



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Disposición**

**Número:** DI-2018-5951-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Viernes 8 de Junio de 2018

**Referencia:** 1-0047-0000-002848-18-0

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002848-18-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma MSD ARGENTINA S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada XELEVIA / SITAGLIPTINA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SITAGLIPTINA (COMO FOSFATO MONOHIDRATADO) 25 mg – 50 mg – 100 mg; aprobada por Certificado N° 56.597.

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

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MSD ARGENTINA S.R.L., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada XELEVIA / SITAGLIPTINA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SITAGLIPTINA (COMO FOSFATO

MONOHIDRATADO) 25 mg – 50 mg – 100 mg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-22793157-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-22793268-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.597, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-002848-18-0

Jfs

Digitally signed by LEDE Roberto Luis  
Date: 2018.06.08 09:19:39 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede  
SubAdministrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.06.08 09:19:51 -03'00'

INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

XELEVIA<sup>®</sup>

Sitagliptina 25 mg – 50 mg – 100 mg

Comprimidos Recubiertos – Vía oral

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de XELEVIA 25 mg contiene: Sitagliptina (como fosfato monohidratado) 25 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina 30,94 mg; Fosfato dibásico de calcio anhidro 30,94 mg; Croscarmelosa sódica 2,00 mg; Estearato de magnesio 1,00 mg; Estearil fumarato de sodio 3,00 mg; Alcohol polivinílico 1,60 mg; Dióxido de titanio 0,966 mg; Polietilenglicol 3350 0,808 mg; Talco 0,595 mg; Óxido de hierro amarillo 0,023 mg; Óxido de hierro rojo 0,008 mg.

Cada comprimido recubierto de XELEVIA 50 mg contiene: Sitagliptina (como fosfato monohidratado) 50 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina 61,88 mg; Fosfato dibásico de calcio anhidro 61,88 mg; Croscarmelosa sódica 4,00 mg; Estearato de magnesio 2,00 mg; Estearil fumarato de sodio 6,00 mg; Alcohol polivinílico 3,20 mg; Dióxido de titanio 1,931 mg; Polietilenglicol 3350 1,616 mg; Talco 1,184 mg; Óxido de hierro amarillo 0,061 mg; Óxido de hierro rojo 0,007 mg.

Cada comprimido recubierto de XELEVIA 100 mg contiene: Sitagliptina (como fosfato monohidratado) 100 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina 123,8 mg; Fosfato dibásico de calcio anhidro 123,8 mg; Croscarmelosa sódica 8,00 mg; Estearato de magnesio 4,00 mg; Estearil fumarato de sodio 12,00 mg; Alcohol polivinílico 6,40 mg; Dióxido de titanio 3,45 mg; Polietilenglicol 3350 3,232 mg; Talco 2,368 mg; Óxido de hierro amarillo 0,491 mg; Óxido de hierro rojo 0,059 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hipoglucemiante. Según Código ATC se clasifica como A10BH01 - Droga utilizada en el tratamiento de diabetes - reductor del nivel de glucemia - inhibidor de DPP-4.

INDICACIONES

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

Como monoterapia

- En pacientes controlados inadecuadamente con la dieta y el ejercicio por si solos.

Como terapia oral doble en combinación con

- Metformina en los casos en los que la dieta y el ejercicio, más el agente único, no proporcionen un control glucémico adecuado.
- Una sulfonilurea en los casos en los que la dieta y el ejercicio, más el agente único, no proporcionen un control glucémico

 Confidencial

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

IF-2018-22793157-APN-DERM#ANMAT

adecuado

- Un agonista PPAR $\gamma$  (por ejemplo, las tiazolidindionas) en aquellos casos en los que la dieta y el ejercicio, más el agente único, no proporcionen 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 con estos medicamentos, no proporcionen un control glucémico adecuado
- Un agonista PPAR $\gamma$  y metformina cuando el uso de agonista PPAR $\gamma$  es adecuado y en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual con estos medicamentos, no proporcionen un control glucémico adecuado.

