

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

JALZERMET®
SITAGLIPTINA 50 mg + METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg
SITAGLIPTINA 50 mg + METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg
Comprimidos Recubiertos – Vía Oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar el medicamento.

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

Contenido del prospecto:

- 1- ¿Qué es JALZERMET y para qué se utiliza?
- 2- Antes de tomar JALZERMET.
- 3- ¿Cómo tomar JALZERMET?
- 4- Posibles eventos adversos.
- 5- Conservación del envase.
- 6- Información adicional.

1- ¿QUÉ ES JALZERMET Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

JALZERMET contiene dos medicamentos distintos, llamados sitagliptina y metformina.

- Sitagliptina pertenece a una clase de medicamentos denominados inhibidores de la DPP-4 (inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4)
- Metformina pertenece a una clase de medicamentos denominados biguanidas.

Actúan conjuntamente para controlar los niveles de azúcar en la sangre en pacientes adultos con una forma de diabetes llamada “diabetes mellitus tipo 2”.

Este medicamento ayuda a aumentar los niveles de insulina producida después de una comida y reduce la cantidad de azúcar producida por su cuerpo.

Junto con la dieta y el ejercicio, este medicamento le ayuda a bajar su nivel de azúcar en la sangre.

Este medicamento se puede usar sólo o con ciertos medicamentos para la diabetes (insulina, sulfonilureas o glitazonas).

2- ANTES DE TOMAR JALZERMET

No tome JALZERMET

- Si es alérgico a sitagliptina, a metformina o a alguno de los demás componentes de este medicamento.
- Si tiene una reducción grave de la función renal.
- Si tiene diabetes no controlada con, por ejemplo, hiperglucemia grave (glucosa alta en sangre), náuseas, vómitos, diarrea, pérdida rápida de peso, acidosis láctica (ver “riesgo de acidosis láctica” a continuación) o cetoacidosis.
- Si tiene una infección grave o está deshidratado.
- Si le van a hacer una radiografía para la que deben inyectarle un contraste. Necesitará dejar de tomar JALZERMET en el momento de la radiografía y durante 2 o más días después, tal como le indique su médico, dependiendo del funcionamiento de sus riñones.
- Si ha tenido recientemente un ataque al corazón o tiene problemas circulatorios graves, como “shock” o dificultades para respirar
- Si tiene problemas de hígado.
- Si bebe alcohol en exceso (ya sea cada día o sólo de vez en cuando).
- Si se encuentra en periodo de lactancia.

No tome JALZERMET si le afecta cualquiera de las circunstancias anteriores y consulte con su médico acerca de otras formas de controlar su diabetes. Si no está seguro, consulte con su médico antes de empezar a tomar JALZERMET.

Tenga especial cuidado

Han sido comunicados casos de inflamación del páncreas (pancreatitis) en pacientes tratados con JALZERMET.

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

Riesgo de acidosis láctica:

JALZERMET puede ocasionar un efecto adverso muy raro, pero muy grave, llamado acidosis láctica, en especial si sus riñones no funcionan de forma adecuada. El riesgo de desarrollar acidosis láctica también se ve aumentado con la diabetes descontrolada, infecciones graves, el ayuno prolongado o la ingesta de alcohol, la deshidratación (ver más información a continuación), problemas en el hígado y cualquier trastorno médico en el que una parte del cuerpo tenga un suministro reducido de oxígeno (como enfermedades agudas y graves del corazón).

Si cualquiera de lo anterior es aplicable a usted, consulte a su médico para obtener más instrucciones.

Consulte rápidamente a su médico para que le indique cómo proceder si:

- Se sabe que padece una enfermedad de herencia genética que afecta a las mitocondrias (los componentes que producen energía en el interior de las células), como el síndrome de MELAS (encefalopatía mitocondrial, miopatía, acidosis láctica y episodios similares a ictus) o la diabetes de herencia materna y sordera (MIDD).
- Presenta alguno de los siguientes síntomas tras el inicio del tratamiento con metformina: convulsión, deterioro de las capacidades cognitivas, dificultad con los movimientos corporales, síntomas indicativos de daño nervioso (p. ej., dolor o entumecimiento), migraña y sordera.

