Frecuencia no conocida
pancreatitis aguda * <sup>†,‡</sup>	Frecuencia no conocida
pancreatitis hemorrágica mortal y no mortal y pancreatitis necrosante * <sup>†</sup>	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
purito*	Poco frecuente
angioedema* <sup>†</sup>	Frecuencia no conocida
erupción cutánea* <sup>†</sup>	Frecuencia no conocida
urticaria* <sup>†</sup>	Frecuencia no conocida
vasculitis cutánea* <sup>†</sup>	Frecuencia no conocida
enfermedades exfoliativas de la piel incluyendo síndrome de Steven-Johnson* <sup>†</sup>	Frecuencia no conocida



penfigoide bulloso*	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
artralgia*	Frecuencia no conocida
mialgia*	Frecuencia no conocida
dolor de espalda*	Frecuencia no conocida
artropatía*	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
función renal alterada*	Frecuencia no conocida
Insuficiencia renal aguda*	Frecuencia no conocida

\*Las reacciones adversas fueron identificadas a través de la vigilancia poscomercialización.

¡Ver *Advertencias y precauciones*.

‡Ver a continuación *Estudio Seguridad Cardiovascular TECOS*.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Además de las reacciones adversas relacionadas con el medicamento descritas anteriormente, las reacciones adversas notificadas independientemente de la relación causal con el medicamento y que se producen en al menos en un 5% y más frecuentemente en pacientes tratados con sitagliptina, fueron, infección del tracto respiratorio superior y nasofaringitis. Otras reacciones adversas notificadas independientemente de la relación causal con el medicamento que se produjeron con más frecuencia en los pacientes tratados con sitagliptina (sin alcanzar el nivel del 5% pero con una incidencia superior al 0,5% y más alta en el grupo de sitagliptina que en el grupo control) fueron artrosis y dolor en las extremidades.

Algunas reacciones adversas se observaron con mayor frecuencia en los estudios de uso combinado de sitagliptina con otros medicamentos antidiabéticos que en los estudios de sitagliptina en monoterapia. Reacciones adversas como hipoglucemia (muy frecuente con la combinación de sulfonilurea y metformina), gripe frecuente con insulina [con o sin metformina]), náusea y vómitos (frecuentes con metformina), flatulencia (frecuente con metformina o pioglitazona), estreñimiento (frecuente con la combinación de sulfonilurea y metformina), edema periférico (frecuente con pioglitazona o la combinación de pioglitazona y metformina), somnolencia y diarrea (poco frecuente con metformina), y sequedad de boca (poco frecuente con insulina [con o sin metformina]).

#### Población pediátrica

En los ensayos clínicos realizados con sitagliptina en pacientes pediátricos de 10 a 17 años con diabetes mellitus tipo 2, el perfil de reacciones adversas fue comparable al observado en adultos.

#### *Estudio de seguridad cardiovascular TECOS*

El ensayo de evaluación de los resultados cardiovasculares con sitagliptina (TECOS) incluyó 7.332 pacientes con sitagliptina, 100 mg al día (o 50 mg al día si la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) basal era  $\geq 30$  y  $<50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y 7399 pacientes tratados con placebo en la población por intención de tratar. Ambos tratamientos se añadieron al tratamiento habitual con el fin de conseguir los objetivos regionales estándares de HbA<sub>1c</sub> y factores de riesgo cardiovascular (CV). La incidencia



global de acontecimientos adversos graves en los pacientes que estaban recibiendo sitagliptina fue similar a la de los pacientes que recibieron placebo.

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento, ya que permite una supervisión continua de la relación beneficio-riesgo del mismo. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de efectos adversos al laboratorio IVAX Argentina S.A., miembro del Grupo Teva, a través del 0800-666-3342 o de [Safety.Argentina@teva.com.ar](mailto:Safety.Argentina@teva.com.ar). También pueden comunicarse con el Sistema Nacional de Farmacovigilancia llamando al (+54-11) 4340-0866 o ingresando a <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

ó llamar a ANMAT responde 0-800-333-1234

#### **SOBREDOSIFICACION:**

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

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

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



En caso de sobredosis, se recomienda iniciar un tratamiento de apoyo sintomático según esté clínicamente indicado. Ante 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 Posadas: (011) 4654 - 6648 / 4658 - 7777.

