SITAGLIP MET

METFORMINA CLORHIDRATO

SITAGLIPTINA

Venta Bajo Receta Comprimidos Recubiertos

Industria Paraguaya V.A.: Oral

SITAGLIP MET 500

METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg

SITAGLIPTINA 50 mg

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Metformina HCl..........................................................................................................500 mg.

Sitagliptina (Equiv. a 64,25 mg de Sitagliptina fosfato monohidrato)..........................50 mg.

Excipientes...................................................................................................................c. s.p.

SITAGLIP MET 850

METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg

SITAGLIPTINA 50 mg

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Metformina HCl..........................................................................................................850 mg.

Sitagliptina (Equiv. a 64,25 mg de Sitagliptina fosfato monohidrato).........................50 mg.

Excipientes...................................................................................................................c. s.p.

SITAGLIP MET 1000

METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg

SITAGLIPTINA 50 mg

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Metformina HCl........................................................................................................1000 mg.

Sitagliptina (Equiv. a 64,25 mg de Sitagliptina fosfato monohidrato)..........................50 mg.

Excipientes...................................................................................................................c. s.p.

**ACCION TERAPEUTICA:**

Sitagliptina fosfato es un inhibidor muy selectivo, potente y activo por vía oral de la enzima

dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

La metformina es una biguanida con efectos antihiperglucémicos, que reduce la glucosa

plasmática tanto basal como posprandial.

**MECANISMO DE ACCIÓN Y DATOS FARMACOCINÉTICOS:**

**Mecanismo de Acción y Datos de Farmacocinética:**

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos usados en diabetes, combinaciones de

fármacos hipoglucemiantes orales, código ATC: A10BD07

SITAGLP MET combina dos medicamentos antihiperglucémicos con mecanismos de

monoterapia. Reacciones adversas como hipoglucemia (muy frecuentes con sulfonilurea o

insulina), estreñimiento (frecuentes con sulfonilurea), edema periférico (frecuentes con

pioglitazona) y cefalea y sequedad de boca (poco frecuentes con insulina).

*Sitagliptina*

En ensayos en monoterapia en los que se administraron 100 mg de sitagliptina sola una vez

al día comparados con placebo, las reacciones adversas notificadas fueron dolor de

cabeza, hipoglucemia, estreñimiento y mareos.

Entre estos pacientes, los acontecimientos adversos notificados independientemente de

su relación causal con la medicación que se produjeron en al menos el 5 % fueron las

infecciones de vías respiratorias superiores y la nasofaringitis

Además, se notificaron casos de artrosis y dolor en la extremidad con frecuencias definidas

como poco frecuentes (> 0,5 % superior entre los usuarios de sitagliptina con respecto a la

ocurrida en el grupo control).

*Metformina*

De acuerdo a la bibliografía publicada los síntomas gastrointestinales fueron notificados

como muy frecuentes en los estudios clínicos y en el uso post-comercialización de

metformina. Síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal

y pérdida de apetito se producen con más frecuencia durante el inicio del tratamiento y

desaparecen espontáneamente en la mayoría de los casos. Otras reacciones adversas

asociadas con metformina incluyen sabor metálico (frecuente); acidosis láctica, trastornos

de la función hepática, hepatitis, urticaria, eritema y prurito (muy raras). El tratamiento a

largo plazo con metformina se ha asociado con una disminución en la absorción de la

vitamina B12 que muy raramente puede producir déficit de vitamina B12 clínicamente

significativo (p. ej., anemia megaloblástica). Las categorías de frecuencia se basan en la

información disponible de la Ficha Técnica de metformina en la UE.

*Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS*

El Estudio de Evaluación de los Resultados Cardiovasculares con Sitagliptina (TECOS) (de

acuerdo a la bibliografía publicada acerca de la Sitagliptina) 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 ≥ 30 y < 50 mLl/min/1,73 m2) 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 HbA1c y

factores de riesgo cardiovascular. La incidencia global de acontecimientos adversos

graves en los pacientes que estaban recibiendo sitagliptina fue similar a la de los pacientes

que recibieron placebo.

En la población por intención de tratar, entre los pacientes que utilizaban insulina y/o una

sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 2,7 % en los

pacientes tratados con sitagliptina y de 2,5 % en los pacientes tratados con placebo; entre

los pacientes que no estaban utilizando insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la

incidencia de hipoglucemia grave fue de 1,0 % en los pacientes tratados con sitagliptina y

de 0,7 % en los pacientes tratados con placebo.

La incidencia de acontecimientos de pancreatitis confirmados por adjudicación fue de

0,3% en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0,2 % en los pacientes tratados con

placebo.

**Notificación de sospechas de reacciones adversas:**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su

autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del

medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de

r e a c c i o n e s a d v e r s a s a t r a v é s d e l S i s t e m a d e F a r m a c o v i g i l a n c i a :

***farmacovigilancia@quimfa.com.py***

**INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS:**

La administración conjunta de dosis múltiples de sitagliptina (50 mg dos veces al día) junto

con metformina (1.000 mg dos veces al día) no alteró significativamente la farmacocinética

de la sitagliptina ni de la metformina en pacientes con diabetes tipo 2.