Deje de tomar JALZERMET durante un corto periodo de tiempo si tiene un trastorno que pueda estar asociado con la deshidratación (pérdida significativa de líquidos corporales), como vómitos intensos, diarrea, fiebre, exposición al calor o si bebe menos líquido de lo normal. Consulte con su médico para obtener más instrucciones.

Deje de tomar JALZERMET y póngase en contacto con un médico o con el hospital más cercano inmediatamente si experimenta cualquiera de los síntomas que produce la acidosis láctica, ya que este trastorno puede dar lugar a coma.

Los síntomas de la acidosis láctica incluyen:

- Vómitos
- Dolor de estómago (dolor abdominal)
- Calambres musculares
- Sensación general de malestar, con un cansancio intenso
- Dificultad para respirar
- Reducción de la temperatura corporal y de la frecuencia de los latidos del corazón

La acidosis láctica es una urgencia médica y se debe tratar en un hospital.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar JALZERMET:

- Si padece o ha padecido una enfermedad del páncreas (como pancreatitis)
- Si padece o ha padecido cálculos biliares, adicción al alcohol o tiene los niveles en sangre muy altos de triglicéridos. Estas situaciones médicas pueden incrementar su probabilidad de desarrollar pancreatitis
- Si tiene diabetes tipo 1. Esta enfermedad también puede llamarse diabetes dependiente de insulina
- Si tiene o ha tenido una reacción alérgica a la sitagliptina, la metformina o JALZERMET
- Si a la vez que JALZERMET está tomando una sulfonilurea o insulina, otros medicamentos para la diabetes, porque puede sufrir bajadas de los niveles de azúcar en la sangre (hipoglucemia).
Puede que su médico considere necesario reducir la dosis de la sulfonilurea o insulina que está tomando.

Si necesita someterse a una cirugía mayor debe dejar de tomar JALZERMET mientras se le realice el procedimiento y durante un tiempo después del mismo. Su médico decidirá cuándo debe interrumpir el tratamiento con JALZERMET y cuándo reiniciarlo.

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

Durante el tratamiento con JALZERMET, su médico comprobará la función de sus riñones, al menos una vez al año o de manera más frecuente si usted es una persona de edad avanzada y/o si su función renal está empeorando.

Tenga en cuenta que

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

Si necesita que se le inyecte un medio de contraste que contiene yodo, por ejemplo, en el contexto de una radiografía o de una exploración, debe dejar de tomar JALZERMET antes de la inyección o en el momento de la misma. Su médico decidirá cuándo debe interrumpir el tratamiento con JALZERMET y cuándo reiniciarlo.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Puede que necesite análisis más frecuentes de la glucosa en sangre y de la función renal, o puede que su médico tenga que ajustar la dosis de JALZERMET. Es especialmente importante mencionar:

- Corticoides (tomados por vía oral, inhalación o inyección).
- Diuréticos
- AINEs e inhibidores de la COX-2, como ibuprofeno y celecoxib
- Inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina II
- Simpaticomiméticos β específicos para el tratamiento del asma
- Agentes de contraste yodados o medicamentos que contengan alcohol
- Cimetidina
- Ranolazina
- Dolutegravir
- Vandetanib
- Digoxina. Se puede necesitar comprobar el nivel de digoxina en su sangre si está tomando JALZERMET.

Evite la ingesta excesiva de alcohol mientras toma JALZERMET, ya que esto puede incrementar el riesgo de acidosis láctica.

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 debe tomar este medicamento durante el embarazo o si se encuentra en periodo de lactancia.

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

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.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3- ¿CÓMO TOMAR JALZERMET?

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

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

Tome un comprimido:

- Dos veces al día por vía oral
- Con alimentos para reducir la probabilidad de que sienta molestias en el estómago

Puede que su médico tenga que aumentar la dosis para controlar los niveles de azúcar en la sangre.