#### MODO DE CONSERVACION

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.

#### PRESENTACION

SIPTINA® 25: Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

SIPTINA® 50: Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

SIPTINA® 100: Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado N°

**Elaborado en:** Teva Pharmaceutical Industries Ltd., 18 Eli Hurvitz St., Ind. Zone, Kfar Saba 4410202, Israel

**Acondicionado en:** Teva Pharmaceutical Industries Ltd., 18 Eli Hurvitz St., Ind. Zone, Kfar Saba 4410202, Israel

**Importado por:** IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 -Piso 18 (C1008) Ciudad Autónoma de Bs.As.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

Informes: Dpto. Médico (0800-6663342)

#### MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha de la última revisión:

[LOGO]

COLOMBO  
Rosana  
Beatriz

Digitally signed by  
COLOMBO Rosana Beatriz  
DN: serialNumber=CUIL  
27184764712, c=AR,  
cn=COLOMBO Rosana  
Beatriz  
Date: 2022.12.01 14:46:56  
-03'00'

GRANDOSO  
Jorge  
Luis

LIMERES Manuel  
Digitally signed by  
GRANDOSO Jorge Luis  
DN:  
serialNumber=CUIL  
20182339483, c=AR,  
cn=GRANDOSO Jorge  
Luis  
Date: 2022.12.01  
14:46:34 -03'00'



**PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO**

**SIPTINA®**  
**Sitagliptina 25 mg**

Laboratorio IVAX Argentina S.A.

Lote N°:  
Vencimiento:

**COLOMBO Rosana Beatriz**  
Digitally signed by  
COLOMBO Rosana Beatriz  
DN: serialNumber=CUIL  
27184764712, c=AR,  
cn=COLOMBO Rosana  
Beatriz  
Date: 2022.12.01 14:40:16  
-03'00'

**GRANDOSO Jorge Luis**  
Digitally signed by  
GRANDOSO Jorge Luis  
DN: serialNumber=CUIL  
27182339483, c=AR,  
cn=GRANDOSO Jorge Luis  
Date: 2022.12.01  
14:40:37 -03'00'







**PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO**

**SIPTINA®**  
**Sitagliptina 50 mg**

Laboratorio IVAX Argentina S.A.

Lote N°:  
Vencimiento:

**COLOMBO**  
**O Rosana**  
**Beatriz**

Digitally signed by  
COLOMBO Rosana Beatriz  
DN: serialNumber=CUIL  
27184764712, c=AR,  
cn=COLOMBO Rosana  
Beatriz  
Date: 2022.12.01 14:41:19  
-03'00'

**GRANDOSO**  
**SO Jorge**  
**Luis**

Digitally signed by  
GRANDOSO Jorge Luis  
DN: serialNumber=CUIL,  
serialNumber=CUIL,  
CUIL=20047031932  
82539483, c=AR,  
c=AR,  
cn=GRANDOSO Jorge Luis  
Date: 2022.12.01 14:41:45  
-03'00'



**PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO**

**SIPTINA®**  
**Sitagliptina 100 mg**

Laboratorio IVAX Argentina S.A.

Lote N°:  
Vencimiento:

**COLOMBO**  
**O Rosana**  
**Beatriz**

Digitally signed by  
COLOMBO Rosana Beatriz  
DN: serialNumber=CUIL  
27184764712, c=AR,  
cn=COLOMBO Rosana  
Beatriz  
Date: 2022.12.01 14:42:51  
-03'00'

**GRANDOSO**  
**O Jorge**  
**Luis**

Digitally signed by  
GRANDOSO Jorge Luis  
DN: serialNumber=CUIL  
20182339483, c=AR,  
cn=GRANDOSO Jorge Luis  
Rodolfo  
Date: 2022.12.01 14:42:51  
-03'00'





**PROYECTO DE ROTULO Y/O ETIQUETA**

Industria Israelí

Contenido: 28 comprimidos recubiertos

**SIPTINA®**  
**Sitagliptina 25 mg**  
**Comprimidos recubiertos**  
VENTA BAJO RECETA

**FORMULA**

Cada comprimido de SIPTINA® contiene:

Sitagliptina (como Sitagliptina malato) 25,00 mg

Excipientes: celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico, croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol), estearato de magnesio, Opadry II 85F36003 Rosa, c.s.