No se han realizado estudios de interacciones farmacocinéticas de SITAGLIP MET con

otros medicamentos; sin embargo, sí se han realizado dichos estudios con los principios

activos individualmente, es decir, con sitagliptina y metformina por separado.

Uso concomitante no recomendado

*Alcohol*

La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica,

especialmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática.

*Medios de contraste yodados*

La administración de SITAGLIP MET se debe interrumpir antes o en el momento de la

prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya

reevaluado la función renal y comprobada que es estable.

*Combinaciones que requieren precauciones de empleo*

Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede

incrementar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., los AINEs, incluidos los inhibidores

selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la ECA, los antagonistas del

receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los diuréticos del asa. Cuando se

inicien o se utilicen estos productos en combinación con metformina, es necesario

supervisar de manera estrecha la función renal.

El uso concomitante de medicamentos que interfieren con los sistemas frecuentes de

transporte tubular renal implicados en la eliminación renal de metformina (p. ej., el

transportador 2 de catión orgánico [OCT2]/inhibidores de extrusión de multifármacos y

toxinas [MATE] tales como ranolazina, vandetanib, dolutegravir y cimetidina) podría

aumentar la exposición sistémica a metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis

láctica. Considerar los beneficios y los riesgos del uso concomitante.

Cuando se coadministran tales medicamentos, se debe considerar realizar una vigilancia

estrecha del control glucémico, el ajuste de dosis dentro de la posología recomendada y

cambios en el tratamiento diabético.

Los glucocorticoides (administrados por tanto vías sistémicas como locales), los agonistas

beta-2 y los diuréticos tienen actividad hiperglucémica intrínseca. Debe informarse al

paciente y debe realizarse una monitorización más frecuente de la glucemia,

especialmente al comienzo del tratamiento con dichos medicamentos. Si es necesario, se

deberá ajustar la dosis del medicamento antihiperglucémico durante el tiempo que dure la

administración conjunta con cualquiera de los otros medicamentos y al suspenderlos.

Los inhibidores de la ECA (IECA) pueden reducir los niveles de glucemia. Si es necesario,

se deberá ajustar la dosis del medicamento antihiperglucémico durante el tiempo que dure

la administración conjunta con el IECA y al suspenderlo.

*Efectos de otros medicamentos sobre la sitagliptina*

De acuerdo a la bibliografía publicada, los datos *in vitro* y clínicos descritos a continuación

sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas después de la

administración conjunta de otros medicamentos es bajo.

Los estudios *in vitro* indicaron que la enzima principal responsable del metabolismo

limitado de la sitagliptina es el CYP3A4, con contribución del CYP2C8. En pacientes con

función renal normal, el metabolismo, incluido el que se produce a través de CYP3A4,

desempeña sólo un pequeño papel en el aclaramiento de la sitagliptina. El metabolismo

puede desempeñar un papel más importante en la eliminación de la sitagliptina en el

contexto de una insuficiencia renal grave o una enfermedad renal terminal (ERT). Por esta

razón, es posible que los inhibidores potentes de CYP3A4 (es decir, ketoconazol,

itraconazol, ritonavir, claritromicina) puedan alterar la farmacocinética de la sitagliptina en

pacientes con insuficiencia renal grave o ERT. No se han evaluado los efectos de los

inhibidores potentes de CYP3A4 en el contexto de la insuficiencia renal en un estudio

clínico.

Los estudios de transporte *in vitro* demostraron que la sitagliptina es un sustrato de la

glucoproteína P y del transportador de aniones orgánicos-3 (OAT3). El transporte de la

sitagliptina mediado por OAT3 fue inhibido in vitro por el probenecid, aunque el riesgo de

interacciones clínicamente significativas se considera que es bajo. No se ha evaluado *in*

*vivo* la administración concomitante de inhibidores de OAT3.

*Ciclosporina:* Se realizó un estudio para evaluar el efecto de la ciclosporina, un potente

inhibidor de la glucoproteína P, sobre la farmacocinética de la sitagliptina. La administración

conjunta de una dosis oral única de 100 mg de sitagliptina y una dosis oral única de 600 mg

de ciclosporina aumentó el AUC y la C de la sitagliptina en aproximadamente un 29 % y el máx

68 %, respectivamente.

Estos cambios en la farmacocinética de la sitagliptina no se consideraron clínicamente

significativos. El aclaramiento renal de la sitagliptina no se alteró significativamente. Por

tanto, no serían de esperar interacciones significativas con otros inhibidores de la

glucoproteína P.

Efectos de la sitagliptina sobre otros medicamentos

*Digoxina:* Sitagliptina tuvo un efecto pequeño sobre las concentraciones plasmáticas de

digoxina.

Después de la administración concomitante de 0,25 mg de digoxina con 100 mg de

sitagliptina al día durante 10 días, el AUC plasmático de digoxina aumentó una media de

11 % y la Cmáx plasmática una media de 18 %. No se recomienda ajustar la dosis de

digoxina. Sin embargo, se debe vigilar a los pacientes con riesgo de toxicidad por digoxina

cuando se administren de forma concomitante sitagliptina y digoxina.