Si usted tiene una función renal reducida, su médico le puede recetar una dosis menor.

Debe continuar con la dieta recomendada por su médico durante el tratamiento con este medicamento y tener cuidado de que la ingesta de hidratos de carbono se distribuya por igual durante el día.

Es poco probable que el tratamiento solo con este medicamento le produzca una disminución anormal del azúcar en sangre (hipoglucemia). Se puede producir una disminución del azúcar en sangre cuando este medicamento se toma junto con un medicamento que contenga sulfonilurea o con insulina, por lo que, es probable que su médico considere necesario reducir la dosis de su sulfonilurea o insulina.

Si olvidó tomar JALZERMET

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

Si interrumpe el tratamiento con JALZERMET

Siga tomando este medicamento todo el tiempo que le indique su médico, para que le ayude a controlar el nivel de azúcar en la sangre. No debe dejar de tomar este medicamento sin consultar primero con su médico. Si interrumpe el tratamiento con JALZERMET, puede que su azúcar en sangre aumente de nuevo.

Si tomó más JALZERMET del que debe

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

Entre otras cosas, puede presentar síntomas de acidosis láctica tales como sensación de frío o malestar, náuseas o vómitos intensos, dolor de estómago, pérdida inexplicable de peso, calambres musculares o respiración agitada.

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 JALZERMET 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).
- JALZERMET puede causar un efecto adverso muy raro (puede afectar hasta 1 de cada 10.000 personas), pero muy grave, llamado acidosis láctica. Si esto le ocurre, debe dejar de tomar JALZERMET y ponerse en contacto con un médico o el hospital más cercano inmediatamente, ya que la acidosis láctica puede conducir al coma.
- Si usted tiene una reacción alérgica grave (frecuencia no conocida), incluyendo erupción cutánea, urticaria, ampollas en la piel/descamación de la piel e hinchazón de la cara, labios, lengua y garganta que puede causar dificultad al respirar o tragar, deje de tomar este medicamento y consulte con su médico inmediatamente. Su médico le prescribirá un medicamento para tratar la reacción alérgica y le cambiará el medicamento para el tratamiento de la diabetes.

Algunos pacientes que tomaban metformina han experimentado los siguientes efectos adversos después de comenzar el tratamiento con sitagliptina:

- Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas): nivel bajo de azúcar en sangre, náuseas, gases, vómito
- Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): dolor de estómago, diarrea, estreñimiento, somnolencia

Algunos pacientes han experimentado diarrea, náuseas, gases, estreñimiento, dolor de estómago o vómitos al comenzar el tratamiento con la combinación de sitagliptina y metformina (frecuentes).

Algunos pacientes han experimentado los siguientes efectos adversos al tomar este medicamento junto con una sulfonilurea tal como glimepirida:

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

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

- Frecuentes: hinchazón de manos o piernas

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

- Muy frecuentes: niveles bajos de azúcar en la sangre
- Poco frecuentes: sequedad de boca, dolor de cabeza

Algunos pacientes han experimentado los siguientes efectos adversos durante los estudios clínicos mientras tomaban sitagliptina sola (uno de los medicamentos que contiene JALZERMET) o durante el uso después de la aprobación de JALZERMET o sitagliptina sola o con otros medicamentos para la diabetes:

- Frecuentes: niveles bajos de azúcar en la sangre, dolor de cabeza, infección de las vías respiratorias superiores, congestión o mucosidad nasal y dolor de garganta, artrosis, dolor en el brazo o la pierna
- Poco frecuentes: mareos, estreñimiento, picazón
- Rara: reducción del número de plaquetas
- Frecuencia no conocida: problemas de riñón (que en ocasiones requieren diálisis), vómitos, dolor en las articulaciones, dolor muscular, dolor de espalda, enfermedad intersticial de los pulmones, penfigoide bulloso (un tipo de ampolla en la piel).