Posología: Ver prospecto interior.

Lote N°:

Vencimiento:

Modo de conservación:

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

**Elaborado en:** Teva Pharmaceutical Industries Ltd., 18 Eli Hurvitz St., Ind. Zone, Kfar Saba 4410202, Israel

**Acondicionado en:** Teva Pharmaceutical Industries Ltd., 18 Eli Hurvitz St., Ind. Zone, Kfar Saba 4410202, Israel

**Importado por:** IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 -Piso 18 (C1008) Ciudad Autónoma de Bs.As.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

---

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

---

[LOGO]

**COLOMBO**  
**O Rosana**  
**Beatriz**

Digitally signed by  
COLOMBO Rosana Beatriz  
DN: serialNumber=CUIL  
27184764712, c=AR,  
cn=COLOMBO Rosana  
Beatriz  
Date: 2022.12.01 14:36:18  
-03'00'

  
**GRANDOSO**  
**Jorge Luis**

LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932  
Digitally signed by  
GRANDOSO Jorge Luis  
DN: serialNumber=CUIL  
20182339483, c=AR,  
cn=GRANDOSO Jorge Luis  
Date: 2022.12.01 14:36:44  
-03'00'

18 de julio de 2023

**DISPOSICIÓN N° 4901**

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

**CERTIFICADO N° 59899**

**TROQUELES  
EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000799-22-1**

<b>Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica</b>	<b>Troquel</b>
SITAGLIPTINA 100 mg COMO SITAGLIPTINA MALATO 132,92 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	674171
SITAGLIPTINA 25 mg COMO SITAGLIPTINA MALATO 33,23 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	674155
SITAGLIPTINA 50 mg COMO SITAGLIPTINA MALATO 66,46 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	674168



SIERRAS Roberto  
Daniel  
CUIL 20182858685

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
E1110AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

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

Página 1 de 1

Buenos Aires, 18 DE JULIO DE 2023.-

DISPOSICIÓN N° 4901

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

CERTIFICADO N° 59899

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

### 1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: IVAX ARGENTINA S.A.

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 6023

### 2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: SIPTINA

Nombre Genérico (IFA/s): SITAGLIPTINA

Concentración: 50 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

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

porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
SITAGLIPTINA 50 mg COMO SITAGLIPTINA MALATO 66,46 mg

<b>Excipiente (s)</b>
ESTEARATO DE MAGNESIO 3,75 mg NÚCLEO 1 HIDROGENOFOSFATO DE CALCIO ANHIDRO 41 mg NÚCLEO 1 CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 102) 33,04 mg NÚCLEO 1 CROSCARMELOSA SODICA (AC-DI-SOL) 5,75 mg NÚCLEO 1 OPADRY II 85F270021 BEIGE 4 mg CUBIERTA 1

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

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

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, BLISTER CONTENIENDO 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por envase secundario: ESTUCHES CONTENIENDO 4 BLISTER DE 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS; ESTUCHES CONTENIENDO 2 BLISTER DE 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 28

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA NO MAYOR DE 25°C

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: A10BH01

Acción terapéutica: Grupo farmacoterapéutico: medicamentos usados en diabetes, inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4)