Los datos *in vitro* sugieren que la sitagliptina no inhibe ni induce las isoenzimas CYP450. En

ensayos clínicos, la sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de la

metformina, la gliburida, la simvastatina, la rosiglitazona, la warfarina o los anticonceptivos

orales, aportando pruebas *in vivo* de una baja propensión para producir interacciones con

sustratos de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 y el transportador de cationes orgánicos (OCT).

La sitagliptina podría ser un inhibidor leve de la glucoproteína P *in vivo.*

**SOBREDOSIFICACIÓN:**

Durante ensayos clínicos controlados en pacientes sanos, fueron administradas dosis

únicas de hasta 800 mg de sitagliptina. En uno de los ensayos clínicos, se observaron

aumentos mínimos del QTc, no considerados clínicamente relevantes, con una dosis de

800 mg de sitagliptina. No se dispone de experiencia de tratamiento en ensayos clínicos

con dosis superiores a 800 mg. En ensayos a dosis múltiples fase I, no se observaron

reacciones adversas clínicas relacionadas con la dosis con la administración de sitagliptina

a dosis de hasta 600 mg al día durante períodos de hasta 10 días y 400 mg al día durante

períodos de hasta 28 días.

Una sobredosis elevada de metformina (o riesgos coexistentes de acidosis láctica) puede

producir acidosis láctica, que se considera una emergencia médica y debe tratarse en el

hospital. El método más eficaz para eliminar el lactato y la metformina es la hemodiálisis.

En ensayos clínicos, aproximadamente el 13,5 % de la dosis se eliminó durante una sesión

de hemodiálisis de duración de 3 a 4 horas. Puede valorarse la necesidad de realizar una

hemodiálisis prolongada si se considera clínicamente adecuado. Se desconoce si la

sitagliptina es dializable por diálisis peritoneal.

En caso de que se produzca una sobredosis, es razonable emplear las medidas de apoyo

habituales, p. ej., eliminar el material no absorbido del tubo digestivo, emplear

monitorización clínica (incluyendo la obtención de un electrocardiograma) e instaurar

tratamiento de apoyo si es necesario.

**En caso de sobredosis o ingesta accidental, consultar al Servicio de Toxicología del**

**Hospital de EMERGENCIAS MEDICAS Tel: 220-418 o el 204-800 (int. 011).**

**RESTRICCIÓN DE USO:**

*Embarazo*

No existen datos adecuados sobre la utilización de sitagliptina en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han demostrado toxicidad para la reproducción con

dosis altas de sitagliptina

Datos limitados sugieren que el uso de metformina en mujeres embarazadas no se asocia

con un incremento del riesgo de malformaciones congénitas. Los estudios en animales

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

posnatal.

No debe utilizarse SITAGLIP MET durante el embarazo. Si la paciente desea quedarse

embarazada o si se produce un embarazo, el tratamiento se debe interrumpir y cambiar a la

paciente lo antes posible a un tratamiento con insulina.

*Lactancia*

No se han realizado estudios en animales durante la lactancia con los principios activos

combinados de este medicamento. En estudios realizados con los principios activos

individualmente, tanto la sitagliptina como la metformina se excretan en la leche de ratas

lactantes (según la bibliografia publicada). La metformina se excreta en la leche materna en

pequeñas cantidades. Se desconoce si la sitagliptina se excreta en la leche materna. Por

tanto, no debe usarse SITAGLIP MET en mujeres que se encuentren en periodo de

lactancia. (Ver Contraindicaciones)

*Fertilidad*

Los datos en humanos son insuficientes.

*Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas*

La influencia de SITAGLIP MET sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es

nula o insignificante. Sin embargo, al conducir o utilizar máquinas, debe tenerse en cuenta

que se podrían dar mareos y somnolencia con la utilización de sitagliptina.

Además, se debe avisar a los pacientes acerca del riesgo de hipoglucemia cuando se usa

SITAGLIP MET en combinación con una sulfonilurea o con insulina.

**CONSERVACIÓN:**

Almacenar a temperatura entre 15° y 30°C.

**PRESENTACION:**

SITAGLIP MET 1000

-Caja conteniendo 10 Comprimidos recubiertos.

-Caja conteniendo 30 Comprimidos recubiertos.

SITAGLIP MET 850

-Caja conteniendo 30 Comprimidos recubiertos.

SITAGLIP MET 500

-Caja conteniendo 10 Comprimidos recubiertos.

-Caja conteniendo 30 Comprimidos recubiertos.

metformina. Se han notificado reacciones adversas graves, incluyendo pancreatitis y

reacciones de hipersensibilidad. Se ha notificado hipoglucemia en combinación con

sulfonilurea (13,8 %) e insulina (10,9 %).

Sitagliptina y metformina

*Lista tabulada de reacciones adversas*

A continuación se enumeran las reacciones adversas por la clasificación de órganos y

sistemas y por frecuencia absoluta (Tabla 1). Las frecuencias se definen como: Muy

frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100);

raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000) y no conocida (no puede estimarse

a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Frecuencia de reacciones adversas identificadas.

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

†Ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo

‡ Ver a continuación Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS.