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

## PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### Propiedades farmacodinámicas

#### Mecanismo de acción

XELEVIA pertenece a una clase de antihiperoglucemiantes 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 insulínotropo dependiente de la glucosa (GIP), son liberadas por el intestino a lo largo del día y sus niveles aumentan en respuesta a las comidas. Las incretinas son parte de un sistema endógeno envuelto 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 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 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 elevaciones de 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 aumentan 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

 Confidencial

Alejandro Salinas  
Co-Director Técnico y Apoderado  
MSD Argentina S.R.L.

IF-2018-22793157-APN-DERM#ANMAT

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 sulfonilureas; el cual incrementa la liberación de insulina incluso cuando los niveles de glucosa son bajos y puede llevar a hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 y en sujetos normales. La sitagliptina es un inhibidor potente y altamente selectivo de la enzima DPP-4 y no inhibe las enzimas relacionadas estrechamente, DPP-8 o 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 incrementó las concentraciones de GLP-1 total en un grado similar. La co-administración de sitagliptina y metformina tuvo un efecto aditivo sobre las concentraciones de GLP-1 activo. La administración de sitagliptina, pero no metformina, incrementó las concentraciones de GIP activo.

#### Eficacia clínica y seguridad

En general, el control glucémico mejoró con sitagliptina cuando se administró en monoterapia o en terapia de combinación (ver Tabla 1).

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 del 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 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 glimepirida sola o a glimepirida en combinación con metformina. La adición de sitagliptina a cualquiera de los dos, glimepirida sola o glimepirida 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.

 Confidencial

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

IF-2018-22793157-APN-DERM#ANMAT

Se diseñó un ensayo a 26 semanas controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de sitagliptina (100 mg una vez al día) añadida a la combinación de pioglitazona y metformina. La adición de sitagliptina a pioglitazona y metformina proporcionó mejorías significativas en los parámetros glucémicos. El cambio en el 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 tratados 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 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 1: Resultados de HbA<sub>1c</sub> en estudios 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>†</sup>	Cambio medio en la HbA <sub>1c</sub> (%) <sup>†</sup> corregido con placebo (IC 95%)
<b>Ensayos en 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 100 mg una vez al día <sup>¶</sup> (N= 229)	8,0	-0,6	-0,8 <sup>†</sup> (-1,0; -0,6)
<b>Ensayos con tratamiento en combinación</b>			
Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento en curso con metformina <sup>¶</sup> (N=453)	8,0	-0,7	-0,7 <sup>†</sup> (-0,8; -0,5)
Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento en curso con pioglitazona <sup>¶</sup>	8,1	-0,9	-0,7 <sup>†</sup> (-0,9; -0,5)

**C** Confidencial

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

IF-2018-22793157-APN-DERM#ANMAT

**PROYECTO DE PROSPECTO**



21

(N=163)			
Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento en curso con glimepirida <sup>¶</sup> (N=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>¶</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> (-1,0; -0,5)
Tratamiento inicial (dos veces al día) <sup>¶</sup> : Sitagliptina 50 mg + metformina 500 mg (N=183)	8,8	-1,4	-1,6 <sup>‡</sup> (-1,8; -1,3)
Tratamiento inicial (dos veces al día) <sup>¶</sup> : Sitagliptina 50 mg + metformina 1.000 mg (N=178)	8,8	-1,9	-2,1 <sup>‡</sup> (-2,3; -1,8)
Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento en curso de insulina (+/- metformina) <sup>¶</sup> (N=305)	8,7	-0,6 <sup>§</sup>	-0,6 <sup>‡§</sup> (-0,7; -0,4)

<sup>\*</sup> Toda la población de pacientes tratada (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 o placebo + tratamiento en combinación.