Algunos pacientes han experimentado los siguientes efectos adversos después de tomar metformina sola:

- Muy frecuentes: náuseas, vómitos, diarrea, dolor de estómago y pérdida del apetito. Estos síntomas pueden aparecer cuando usted empieza a tomar metformina y habitualmente desaparecen
- Frecuentes: sabor metálico, disminución o niveles bajos de vitamina B12

en sangre (los síntomas pueden incluir cansancio extremo (fatiga), dolor y enrojecimiento de la lengua (glositis), hormigueo (parestesia) o piel pálida o amarillenta). Su médico puede solicitar pruebas para averiguar la causa de sus síntomas porque algunos de ellos pueden estar causados también por diabetes u otros problemas de salud no relacionados.

- Muy raros: hepatitis (un problema del hígado), urticaria, enrojecimiento de la piel (erupción) o picazón.

Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información informe a su médico o farmacéutico.

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Cualquier notificación de reacciones adversas, aunque estas sean conocidas, puede contribuir a detectar problemas relacionados con el uso de los medicamentos. Se invita a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@adium.com.ar o a través del siguiente enlace <https://adium.creoscro.com/Safety/PublicGeneral> y/o al Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente enlace: <https://vigiflow-eforms.who-umc.org/ar/medicamentos>

5- CONSERVACIÓN DEL ENVASE

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 25° C.

6- INFORMACIÓN ADICIONAL

Fórmula

Cada comprimido recubierto de Sitagliptina 50 mg + Metformina clorhidrato 850 mg, contiene:

Sitagliptina fosfato monohidrato	64,2400 mg
<i>(Equivalente a Sitagliptina</i>	<i>50,0000 mg)</i>
Metformina clorhidrato	850,0000 mg
Celulosa microcristalina	
Povidona	
Croscarmelosa sódica	
Lauril sulfato de sodio	

Estearil fumarato de sodio
Opadry II blanco
Óxido de hierro rojo (CI: 77491)
Óxido de hierro negro (CI: 77499)
Óxido de hierro amarillo (CI: 77492)

Cada comprimido recubierto de Sitagliptina 50 mg + Metformina clorhidrato 1000 mg, contiene:

Sitagliptina fosfato monohidrato	64,2400 mg
<i>(Equivalente a Sitagliptina</i>	<i>50,0000 mg)</i>
Metformina clorhidrato	1000,0000 mg
Celulosa microcristalina	
Povidona	
Croscarmelosa sódica	
Lauril sulfato de sodio	
Estearil fumarato de sodio	
Opadry II blanco	
Óxido de hierro rojo (CI: 77491)	
Óxido de hierro negro (CI: 77499)	

Presentaciones

Envase conteniendo 10, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Puede que algunas de las presentaciones no estén comercializadas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 59.683

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina (MONTE VERDE S.A.).

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN: ____/____/____

PROYECTO DE PROSPECTO

JALZERMET®

SITAGLIPTINA 50 mg + METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg
SITAGLIPTINA 50 mg + METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg
Comprimidos Recubiertos – Vía Oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de Sitagliptina 50 mg + Metformina clorhidrato 850 mg, contiene:

Sitagliptina fosfato monohidrato	64,2400 mg
<i>(Equivalente a Sitagliptina</i>	<i>50,0000 mg)</i>
Metformina clorhidrato	850,0000 mg
Celulosa microcristalina	
Povidona	
Croscarmelosa sódica	
Lauril sulfato de sodio	
Estearil fumarato de sodio	
Opadry II blanco	
Óxido de hierro rojo (CI: 77491)	
Óxido de hierro negro (CI: 77499)	
Óxido de hierro amarillo (CI: 77492)	

Cada comprimido recubierto de Sitagliptina 50 mg + Metformina clorhidrato 1000 mg, contiene:

Sitagliptina fosfato monohidrato	64,2400 mg
<i>(Equivalente a Sitagliptina</i>	<i>50,0000 mg)</i>
Metformina clorhidrato	1000,0000 mg
Celulosa microcristalina	
Povidona	
Croscarmelosa sódica	
Lauril sulfato de sodio	
Estearil fumarato de sodio	
Opadry II blanco	
Óxido de hierro rojo (CI: 77491)	
Óxido de hierro negro (CI: 77499)	

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Medicamentos usados en diabetes, combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales

Clasificación ATC: A10BD07

INDICACIONES

En pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2:

JALZERMET 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.