*Descripción de reacciones adversas seleccionadas*

De acuerdo a la bibliografía publicada algunas reacciones adversas se observaron con

mayor frecuencia en los estudios de uso combinado de sitagliptina y metformina con otros

medicamentos antidiabéticos que en los estudios de sitagliptina y metformina en

Estos medicamentos deben ser utilizados únicamente por prescripción médica y no

podrán repetirse sin nueva indicación del facultativo. En caso de uso de estos

medicamentos sin prescripción médica, la ocurrencia de efectos adversos e indeseables

será de exclusiva responsabilidad de quién lo consuma.

Si Ud. es deportista y está sometido a control de doping, no consuma estos productos sin

consultar a su médico.

**Director Técnico:** Q. F. Laura Ramírez

**Reg. Prof.** Nº 4.142

Autorizado por D.N.V.S. del M.S.P. y B.S.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por QUIMFA S.A.

Primer Presidente Nº 1736

Teléf.: (021) 289 4000 R.A.

Asunción - Paraguay

Cod.: 4014221

QUIMFA

Enfermedades exfoliativas de la piel

incluyendo

Síndrome de Stevens-Johnson\*,**†** Frecuencia no conocida

Penfigoide bulloso\* Frecuencia no conocida

**Trastornos musculoesqueléticos y**

**del tejido conjuntivo**

Artralgia\* Frecuencia no conocida

Mialgia\* Frecuencia no conocida

Dolor en una extremidad\* Frecuencia no conocida

Dolor de espalda\* Frecuencia no conocida

Artropatía\* Frecuencia no conocida

**Trastornos renales y urinarios**

Función renal alterada\* Frecuencia no conocida

Insuficiencia renal aguda\* Frecuencia no conocida

**Reacción adversa Frecuencia de la reacción adversa**

**Trastornos de la sangre y del**

**sistema linfático**

Trombocitopenia Rara

**Trastornos del sistema inmunológico**

Reacciones de hipersensibilidad

incluyendo reacciones anafilácticas\*,**†**

Frecuencia no conocida

**Trastornos del metabolismo y de la**

**nutrición**

Hipoglucemia**†** Frecuente

**Trastornos del sistema nervioso**

Somnolencia Poco frecuente

**Trastornos respiratorios, torácicos y**

**mediastínicos**

Enfermedad pulmonar intersticial\* Frecuencia no conocida

**Trastornos gastrointestinales**

Diarrea Poco frecuente

Náuseas Frecuente

Flatulencia Frecuente

Estreñimiento Poco frecuente

Dolor abdominal superior Poco frecuente

Vómitos Frecuente

pancreatitis aguda\*,**†**,‡ Frecuencia no conocida

pancreatitis hemorrágica mortal y no

mortal y pancreatitis necrosante\*,**†**

Frecuencia no conocida

**Trastornos de la piel y del tejido**

**subcutáneo**

Prurito\* Poco frecuente

Angioedema\*,**†** Frecuencia no conocida

erupción cutánea\*,**†** Frecuencia no conocida

Articaria\*,**†** Frecuencia no conocida

Vasculitis cutánea\*,**†** Frecuencia no conocida

acción complementarios para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2:

sitagliptina fosfato, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa (DPP-4) y metformina clorhidrato,

un miembro de la clase de las biguanidas.

Mecanismo de Acción

*Sitagliptina*

Sitagliptina fosfato es un inhibidor muy selectivo, potente y activo por vía oral de la enzima

dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Los inhibidores de la

DPP-4 son una clase de agentes que actúan como potenciadores de la incretina. Al inhibir la

enzima DPP-4, la sitagliptina aumenta los niveles de dos hormonas incretinas activas

conocidas, el péptido-1 parecido al glucagón (GLP-1) y el polipéptido insulinotrópico

dependiente de la glucosa (GIP). Las incretinas son parte de un sistema endógeno

implicado en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa.

Cuando las concentraciones de glucosa en la sangre son normales o elevadas, GLP-1 y GIP

aumentan la síntesis y la liberación de insulina de las células beta pancreáticas. La GLP-1

también reduce la secreción de glucagón de las células alfa pancreáticas, conduciendo a

una reducción de la producción de glucosa hepática. Cuando los niveles de glucemia son

bajos, no se potencia la liberación de insulina y no se suprime la secreción de glucagón. La

sitagliptina es un inhibidor potente y muy selectivo de la enzima DPP-4 y, a concentraciones

terapéuticas, no inhibe las enzimas estrechamente relacionadas DPP-8 ó DPP-9. La

sitagliptina difiere en estructura química y acción farmacológica de los análogos de la

GLP-1, la insulina, las sulfonilureas o las meglitinidas, las biguanidas, los agonistas del

receptor gamma activado por proliferadores del peroxisoma (PPARγ), los inhibidores de la

alfa-glucosidasa y los análogos de la amilina.

De acuerdo con la bibliografía publicada, en un ensayo de dos días en pacientes sanos, la

administración de sitagliptina en monoterapia incrementó las concentraciones de GLP-1

activo, mientras que la administración de metformina en monoterapia incrementó las

concentraciones tanto de GLP-1 activo como de GLP-1 total en un grado similar. La coadministración

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*

De acuerdo a la bibliografía publicada, en general, la sitagliptina mejoró el control

glucémico tanto cuando se usó en monoterapia como en tratamiento de combinación.