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

<sup>¶</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 la Visita 1 (sí/no), uso de insulina en la Visita 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 comparador activo (metformina) para evaluar la eficacia y seguridad de 100 mg 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 4 últimos 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 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, -0,6 kg; 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 gliptizida (una



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

IF-2018-22793157-APN-DERM#ANMAT

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 < 5 mg/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 el 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 sus 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 19 UI/día en los pacientes tratados con sitagliptina y de 24 UI/día en los pacientes tratados con placebo. La reducción de la HbA<sub>1c</sub> en los pacientes tratados con sitagliptina 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 % [IC del 95 %: - 0,60; - 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 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 deterioro renal moderado a grave. Este ensayo se realizó en 423 pacientes con deterioro renal crónico (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 -0,76 % 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 -0,6 kg; glipizida +1,2 kg).

Se realizó otro estudio clínico en el que se comparó sitagliptina 25 mg una vez al día frente a dosis de glipizida de 2,5 a 20 mg/día en 129 pacientes con enfermedad renal terminal (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 25 mg una vez al día fue generalmente similar al observado en otros ensayos de monoterapia en

 Confidencial

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

IF-2018-22793157-APN-DERM#ANMAT



**PROYECTO DE PROSPECTO**



33

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 deterioro renal crónico (clearance 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 -3,0 mg/dl) fueron generalmente similares a las observadas en otros ensayos de monoterapia en pacientes con función renal normal (ver Propiedades Farmacocinéticas).

El estudio TECOS fue un estudio aleatorizado en 14.671 pacientes en la población por intención de tratar con una HbA<sub>1c</sub> de  $\geq 6,5$  a 8,0 % con enfermedad cardiovascular establecida que recibió sitagliptina (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 los pacientes con una TFGe < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. La población del estudio incluyó 2.004 pacientes de  $\geq 75$  años de edad y 3.324 pacientes con deterioro renal (TFGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

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

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

Tras una mediana de seguimiento de 3 años, sitagliptina, 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 (Tabla 2).

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

	Sitagliptina 100 mg		Placebo		Cociente de riesgos (Hazard Ratio) (IC del 95%)	Valor de P†
	N (%)	Tasa de incidencia por 100 pacientes - año*	N (%)	Tasa de incidencia por 100 pacientes - año*		
Análisis de la población por intención de tratar						

**C** Confidencial

Alejandra Balonas  
Co-Director Técnico y Apoderado  
MSD Argentina S.R.L.

IF-2018-22793157-APN-DERM#ANMAT

Número de pacientes	7.332		7.339			
<b>Criterio de valoración principal compuesto</b> (Muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal u hospitalización por angina inestable)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89-1,08)	<0,001
<b>Criterio de valoración secundario compuesto</b> (Muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal)	745 (10,2)	3,6	746(10,2)	3,6	0,99 (0,89-1,10)	<0,001
<b>Resultado secundario</b>						
Muerte cardiovascular	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89-1,19)	0,711
Todos los infartos de miocardio (mortales y no mortales)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81-1,11)	0,487
Todos los accidentes cerebrovasculares (mortales y no mortales)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79-1,19)	0,760
Hospitalización por angina inestable	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70-1,16)	0,419
Muerte por cualquier causa	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90-1,14)	0,875
Hospitalización por insuficiencia cardíaca <sup>†</sup>	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83-1,20)	0,983

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

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

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

**Propiedades farmacocinéticas**

Absorción

Tras la administración oral de una dosis de 100 mg a sujetos sanos, sitagliptina se absorbió rápidamente, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas (mediana de  $T_{max}$ ) 1 a 4 horas después de la dosis, el AUC plasmático medio de sitagliptina fue de  $8,52 \mu M \cdot hr$ , la  $C_{max}$  fue de 950 nM. La biodisponibilidad absoluta de sitagliptina es de aproximadamente el 87%. Puesto que la coadministración de sitagliptina con una comida rica en grasa no tuvo efectos sobre la farmacocinética, XELEVIA 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  $C_{24h}$  tuvo un incremento menor que la proporcionalidad con la dosis).

**C** Confidencial

Alejandra Balones  
Co-Directora Técnica y Apoderada  
MSD Argentina S.R.L.