JALZERMET 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.

JALZERMET está indicado como adyuvante a la dieta y el ejercicio junto con un agonista del receptor gamma activado de proliferador de peroxisoma (PPAR γ) (es decir, una tiazolidindiona) como terapia de combinación triple en aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por su dosis máxima tolerada de metformina y un agonista PPAR γ .

JALZERMET también está indicado como terapia adicional a insulina (es decir, terapia de combinación triple) como adyuvante a la dieta y el ejercicio, para mejorar el control glucémico en aquellos pacientes en los que una dosis estable de insulina y metformina por sí solos no proporcionen un control glucémico adecuado.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

La combinación de dos medicamentos antihiperoglucemiantes con mecanismos de acción complementarios mejora 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 medicamentos que actúan como potenciadores de las incretinas. Al inhibir la enzima DPP-4, sitagliptina aumenta los niveles de dos hormonas incretinas activas conocidas, el péptido-1 similar glucagón (GLP-1) y el polipéptido insulínico 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. 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. 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 o DPP-9. Sitagliptina difiere en estructura química y acción farmacológica de los análogos GLP-1, la insulina, las sulfonilureas o las meglitinidas, las biguanidas, los agonistas del receptor gamma activado por proliferadores del peroxisoma (PPAR γ), los inhibidores de la alfa-glucosidasa y los análogos de la amilina.

Metformina:

Metformina es una biguanida con efectos antihiperglucemiantes, que reduce la glucosa plasmática tanto basal como postprandial. No estimula la secreción de insulina y por tanto, no produce hipoglucemia.

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.

Metformina estimula la síntesis de glucógeno intracelular actuando sobre la sintetasa de glucógeno.

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

Efectos farmacodinámicos

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.

Farmacocinética

Las siguientes características reflejan las propiedades farmacocinéticas de los principios activos individuales.

Absorción:

Después de la administración oral de una dosis de 100 mg a pacientes sanos, sitagliptina se absorbió rápidamente, produciéndose concentraciones plasmáticas máximas (mediana de $T_{\text{máx}}$) de 1 a 4 horas después de la dosis, el AUC plasmático medio de sitagliptina fue de 8,52 $\mu\text{M h}$, la $C_{\text{máx}}$ fue de 950 nM. La biodisponibilidad absoluta de la sitagliptina es de aproximadamente el 87 %. Como la administración de sitagliptina con una comida rica en grasas no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética del fármaco, sitagliptina puede administrarse con o sin alimentos.

El AUC plasmático de sitagliptina aumentó de forma proporcional a la dosis. No se estableció la proporcionalidad a la dosis para $C_{\text{máx}}$ y $C_{24\text{hr}}$ (la $C_{\text{máx}}$ aumentó más que lo proporcional a la dosis y la $C_{24\text{hr}}$ aumentó menos que lo proporcional a la dosis).

Después de una dosis oral de metformina, el $T_{\text{máx}}$ 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 metformina no es lineal. A las dosis y pautas posológicas habituales de metformina, se alcanzan concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio a las 24-48 horas y generalmente son menores de 1 $\mu\text{g/ml}$. En ensayos clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos de

metformina ($C_{\text{máx}}$) no superaron los 5 $\mu\text{g/ml}$, incluso con las dosis máximas. La comida reduce la magnitud y retrasa ligeramente la absorción de 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:

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 %).

La unión a proteínas plasmáticas de metformina es despreciable. Metformina se difunde por 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 V_d medio varió entre 63 y 276 litros.