En ensayos clínicos, la sitagliptina en monoterapia mejoró el control glucémico con

reducciones significativas de la hemoglobina A1c (HbA1c) y la glucosa en ayunas y

posprandial. Se observó reducción de la glucosa plasmática en ayunas (GPA) a las 3

semanas, el primer momento en el que se midió la GPA. La incidencia observada de

hipoglucemia en los pacientes tratados con sitagliptina fue similar a la de placebo. El peso

corporal no aumentó respecto al basal con el tratamiento con sitagliptina. Se observaron

mejorías en marcadores indirectos de la función de las células beta, incluida la HOMA-β

(Valoración del modelo de homeostasia β, Homeostasis Model Assessment-β), el cociente

de proinsulina a insulina y las medidas de la respuesta de las células beta a partir de la

prueba de tolerancia a alimentos con muestreo frecuente.

*Metformina*

La metformina es una biguanida con efectos antihiperglucémicos, que reduce la glucosa

plasmática tanto basal como posprandial. No estimula la secreción de insulina y por tanto,

no produce hipoglucemia.

La metformina puede actuar a través de tres mecanismos:

- Mediante reducción de la producción de glucosa hepática, inhibiendo la gluconeogénesis

y la glucogenólisis.

- En el músculo, aumentando moderadamente la sensibilidad a la insulina, mejorando la

captación y la utilización de glucosa periférica

- Retrasando la absorción de glucosa intestinal.

La metformina estimula la síntesis de glucógeno intracelular actuando sobre la sintetasa de

glucógeno.

La metformina aumenta la capacidad de transporte de tipos específicos de transportadores

de glucosa de la membrana (GLUT-1 y GLUT-4).

*Eficacia clínica y seguridad*

En humanos, de acuerdo a la bibliografía publicada, la metformina tiene efectos favorables

sobre el metabolismo de los lípidos con independencia de su acción sobre la glucemia.

Esto se ha demostrado a dosis terapéuticas en ensayos clínicos controlados, a medio o

largo plazo: la metformina reduce el colesterol total, el cLDL y los niveles de triglicéridos.

**Farmacocinética**

El estudio de bioequivalencia en pacientes sanos demostró que los comprimidos de

terapia combinada de SITAGLIP MET (sitagliptina/metformina clorhidrato) son

bioequivalentes a la administración conjunta de sitagliptina fosfato y metformina

clorhidrato como comprimidos individuales.

Las siguientes afirmaciones reflejan las propiedades farmacocinéticas de los principios

activos individuales de SITAGLIP MET.

Sitagliptina

Absorción

Después de la administración oral de una dosis de 100 mg a pacientes sanos, la sitagliptina

se absorbió rápidamente, produciéndose concentraciones plasmáticas máximas

(mediana de Tmáx) de 1 a 4 horas después de la dosis, el AUC plasmático medio de

sitagliptina fue de 8,52 μM h, la C fue de 950 nM. La biodisponibilidad absoluta de la máx

sitagliptina es de aproximadamente el 87 %. Como la administración de sitagliptina con una

comida rica en grasas no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética del fármaco, la

sitagliptina puede administrarse con o sin alimentos.

El AUC plasmático de la sitagliptina aumentó de forma proporcional a la dosis. No se

estableció la proporcionalidad a la dosis para C y C (la C aumentó más que lo máx 24hr máx

proporcional a la dosis y la C aumentó menos que lo proporcional a la dosis). 24hr

*Distribución*

El volumen medio de distribución en el estado de equilibrio después de una dosis

intravenosa única de 100 mg de sitagliptina a pacientes sanos es de aproximadamente 198

litros. La fracción de sitagliptina unida reversiblemente a las proteínas plasmáticas es baja

(38 %).

*Biotransformación*

La sitagliptina se elimina mayoritariamente de forma inalterada en la orina y el metabolismo

es una vía menor. Aproximadamente, el 79 % de la sitagliptina se excreta inalterada en la

orina.

Después de una dosis oral de [14C]sitagliptina, aproximadamente el 16 % de la radiactividad

se excretó como metabolitos de la sitagliptina. Se detectaron seis metabolitos a niveles

traza y no se espera que contribuyan a la actividad inhibidora de la DPP-4 plasmática de la

sitagliptina. Los estudios *in vitro* indicaron que la enzima principal responsable del

metabolismo limitado de la sitagliptina es CYP3A4, con contribución de CYP2C8.

Los datos *in vitro* demostraron que la sitagliptina no es un inhibidor de las isoenzimas CYP,

CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 o 2B6 y no es inductor de CYP3A4 y CYP1A2.

*Eliminación*

De acuerdo con la bibliografía publicada, después de la administración de una dosis oral de

[14C] sitagliptina a pacientes sanos, aproximadamente el 100 % de la radiactividad

administrada se eliminó en las heces (13 %) o la orina (87 %) en la semana siguiente a la

administración. La semivida (t½) terminal aparente después de una dosis oral de 100 mg de

sitagliptina fue de aproximadamente 12,4 horas. La sitagliptina se acumula sólo

mínimamente con múltiples dosis. El aclaramiento renal fue de aproximadamente

350 mL/min.