IF-2018-22793157-APN-DERM#ANMAT

Distribución

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

Biotransformación

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

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

Los datos *in vitro* muestran que sitagliptina no es un inhibidor de las isoenzimas 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 [<sup>14</sup>C] sitagliptina a sujetos sanos, aproximadamente el 100% de la radiactividad administrada se eliminó en las heces (13%) o en la orina (87%) durante la semana siguiente a la administración. La  $t_{1/2}$  terminal aparente tras una dosis oral de 100 mg de sitagliptina fue de aproximadamente 12,4 horas. Sitagliptina sólo se acumula de forma mínima tras dosis repetidas. El clearance renal fue de aproximadamente 350 ml/min.

La eliminación de sitagliptina se produce principalmente por excreción renal y comporta secreción tubular activa. Sitagliptina es un sustrato del transportador de aniones orgánicos 3 humano (hOAT-3), que puede participar en la eliminación renal de sitagliptina. No se ha establecido la relevancia clínica del hOAT-3 en el transporte de sitagliptina. Sitagliptina también es sustrato de la glucoproteína p, que también podría intervenir mediando la eliminación renal de sitagliptina. Sin embargo, la ciclosporina, un inhibidor de la glucoproteína p, no redujo el clearance renal de sitagliptina. Sitagliptina no es un sustrato de OCT2, OAT1 ni de los transportadores PEPT1/2. *In vitro*, sitagliptina no inhibió OAT3 (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.

 Confidencial

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

IF 2018-22793157-APN-DERM#ANMAT

## PROYECTO DE PROSPECTO



### *Deterioro renal*

Se ha realizado un ensayo abierto de dosis únicas para evaluar la farmacocinética de una dosis reducida de sitagliptina (50 mg) en pacientes con diversos grados de deterioro renal crónico, en comparación con pacientes sanos normales como control. El ensayo incluyó a pacientes con deterioro renal leve, moderado y grave, así como pacientes con ERT en hemodiálisis. Además, los efectos del deterioro renal sobre la farmacocinética de sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 y deterioro renal leve, moderado y grave (incluso 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 deterioro renal leve ( $\text{TFG} \geq 60$  a  $< 90$  ml/min) y pacientes con deterioro renal moderado ( $\text{TFG} \geq 45$  a  $< 60$  ml/min), respectivamente. Debido a que los aumentos de esta magnitud no son clínicamente relevantes, no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes.

En los pacientes con deterioro renal moderado ( $\text{TFG} \geq 30$  a  $< 45$  ml/min), el AUC plasmático de sitagliptina aumentó aproximadamente 2 veces y aproximadamente 4 veces en los pacientes con deterioro renal grave ( $\text{TFG} < 30$  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 recomiendan dosis menores en pacientes con  $\text{TFG} < 45$  ml/min (Ver Posología y Forma de administración).

### *Deterioro hepático*

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

### *Niños*

No se han realizado ensayos con XELEVIA en pacientes pediátricos.

### *Otras características de los pacientes*

No se precisa un ajuste de la dosis en función del sexo, la raza o el índice de masa corporal (IMC). Estas características no

 Confidencial

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

IF-2018-22793157-APN-DERM#ANMAT

ejercieron efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de 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.

#### POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

##### Posología

La dosis es de 100 mg de sitagliptina una vez por día. Cuando se usa en combinación con metformina y un agonista PPAR $\gamma$  debe mantenerse la dosis de metformina y/o del agonista PPAR $\gamma$  y XELEVIA administrarse de forma concomitante.

Cuando XELEVIA se usa en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (Ver Advertencias y Precauciones especiales de uso).

Si se omite una dosis de XELEVIA, debe tomarse en cuanto el paciente se acuerde. No debe tomarse una dosis doble el mismo día.

##### Poblaciones especiales

###### *Deterioro renal*

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

Para pacientes con deterioro renal leve ( tasa de filtración glomerular [TFG]  $\geq 60$  a  $< 90$  ml/min), no es necesario realizar ajustes en la dosis.

Para pacientes con deterioro renal moderado (TFG  $\geq 45$  a  $< 60$  ml/min), no es necesario realizar ajustes en la dosis.

Para pacientes con deterioro renal moderado (TFG  $\geq 30$  a  $< 45$  ml/min), la dosis de XELEVIA es 50 mg una vez por día.