Biotransformación:

Sitagliptina se elimina mayoritariamente de forma inalterada en la orina y el metabolismo es una vía menor. Aproximadamente, el 79 % de sitagliptina se excreta inalterada en la orina.

Después de una dosis oral de [^{14}C]sitagliptina, aproximadamente el 16 % de la radiactividad se excretó como metabolitos de sitagliptina. Se detectaron seis metabolitos a niveles traza y no se espera que contribuyan a la actividad inhibidora de la DPP-4 plasmática de sitagliptina. Los estudios *in vitro* indicaron que la enzima principal responsable del metabolismo limitado de sitagliptina es CYP3A4, con contribución de CYP2C8.

Los datos *in vitro* demostraron que 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.

Metformina se excreta de forma inalterada en la orina. No se han identificado metabolitos en los humanos.

Eliminación:

Después de la administración de una dosis oral de [^{14}C]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 vida media ($t_{1/2}$) terminal aparente después de una dosis

oral de 100 mg de sitagliptina fue de aproximadamente 12,4 horas. Sitagliptina se acumula sólo mínimamente con múltiples dosis. El aclaramiento renal fue de aproximadamente 350 ml/min.

La eliminación de sitagliptina se produce fundamentalmente por excreción renal y conlleva secreción tubular activa. Sitagliptina es un sustrato del transportador de aniones orgánicos humano 3 (hOAT-3) que puede participar en su eliminación renal. No se ha establecido la importancia clínica de hOAT-3 en el transporte de sitagliptina. Sitagliptina es también un sustrato de la glucoproteína P, que puede estar implicada también en la mediación de su eliminación renal. Sin embargo, ciclosporina, un inhibidor de la glucoproteína P, no redujo el aclaramiento renal de sitagliptina. Sitagliptina no es un sustrato de los transportadores OCT2 u OAT1 o PEP1T1/2. *In vitro*, sitagliptina no inhibió el transporte mediado por OAT3 ($CI_{50} = 160 \mu M$) o la glucoproteína P (hasta $250 \mu M$) 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 sitagliptina podría ser un inhibidor leve de la glucoproteína P.

El aclaramiento renal de la metformina es > 400 ml/min, lo que indica que se elimina por filtración glomerular y secreción tubular. Después de una dosis oral, la vida media 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 vida media de eliminación, conduciendo a niveles aumentados de metformina en el plasma.

Farmacocinética en poblaciones especiales

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

Insuficiencia renal:

Se realizó un ensayo a dosis única, abierto, para evaluar la farmacocinética de una dosis reducida de sitagliptina (50 mg) en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal crónica en comparación con pacientes control sanos normales. El 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.

El AUC plasmático de sitagliptina aumentó aproximadamente 1,2 veces y

1,6 veces en pacientes con insuficiencia renal leve ($\text{TFG} \geq 60$ a < 90 ml/min) y pacientes con insuficiencia renal moderada ($\text{TFG} \geq 45$ a < 60 ml/min), respectivamente. Debido a que los aumentos de esta magnitud no son clínicamente significativos, no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes.

En los pacientes con insuficiencia renal moderada ($\text{TFG} \geq 30$ a < 45 ml/min), el AUC plasmático de sitagliptina aumentó aproximadamente 2 veces y aproximadamente 4 veces en los pacientes con insuficiencia renal grave ($\text{TFG} < 30$ ml/min), incluso en los pacientes con ERT en hemodiálisis. 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 sitagliptina se elimina fundamentalmente por vía renal, no se espera que la insuficiencia hepática grave afecte su farmacocinética.

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 sitagliptina de acuerdo con un análisis farmacocinético poblacional de los datos obtenidos en estudios clínicos. Los pacientes de edad avanzada (de 65 a 80 años) tuvieron unas concentraciones plasmáticas de sitagliptina aproximadamente un 19 % superior a las obtenidas en pacientes más jóvenes.