La eliminación de la sitagliptina se produce fundamentalmente por excreción renal y

conlleva secreción tubular activa. La sitagliptina es un sustrato del transportador de

aniones orgánicos humano 3 (hOAT-3) que puede participar en la eliminación renal de la

sitagliptina. No se ha establecido la importancia clínica de hOAT-3 en el transporte de la

sitagliptina. La sitagliptina es también un sustrato de la glucoproteína P, que puede estar

implicada también en la mediación de la eliminación renal de la sitagliptina.

Sin embargo, la ciclosporina, un inhibidor de la glucoproteína P, no redujo el aclaramiento

renal de la sitagliptina. La sitagliptina no es un sustrato de los transportadores OCT2 o OAT1

o PEP1T1/2. *In vitro*, la sitagliptina no inhibió el transporte mediado por OAT3 (CI50 =

160 μM) o la glucoproteína P (hasta 250 μM) a concentraciones plasmáticas

terapéuticamente relevantes. En un ensayo clínico, la sitagliptina tuvo un efecto pequeño

sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina, lo que indica que la sitagliptina podría

ser un inhibidor leve de la glucoproteína P.

*Características en pacientes*

La farmacocinética de la sitagliptina es, por lo general, similar en pacientes sanos y en

pacientes con diabetes tipo 2.

*Insuficiencia renal*

De acuerdo a la bibliografía publicada, se realizó un ensayo a dosis única, abierto, para

evaluar la farmacocinética de una dosis reducida de sitagliptina (50 mg) en pacientes con

diversos grados de insuficiencia renal crónica en comparación con pacientes control sanos

normales. El ensayo incluyó a pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, así

como 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 (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

insuficiencia renal leve (TFG ≥ 60 a < 90 mL/min) y pacientes con insuficiencia renal

moderada (TFG ≥ 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 ≥ 30 a < 45 mL/min), el AUC

plasmático de sitagliptina aumentó 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. La sitagliptina se eliminó moderadamente por hemodiálisis

(13,5 % durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas de duración comenzando

4 horas después de la dosis).

*Insuficiencia hepática*

No es necesario realizar un ajuste de la dosis de sitagliptina en pacientes con insuficiencia

hepática leve o moderada (puntuación ≤ 9 en la escala Child-Pugh). No hay experiencia

clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación > 9 en la escala Child-

Pugh). Sin embargo, como la sitagliptina se elimina fundamentalmente por vía renal, no se

espera que la insuficiencia hepática grave afecte a la farmacocinética de la sitagliptina.

*Pacientes de edad avanzada*

No se requiere realizar un ajuste de la dosis en base a la edad de los pacientes. La edad no

tuvo un impacto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de la sitagliptina de

acuerdo con un análisis farmacocinético poblacional de los datos obtenidos en fase I y

fase II. Los pacientes ancianos (de 65 a 80 años) tuvieron unas concentraciones

plasmáticas de sitagliptina aproximadamente un 19 % superior a las obtenidas en

pacientes más jóvenes.

*Pacientes pediátricos*

No se han realizado estudios con sitagliptina en pacientes pediátricos.

*Otras características de los pacientes*

No se necesita realizar ajuste de la dosis en función del género, la raza o el índice de masa

corporal (IMC) de los pacientes. Estas características no tuvieron efecto clínicamente

importante sobre la farmacocinética de la sitagliptina de acuerdo con un análisis

farmacocinético combinado de los datos obtenidos en fase I y con un análisis

farmacocinético poblacional de los datos obtenidos en fase I y fase II.

Metformina

*Absorción*

De acuerdo con la bibliografía, después de una dosis oral de metformina, el Tmáx es de

2,5 h. La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 mg de metformina es de

aproximadamente el 50-60 % en pacientes sanos.

Después de una dosis oral, la fracción no absorbida recuperada en las heces fue del

20-30 %.

Después de la administración oral, la absorción de metformina es saturable e incompleta.

Se supone que la farmacocinética de la absorción de la metformina no es lineal. A las dosis

y pautas posológicas habituales de la metformina, se alcanzan concentraciones

plasmáticas en el estado de equilibrio a las 24-48 horas y generalmente son menores de

1 μg/mL. En ensayos clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos de metformina

(Cmáx) no superaron los 5 μg/mL, incluso con las dosis máximas.

La comida reduce la magnitud y retrasa ligeramente la absorción de la metformina.

Después de la administración de una dosis de 850 mg, se observó una concentración

plasmática máxima un 40 % menor, una reducción del 25 % en el AUC y una prolongación

de 35 minutos del tiempo hasta la obtención de la concentración plasmática máxima. Se

desconoce la relevancia clínica de esta disminución.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es despreciable. La metformina se reparte en los

eritrocitos. La concentración máxima sanguínea es menor que la concentración máxima

plasmática y aparece aproximadamente al mismo tiempo. Los glóbulos rojos muy

probablemente representan un compartimento de distribución secundario. El Vd medio

varió entre 63 y 276 litros.

*Biotransformación*

La metformina se excreta de forma inalterada en la orina. No se han identificado metabolitos

en los humanos.

*Eliminación*

El aclaramiento renal de la metformina es > 400 mL, lo que indica que la metformina se

elimina por filtración glomerular y secreción tubular. Después de una dosis oral, la semivida

de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 6,5 h. Cuando la función renal

está afectada, el aclaramiento renal se reduce en proporción al de la creatinina y por tanto,

se prolonga la semivida de eliminación, conduciendo a niveles aumentados de metformina

en el plasma.