Para pacientes con deterioro renal grave (TFG  $\geq 15$  a  $< 30$  ml/min) o con enfermedad renal terminal (ERT) (TFG  $< 15$  ml/min), incluyendo aquellos que requieren hemodiálisis o diálisis peritoneal, la dosis de XELEVIA es de 25 mg una vez por día. El tratamiento se puede administrar sin tener en cuenta el tiempo de diálisis.

Debido a que hay un ajuste de la dosis basado en la función renal, se recomienda una evaluación de la función renal antes de iniciar la terapia con XELEVIA y posteriormente periódicamente.

###### *Deterioro hepático*

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con deterioro hepático leve o moderado. No se ha estudiado XELEVIA en pacientes con deterioro hepático grave y se debe tener cuidado (Ver Propiedades Farmacocinéticas).

**C** Confidencial

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

IF-2018-22793157-APN-DERM#ANMAT

Sin embargo, dado que sitagliptina se elimina principalmente por vía renal, no se espera que el deterioro hepático 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*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de sitagliptina en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

XELEVIA\* puede tomarse con o sin alimentos.

**CONTRAINDICACIONES**

XELEVIA está contraindicado en pacientes hipersensibles al principio activo o a cualquiera de los excipientes del producto (Ver Advertencias y Precauciones especiales de uso y Reacciones Adversas).

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO**

Generales

XELEVIA no se debe utilizar en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Pancreatitis aguda

El uso de inhibidores de la DPP-4 se ha asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Los pacientes 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 se sospecha de pancreatitis, XELEVIA y otros medicamentos potencialmente sospechosos deberían discontinuarse; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento con XELEVIA. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Hipoglucemia en combinación con otros medicamentos antihiperglucemiantes

En los ensayos clínicos de XELEVIA 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 utilizó sitagliptina en combinación con

**C** Confidencial

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

IF-2018-22793157-APN-DERM#ANMAT

sulfonilurea o insulina. Por tanto, puede considerarse dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (Ver Posología y Forma de administración).

#### Deterioro Renal

Sitagliptina se excreta por vía renal. Para lograr concentraciones plasmáticas de sitagliptina similares a aquellas de los pacientes con función renal normal, se recomiendan dosis menores en pacientes con TFG < 45 ml/min, así como en pacientes con enfermedad renal terminal que requieran hemodiálisis o diálisis peritoneal (Ver Posología y Forma de administración - Deterioro Renal y Propiedades farmacocinéticas).

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

#### Reacciones de Hipersensibilidad

Ha habido reportes post-comercialización de reacciones serias de hipersensibilidad en pacientes tratados con sitagliptina. Estas reacciones incluyen anafilaxia, angioedema y condiciones cutáneas exfoliativas, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson. El comienzo de estas reacciones ocurrió dentro de los primeros 3 meses posteriores al inicio del tratamiento, y algunos de los reportes ocurrieron después de la primera dosis. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, discontinuar XELEVIA. Se deben evaluar otras causas potenciales del acontecimiento e iniciar un tratamiento alternativo para la diabetes.

#### Penfigoide ampolloso

Ha habido reportes post-comercialización de penfigoide ampolloso en pacientes que tomaron inhibidores de DPP-4 incluyendo sitagliptina. Si se sospecha penfigoide ampolloso, discontinuar XELEVIA.

### **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION**

#### 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 de la CYP3A4, sólo tiene un pequeño papel en el clearance de sitagliptina. El metabolismo puede tener una función más importante en la eliminación de sitagliptina en el curso del deterioro renal grave o una enfermedad renal terminal (ERT). Por esta razón, es posible que los inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej. ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina) puedan alterar la farmacocinética de sitagliptina en pacientes con deterioro renal grave o con ERT. El efecto de los inhibidores potentes de la CYP3A4, en caso de deterioro renal, no se ha evaluado en un ensayo clínico.