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: está indicado para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2: como monoterapia: • En pacientes controlados inadecuadamente con dieta y ejercicio por si solos y para que el uso de metformina no es adecuado debido a contraindicaciones o intolerancia. Como terapia oral doble en combinación con: • Metformina en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento de metformina sola, no proporcione un control glucémico adecuado. • Una sulfonilurea en los que la dieta y el ejercicio, junto con la dosis máxima tolerada de una sulfonilurea sola, no proporciona un control glucémico adecuado y cuando la metformina no sea adecuada debido a contraindicaciones o intolerancia. • un agonista del receptor gamma activado de proliferador de peroxisoma (PPAR?) (por ejemplo, tiazolidindona) cuando el agonista PPAR? es adecuado y en aquellos casos en los que la dieta y el ejercicio, junto al tratamiento de un agonista PPAR? solo, no proporciona un control glucémico adecuado. Como terapia oral triple en combinación con: • Una sulfonilurea y metformina en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual de estos medicamentos, no proporcione un control glucémico adecuado. • Un agonista PPAR? y metformina cuando el uso de agonista PPAR? es adecuado y en los que la dieta y el ejercicio junto con el tratamiento dual con estos medicamentos, no proporciona un control glucémico adecuado. Está además indicado como terapia adicional a la insulina (con o sin metformina) en los casos en los que la dieta y ejercicio, más una dosis estable de insulina, no proporcionen un control glucémico adecuado.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD	18 ELI HURVITZ ST., INDUSTRIAL ZONE	KFAR SABA	ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

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

**b) Acondicionamiento primario:**

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD	18 ELI HURVITZ ST., INDUSTRIAL ZONE	KFAR SABA	ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

**c) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD	18 ELI HURVITZ ST., INDUSTRIAL ZONE	KFAR SABA	ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

**d) Control de calidad:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
IVAX ARGENTINA SA	7737/16 Y 11047/16	JUAN JOSE CASTELLI N°6701	VILLA ADELINA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

País de origen: ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

País de procedencia del producto: ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

Nombre comercial: SIPTINA

Nombre Genérico (IFA/s): SITAGLIPTINA

Concentración: 25 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

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



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

SITAGLIPTINA 25 mg COMO SITAGLIPTINA MALATO 33,23 mg

**Excipiente (s)**

HIDROGENOFOSFATO DE CALCIO ANHIDRO 20,5 mg NÚCLEO 1  
 CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 102) 16,52 mg NÚCLEO 1  
 CROSCARMELOSA SODICA (AC-DI-SOL) 2,875 mg NÚCLEO 1  
 ESTEARATO DE MAGNESIO 1,875 mg NÚCLEO 1  
 OPADRY II 85F36003 ROSA 2 mg CUBIERTA 1

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

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

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS; BLISTER CONTENIENDO 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por envase secundario: ESTUCHES CONTENIENDO 4 BLISTER DE 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS ESTUCHES CONTENIENDO 2 BLISTER DE 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 28

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA NO MAYOR DE 25°C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: A10BH01

Acción terapéutica: Grupo farmacoterapéutico: medicamentos usados en diabetes,

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

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

inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4)

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: está indicado para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2: como monoterapia: • En pacientes controlados inadecuadamente con dieta y ejercicio por si solos y para que el uso de metformina no es adecuado debido a contraindicaciones o intolerancia. Como terapia oral doble en combinación con: • Metformina en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento de metformina sola, no proporcione un control glucémico adecuado. • Una sulfonilurea en los que la dieta y el ejercicio, junto con la dosis máxima tolerada de una sulfonilurea sola, no proporciona un control glucémico adecuado y cuando la metformina no sea adecuada debido a contraindicaciones o intolerancia. • un agonista del receptor gamma activado de proliferador de peroxisoma (PPAR?) (por ejemplo, tiazolidindona) cuando el agonista PPAR? es adecuado y en aquellos casos en los que la dieta y el ejercicio, junto al tratamiento de un agonista PPAR? solo, no proporciona un control glucémico adecuado. Como terapia oral triple en combinación con: • Una sulfonilurea y metformina en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual de estos medicamentos, no proporcione un control glucémico adecuado. • Un agonista PPAR? y metformina cuando el uso de agonista PPAR? es adecuado y en los que la dieta y el ejercicio junto con el tratamiento dual con estos medicamentos, no proporciona un control glucémico adecuado. SIPTINA® está además indicado como terapia adicional a la insulina (con o sin metformina) en los casos en los que la dieta y ejercicio, más una dosis estable de insulina, no proporcionen un control glucémico adecuado.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD	18 ELI HURVITZ ST., INDUSTRIAL ZONE	KFAR SABA	ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