**INDICACIONES TERAPEUTICAS:**

Para pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2: SITAGLIP MET está indicado como

adyuvante a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en aquellos pacientes

que no estén adecuadamente controlados con su dosis máxima tolerada de Metformina en

monoterapia o aquellos pacientes que ya estén siendo tratados con la combinación de

Sitagliptina y Metformina.

SITAGLIP MET está indicado como adyuvante a la dieta y el ejercicio en combinación con

una sulfonilurea (es decir, terapia de combinación triple) en aquellos pacientes que no

estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por su

dosis máxima tolerada de Metformina y una sulfonilurea.

SITAGLIP MET está indicado como adyuvante a la dieta y el ejercicio junto con un agonista

del receptor gamma activado de proliferador de peroxisoma (PPARɤ)(es decir, una

tiazolidindiona) como terapia de combinación triple en aquellos pacientes que estén

adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por su dosis

máxima tolerada de Metformina y un agonista PPARɤ.

SITAGLIP MET está indicado como terapia adicional a insulina (es decir, terapia de

combinación triple) como adyuvante a la dieta y el ejercicio, para mejorar el control

glucemico en aquellos pacientes en los que una dosis estable de insulina y Metformina por

sí solos no proporcionen un control glucémico adecuado.

**CONTRAINDICACIONES:**

SITAGLIP MET está contraindicado en pacientes con:

- hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

- cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis

diabética);

- pre-coma diabético;

- insuficiencia renal grave (TFG < 30 mL/min)

- problemas agudos con capacidad para alterar la función renal, como:

- deshidratación,

- infección grave,

- shock,

- administración intravascular de agentes de contraste yodados

- enfermedad aguda o crónica que puede producir hipoxia tisular, como:

- insuficiencia cardiaca o respiratoria,

- infarto de miocardio reciente,

- shock;

- insuficiencia hepática;

- intoxicación aguda por alcohol, alcoholismo;

- lactancia.

**POSOLOGÍA Y MODO DE USO:**

La dosis del tratamiento antihiperglucémico con SITAGLIP MET debe individualizarse

basándose en la pauta posológica actual del paciente, su eficacia y tolerancia, sin superar

la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg de sitagliptina.

Adultos con función renal normal (TFG ≥90 mL/min)

*Posología para pacientes que no se controlen adecuadamente con su dosis máxima*

*tolerada de metformina en monoterapia*

En pacientes no controlados adecuadamente con metformina en monoterapia, la dosis

inicial habitual consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (100 mg de dosis diaria

total) junto con la dosis de metformina que ya esté tomando el paciente.

*Posología para pacientes que ya se les esté tratando con la combinación de sitagliptina y*

*metformina*

En pacientes que cambian desde la administración conjunta de sitagliptina y metformina,

SITAGLIP MET debe iniciarse a la dosis de sitagliptina y metformina que ya estuvieran

tomando.

*Posología para pacientes que no se controlen adecuadamente con la terapia de*

*combinación doble con la dosis máxima tolerada de metformina junto con una sulfonilurea*

La dosis consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y

una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente. Cuando

SITAGLIP MET se usa en combinación con una sulfonilurea, puede ser necesaria una dosis

menor de la sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia.

*Posología para pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de*

*combinación doble compuesta por la dosis máxima tolerada de metformina y un agonista*

*PPARɤ*

La dosis consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y

una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente.

*Posología para pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de*

*combinación doble compuesta por insulina y la dosis máxima tolerada de metformina*

La dosis consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y

una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente. Cuando

SITAGLIP MET se usa en combinación con insulina, puede ser necesaria una dosis menor

de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Para las diferentes dosis de metformina, SITAGLIP MET está disponible en

concentraciones de 50 mg de sitagliptina junto con 850 mg de metformina clorhidrato o

junto con 1.000 mg de metformina clorhidrato.

Todos los pacientes deben continuar con su dieta recomendada con una distribución

adecuada de la ingesta de hidratos de carbono durante el día.

Poblaciones especiales

*Insuficiencia renal*

No es necesario ningún ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de

filtración glomerular [TFG] ≥ 60 mL/min). Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el

tratamiento con productos que contengan metformina y, al menos, una vez al año a partir

de entonces. En pacientes expuestos a un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia

renal y en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor

frecuencia, p. ej., cada 3-6 meses.

La dosis máxima diaria de metformina se debe dividir preferiblemente en 2-3 dosis diarias.

Se deben revisar los factores que puedan incrementar el riesgo de acidosis láctica antes de

considerar el inicio con metformina en pacientes con TFG < 60 mL/min.

Si no se dispone de la dosis adecuada de SITAGLIP MET, se deben utilizar los

monocomponentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija.

*Insuficiencia hepática*

No se debe usar SITAGLIP MET en pacientes con insuficiencia hepática (ver Datos de

Farmacocinética).