**C** Confidencial

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

IF-2018-22793157-APN-DERM#ANMAT

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

**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 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 clearance renal de sitagliptina no se alteró de forma significativa. Por tanto, no es de esperar que se produzcan interacciones importantes con otros inhibidores de la glucoproteína p.

#### Efectos de sitagliptina sobre otros fármacos

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

Los datos *in vitro* sugieren que 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 CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 y transportador de cationes orgánicos (OCT). Sitagliptina puede ser un inhibidor moderado de la glucoproteína p *in vivo*.

### FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

#### Embarazo

No existen 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 de seguridad). Se desconoce el riesgo potencial para el ser humano. Ante la falta de datos en humanos, no debe utilizarse XELEVIA en el embarazo.

#### Lactancia

 Confidencial

  
Alejandro Balones  
Co-Director Técnico y Autorizado  
MSD Argentina S.R.L.

IF-2018-22793157-APN-DERM#ANMAT



**PROYECTO DE PROSPECTO**



Se desconoce si la sitagliptina se secreta en la leche materna humana. Los estudios realizados en animales han mostrado la excreción de sitagliptina en leche materna. XELEVIA no debe ser utilizado por mujeres en periodo de lactancia.

**Fertilidad**

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

**EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS**

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

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

**REACCIONES ADVERSAS**

**Resumen del perfil de seguridad**

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

**Tabla de reacciones adversas**

Las reacciones adversas se indican a continuación (Tabla 3) clasificadas por sistemas y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Reacción adversa	Frecuencia de la reacción adversa
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	

**C** Confidencial

Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico y Apoderado  
MSB Argentina S.R.L.

IF-2018-22793157-APN-DERM#ANMAT

**PROYECTO DE PROSPECTO**



Hipoglucemia †	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 ††	Frecuencia no conocida
Pancreatitis hemorrágica mortal y no mortal y pancreatitis necrosante ††	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Prurito *	Poco frecuente
Angiodema ††	Frecuencia no conocida
Erupción cutánea ††	Frecuencia no conocida
Urticaria ††	Frecuencia no conocida
Vasculitis cutánea ††	Frecuencia no conocida
Enfermedades exfoliativas de la piel incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson ††	Frecuencia no conocida
Penfigoide 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



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

IF-2018-22793157-APN-DERM#ANMAT

## PROYECTO DE PROSPECTO



Insuficiencia renal aguda*	Frecuencia no conocida
----------------------------	------------------------

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

† Ver Advertencias y Precauciones especiales de uso.

‡ Ver a continuación *Estudio de 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 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 que se produjeron 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 frecuentes con metformina) y sequedad de boca (poco frecuente con insulina (con o sin metformina)).

### Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS

El Estudio de Evaluación de los Resultados Cardiovasculares con sitagliptina (TECOS) incluyó 7.332 pacientes tratados con sitagliptina, 100 mg al día (o 50 mg al día si la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) basal era  $\geq 30$  y  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y 7.339 pacientes tratados con placebo en la población por intención de tratar. Ambos tratamientos se añadieron al tratamiento habitual con el fin de conseguir los objetivos regionales estándares de HbA<sub>1c</sub> y factores de riesgo cardiovascular. La incidencia global de acontecimientos adversos graves en los pacientes que estaban recibiendo sitagliptina fue similar a la de los pacientes que recibieron placebo.

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

 Confidencial

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

IF-2018-22793157-APN-DERM#ANMAT

**DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD**

Se ha observado toxicidad renal y hepática en roedores con valores de exposición sistémica correspondientes 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 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 correspondientes 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 correspondientes a 58 veces la exposición humana.

Dado que se correlaciona 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 esta 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 sugieren 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).

**SOBREDOSIFICACIÓN**



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

IF-2018-22793157-APN-DERM#ANMAT

## PROYECTO DE PROSPECTO



Durante los ensayos clínicos controlados en sujetos sanos, fueron administradas dosis únicas de hasta 800 mg de XELEVIA sitagliptina. En un estudio a una dosis de 800 mg de sitagliptina se observaron incrementos mínimos en el intervalo QTc, los cuales no se consideraron clínicamente significativos. No hay experiencia en seres humanos con dosis mayores a 800 mg.