##### b)Acondicionamiento primario:

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

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



Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD	18 ELI HURVITZ ST., INDUSTRIAL ZONE	KFAR SABA	ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

**c)Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD	18 ELI HURVITZ ST., INDUSTRIAL ZONE	KFAR SABA	ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

**d)Control de calidad:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
IVAX ARGENTINA SA	7737/16 Y 11047/16	JUAN JOSE CASTELLI N°6701	VILLA ADELINA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

País de origen: ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

País de procedencia del producto: ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

Nombre comercial: SIPTINA

Nombre Genérico (IFA/s): SITAGLIPTINA

Concentración: 100 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
SITAGLIPTINA 100 mg COMO SITAGLIPTINA MALATO 132,92 mg

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

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

**Excipiente (s)**

CROSCARMELOSA SODICA (AC-DI-SOL) 11,5 mg NÚCLEO 1  
ESTEARATO DE MAGNESIO 7,5 mg NÚCLEO 1  
HIDROGENOFOSFATO DE CALCIO ANHIDRO 82 mg NÚCLEO 1  
CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 102) 66,08 mg NÚCLEO 1  
OPADRY II 85F230074 NARANJA 9 mg CUBIERTA 1

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

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

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS; BLISTER CONTENIENDO 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por envase secundario: ESTUCHES CONTENIENDO 4 BLISTER DE 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS; ESTUCHES CONTENIENDO 2 BLISTER DE 14 COMRPIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 28

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA NO MAYOR DE 25°C

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: A10BH01

Acción terapéutica: Grupo farmacoterapéutico: medicamentos usados en diabetes, inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4)

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: está indicado para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2: como monoterapia: • En pacientes controlados inadecuadamente con dieta y ejercicio por si solos y para que el uso de metformina no es adecuado debido a contraindicaciones o intolerancia. Como terapia oral doble en combinación con: • Metformina en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento de metformina sola, no proporcione un control glucémico adecuado. • Una sulfonilurea en los que la dieta y el ejercicio, junto con la dosis máxima tolerada de una sulfonilurea sola, no proporciona un control glucémico adecuado y cuando la metformina no sea adecuada debido a contraindicaciones o intolerancia. • un agonista del receptor gamma activado de proliferador de peroxisoma (PPAR?) (por ejemplo, tiazolidindona) cuando el agonista PPAR? es adecuado y en aquellos casos en los que la dieta y el ejercicio, junto al tratamiento de un agonista PPAR? solo, no proporciona un control glucémico adecuado. Como terapia oral triple en combinación con: • Una sulfonilurea y metformina en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual de estos medicamentos, no proporcione un control glucémico adecuado. • Un agonista PPAR? y metformina cuando el uso de agonista PPAR? es adecuado y en los que la dieta y el ejercicio junto con el tratamiento dual con estos medicamentos, no proporciona un control glucémico adecuado. Está además indicado como terapia adicional a la insulina (con o sin metformina) en los casos en los que la dieta y ejercicio, más una dosis estable de insulina, no proporcionen un control glucémico adecuado.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD	18 ELI HURVITZ ST., INDUSTRIAL ZONE	KFAR SABA	ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

##### b)Acondicionamiento primario:

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

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



Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD	18 ELI HURVITZ ST., INDUSTRIAL ZONE	KFAR SABA	ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

**c)Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD	18 ELI HURVITZ ST., INDUSTRIAL ZONE	KFAR SABA	ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

**d)Control de calidad:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
IVAX ARGENTINA SA	7737/16 Y 11047/16	JUAN JOSE CASTELLI N°6701	VILLA ADELINA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

País de origen: ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

País de procedencia del producto: ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

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

Expediente N°: 1-0047-2001-000799-22-1



Ministerio de Salud  
Argentina

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

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





Ministerio de Salud  
Argentina



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

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