*Pacientes de edad avanzada*

Como la metformina y la sitagliptina se excretan por el riñón, SITAGLIP MET debe usarse

con precaución a medida que la edad aumenta. Es necesaria la monitorización de la

función renal para ayudar a prevenir la acidosis láctica asociada a la metformina,

especialmente en los ancianos

*Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de SITAGLIP MET en niños y adolescentes de

edad comprendida desde su nacimiento hasta los 18 años de edad. No se dispone de

datos.

**Forma de administración**

SITAGLIP MET debe administrarse dos veces al día con las comidas para reducir las

reacciones adversas gastrointestinales asociadas a la metformina.

**PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:**

*General*

SITAGLIP MET no debe usarse en pacientes con diabetes tipo 1 y no debe utilizarse 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 hay sospecha de pancreatitis, tanto la administración de

SITAGLIP MET como la de otros medicamentos potencialmente sospechosos debe ser

interrumpida; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento con

SITAGLIP MET. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

*Acidosis láctica*

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave que se produce

con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de

**TFG mL/min Metformina Sitagliptina**

*60 -89 La dosis máxima diaria es de 3.000 mg*

*Se puede considerar la reducción de la*

*dosis en relación al deterioro de la*

*función renal.*

*La dosis máxima diaria es 100 mg.*

*45 -59 La dosis máxima diaria es de 2.000 mg*

*La dosis inicial es, a lo sumo, la*

*mitad de la dosis máxima.*

*La dosis máxima diaria es 100 mg.*

*30 -44 La dosis máxima diaria es de 1.000 mg*

*La dosis inicial es, a lo sumo, la*

*mitad de la dosis máxima.*

*La dosis máxima diaria es 50 mg.*

*< 30 Metformina está contraindicada. La dosis máxima diaria es 25 mg.*

enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce

durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis

láctica.

En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de

líquidos), la metformina se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar

con un profesional sanitario.

Los medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como

antihipertensivos, diuréticos y AINEs) se deben iniciar con precaución en los pacientes

tratados con metformina. Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo

excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el

ayuno prolongado y cualquier proceso asociado a hipoxia, así como el uso concomitante

de medicamentos que puedan causar acidosis láctica. (Ver Interacciones con

Medicamentos y Alimentos y Contraindicaciones)

Se debe informar a los pacientes o a los cuidadores acerca del riesgo de acidosis láctica. La

acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres

musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche de la

presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención

médica inmediata. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son una disminución del pH

sanguíneo (< 7,35), niveles de lactato plasmático aumentados (> 5 mmol/L) y un aumento

del desequilibrio aniónico y del cociente lactato/piruvato.

*Función renal*

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento y, de forma regular a partir de

entonces SITAGLIP MET está contraindicado en pacientes con TFG < 30 mL/min y se debe

interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal (Ver

Contraindicaciones)

*Hipoglucemia*

Los pacientes que reciben SITAGLIP MET en combinación con una sulfonilurea o con

insulina pueden tener el riesgo de padecer hipoglucemia. Por tanto, puede ser necesario

realizar una reducción de la dosis de la sulfonilurea o insulina.

*Reacciones de hipersensibilidad*

De acuerdo a la bibliografía publicada, se han notificado casos de reacciones de

hipersensibilidad graves en pacientes tratados con sitagliptina en informes postcomercialización.

Entre estas reacciones están anafilaxia, angioedema y enfermedades

exfoliativas de la piel, como el síndrome de Stevens-Johnson. La aparición de estas

reacciones se produjo en los primeros 3 meses después del inicio del tratamiento con

sitagliptina y algunos casos se produjeron después de la primera dosis. Si se sospecha una

reacción de hipersensibilidad, se debe suspender el tratamiento con SITAGLIP MET, se

debe valorar las posibles causas del acontecimiento y se debe instaurar un tratamiento

alternativo para la diabetes.

*Penfigoide bulloso*

Según la bibliografía publicada 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 SITAGLIP MET se debe interrumpir.

*Cirugía*

SITAGLIP MET se debe suspender en el momento de la cirugía con anestesia general,

espinal o epidural. El tratamiento se puede reanudar pasadas 48 horas desde la cirugía o

tras la reanudación de la nutrición oral, siempre que se haya reevaluado la función renal y

comprobado que es estable.

*Administración de medios de contraste yodados*

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar

nefropatía inducida por el contraste, que puede ocasionar la acumulación de metformina y

puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Por tanto, la administración de SITAGLIP MET

se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta

pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y

comprobado que es estable. (Ver Interacciones con Medicamentos y Alimentos y

Contraindicaciones)

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

Cualquier paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada con SITAGLIP MET

que desarrolle anomalías de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente enfermedad

vaga y mal definida) debe evaluarse rápidamente para comprobar la aparición de

cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrólitos séricos y cetonas,

glucemia sanguínea y, si está indicado, pH sanguíneo, lactato, piruvato y niveles de

metformina. Si se produce cualquier forma de acidosis, el tratamiento se debe interrumpir

inmediatamente y deben iniciarse otras medidas correctoras adecuadas.

**REACCIONES ADVERSAS Y EFECTOS COLATERALES:**

Resumen del perfil de seguridad

De acuerdo a la bibliografía publicada no se han realizado ensayos clínicos terapéuticos,

pero se ha demostrado la bioequivalencia con la administración conjunta de sitagliptina y