En ensayos clínicos de fase I a dosis múltiple, 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, resulta razonable emplear las medidas de soporte usuales, por ejemplo, remoción del material no absorbido del tracto gastrointestinal, empleo de monitoreo clínico (incluso la obtención de un electrocardiograma), e instituir una terapia de soporte, si se requiere.

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

**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 - 0800-444-8694.**

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

### PRESENTACIONES

XELEVIA 25, 50 y 100 mg se presenta en envases conteniendo 7, 10, 28, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

### CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente por debajo de los 30°C, protegido de la luz y la humedad.

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

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56.597

Fabricado por: Merck Sharp & Dohme Ltd., Northumberland NE23 3JU, Shotton Lane, Cramlington, Inglaterra.



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

IF-2018-22793157-APN-DERM#ANMAT

**PROYECTO DE PROSPECTO**



INDUSTRIA INGLESA.

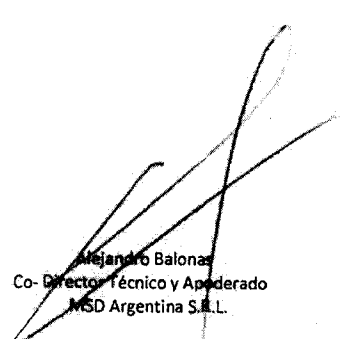
Importado y comercializado en Argentina por: MSD Argentina S.R.L. Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE),  
Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar  
Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.

Última Revisión ANMAT: .....

**0431-ARG-2016-012816**

**EMEA/H/C/0722/WS/1211 – Dic2017**

**C Confidencial**

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

IF-2018-22793157-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-22793157-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Martes 15 de Mayo de 2018

**Referencia:** prospectos 2848-18-0 Certif 56597.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.05.15 11:54:59 -03'00'

Pablo Marcelo Lopez Schimpf  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.05.15 11:55:01 -03'00'

INFORMACION PARA EL PACIENTE

XELEVIA<sup>®</sup>

Sitagliptina 25 mg – 50 mg – 100 mg

Comprimidos recubiertos - Vía oral

VENTA BAJO RECETA

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico y/o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico y/o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto (Ver sección 4. Posibles efectos adversos).

**Contenido del prospecto**

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

**1. Qué es XELEVIA y para qué se utiliza**

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

Este medicamento ayuda a mejorar los niveles de insulina 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,

 **Confidencial**

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

IF-2018-22793268-APN-DERM#ANMAT



**PROYECTO DE PROSPECTO**



sulfonilureas o gliptazinas) que reducen el azúcar en sangre, y que usted puede estar ya tomando para su diabetes junto con el programa de alimentación y de 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 debiera. 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 de corazón, enfermedad del riñón, ceguera y amputación.

**2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar XELEVIA**

**No tome XELEVIA**

- si es alérgico a sitagliptina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6. Contenido del envase e información adicional).

**Advertencias y precauciones**

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

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

Informe a su médico si padece o ha padecido:

- una enfermedad del páncreas (como pancreatitis)
- cálculos biliares, alcoholismo o los niveles muy altos en sangre de triglicéridos (un tipo de grasa). Estas condiciones médicas pueden incrementar su probabilidad de desarrollar pancreatitis (Ver sección 4. Posibles efectos adversos)
- diabetes tipo 1
- cetoacidosis diabética (una complicación de la diabetes que produce elevados niveles de azúcar en sangre, rápida pérdida de peso, náuseas o vómitos)
- cualquier problema de riñón que tenga en la actualidad o haya tenido en el pasado
- una reacción alérgica a XELEVIA (Ver sección 4. Posibles efectos adversos).

Es improbable que este medicamento provoque caída 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 caída de azúcar en sangre (hipoglucemia). Su médico puede reducir la dosis de su medicamento que contiene sulfonilurea o insulina.

**C** Confidencial

Alejandro Balotas  
Co-Director Técnico y Apoderado  
MSD Argentina S.R.L.

IF-2018-22793268-APN-DERM#ANMAT

## PROYECTO DE PROSPECTO



### Niños y adolescentes

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

### Uso de XELEVIA con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier 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 XELEVIA.

### Embarazo y lactancia

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

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

### Conducción y uso de máquinas

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

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

### 3. Cómo tomar XELEVIA

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

La dosis recomendada es:

- un comprimido recubierto de 100 mg
- una vez al día
- por vía oral

**C** Confidencial

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

IF-2018-22793268-APN-DERM#ANMAT

**PROYECTO DE PROSPECTO**



Si usted tiene problemas de riñón, su médico puede recetarle dosis más bajas (como 25 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 recomendado por su médico mientras toma XELEVIA.

**Si toma más XELEVIA del que debe**

Si toma más dosis de este medicamento de la que le han prescrito, póngase en contacto con su médico inmediatamente.

**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 - 0800-444-8694.**

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

**Si olvidó tomar XELEVIA**

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

**Si interrumpe el tratamiento con XELEVIA**

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, pregunte a su médico o farmacéutico.

**4. Posibles efectos adversos**

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

DEJE de tomar XELEVIA 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).

**C** Confidencial

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

IF-2018-22793268-APN-DERM#ANMAT

**PROYECTO DE PROSPECTO**



Si usted tiene una reacción alérgica grave (frecuencia no conocida), incluyendo erupción cutánea, urticaria, ampollas de 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 (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas): baja de azúcar en sangre, náuseas, flatulencia, vómitos

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

Algunos pacientes presentaron diferentes tipos de malestar estomacal cuando iniciaron la combinación de sitagliptina y metformina de forma conjunta (frecuencia calificada 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 de cada 10 personas): baja 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 sólo durante los ensayos clínicos, o durante el uso después de la aprobación solo y/o junto con otros medicamentos para la diabetes:

Frecuentes: baja 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, picazón

**C** Confidencial

  
 Alejandro Balonas  
 Co. Director Técnico y Apoderado  
 MSD Argentina S.R.L.

IF-2018-22793268-APN-DERM#ANMAT

**PROYECTO DE PROSPECTO**



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

**Comunicación de efectos adversos**

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

**5. Conservación de XELEVIA**

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

Conservar a temperatura ambiente por debajo de los 30°C, protegido de la luz y la humedad.

**6. Contenido del envase e información adicional**

**Composición de XELEVIA**

Cada comprimido recubierto contiene:

*XELEVIA 25 mg*: Sitagliptina (como fosfato monohidratado) 25 mg

*XELEVIA 50 mg*: Sitagliptina (como fosfato monohidratado) 50 mg

*XELEVIA 100 mg*: Sitagliptina (como fosfato monohidratado) 100 mg

Además, XELEVIA contiene los siguientes componentes inactivos: Celulosa microcristalina; Fosfato dibásico de calcio anhidro; Croscarmelosa sódica; Estearato de magnesio; Estearil fumarato de sodio; Alcohol polivinílico; Dióxido de titanio; Polietilenglicol 3350; Talco; Óxido de hierro amarillo; Óxido de hierro rojo.

**Contenido del envase**

XELEVIA 25, 50 y 100 mg se presenta en envases conteniendo 7, 10, 28, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

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

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

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56.597

**C** Confidencial

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

IF-2018-22793268-APN-DERM#ANMAT

**PROYECTO DE PROSPECTO**



Fabricado por: Merck Sharp & Dohme Ltd., Northumberland NE23 3JU, Shotton Lane, Cramlington, Inglaterra.  
INDUSTRIA INGLESA.

Importado y comercializado en Argentina por: MSD Argentina S.R.L. Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE),  
Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar  
Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.

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

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

**0431-ARG-2016-012816**

**EMEA/H/C/0722/WS/1211 – Dic2017**



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

IF-2018-22793268-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-22793268-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Martes 15 de Mayo de 2018

**Referencia:** inf pacientes 2848-18-0 Certif 56597.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.05.15 11:55:13 -03'00'

Pablo Marcelo Lopez Schimpf  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.05.15 11:55:15 -03'00'