Población pediátrica:

Se investigó la farmacocinética de sitagliptina (dosis única de 50 mg, 100 mg o 200 mg) en pacientes pediátricos (de 10 a 17 años) con diabetes tipo 2. En esta población, el AUC ajustado a la dosis de sitagliptina en plasma fue aproximadamente un 18 % menor en comparación con el de pacientes adultos con diabetes tipo 2 para una dosis de 100 mg. No se han realizado estudios con sitagliptina en pacientes pediátricos < 10 años.

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

sitagliptina de acuerdo con un análisis farmacocinético combinado de los datos obtenidos en estudios de fase I y con un análisis farmacocinético poblacional de los datos obtenidos en estudios de fase I y fase II.

Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios en animales con la combinación de sitagliptina + metformina.

En un estudio de 16 semanas en el que perros fueron tratados con metformina en monoterapia o con una combinación de metformina y sitagliptina, no se observó una toxicidad adicional en los animales tratados con la combinación. El NOEL en estos estudios fue determinado a una exposición a sitagliptina de aproximadamente 6 veces la exposición en humanos y una exposición a metformina de 2,5 veces la exposición en humanos.

Los siguientes datos son hallazgos en estudios realizados con sitagliptina o metformina individualmente.

Sitagliptina:

Se observaron toxicidad renal y hepática en roedores con valores de exposición sistémica de 58 veces superiores al nivel de exposición en humanos, mientras que el nivel sin efecto se encontró a 19 veces el nivel de exposición en humanos. Se observaron anomalías en los dientes incisivos en ratas a niveles de exposición 67 veces superiores al nivel de exposición clínica; el nivel sin efecto de este hallazgo fue de 58 veces, de acuerdo con el estudio de 14 semanas en ratas. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los seres humanos. Se observaron signos físicos transitorios relacionados con el tratamiento, algunos de los cuales sugieren toxicidad neural, como respiración con la boca abierta, salivación, vómitos blancos espumosos, ataxia, temblor, reducción de la actividad y/o postura encorvada en perros a niveles de exposición aproximadamente 23 veces superiores al nivel de exposición clínico. Además, se observó degeneración del músculo esquelético de muy leve a leve histológicamente con dosis que produjeron niveles de exposición sistémica de aproximadamente 23 veces superior al nivel de exposición en humanos. Se encontró un nivel sin efecto de estos hallazgos con una exposición de 6 veces el nivel de exposición clínico.

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

neoplasias hepáticas en ratas, este aumento de la incidencia de tumores hepáticos en ratas, probablemente fue secundario a toxicidad hepática crónica producida por la administración de esta dosis alta. Debido al elevado margen de seguridad (19 veces a este nivel sin efecto), estos cambios neoplásicos no se consideran relevantes para la situación en humanos.

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

En un estudio de desarrollo pre/posnatal realizado en ratas, sitagliptina no mostró efectos adversos.

Los estudios de toxicidad reproductiva mostraron una incidencia ligeramente aumentada relacionada con el tratamiento de malformaciones de las costillas fetales (costillas ausentes, hipoplásicas y onduladas) en la progenie de ratas expuestas a niveles de exposición sistémica más de 29 veces los niveles de exposición en humanos. Se observó toxicidad materna en conejos a más de 29 veces los niveles de exposición en humanos. Debido a los altos márgenes de seguridad, estos hallazgos no sugieren un riesgo relevante para la reproducción humana. Sitagliptina se secreta en cantidades considerables en la leche de las ratas lactantes (cociente leche/plasma: 4:1).

Metformina:

Los datos preclínicos sobre metformina no revelan riesgo especial para los seres humanos de acuerdo con los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinógeno, toxicidad para la reproducción.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

La dosis del tratamiento antihiper glucémico con sitagliptina + metformina se debe individualizar 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 ($\text{TFG} \geq 90 \text{ ml/min}$)

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.

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, el comprimido combinado se debe iniciar a la dosis de sitagliptina y metformina que ya estuvieran tomando.

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 sitagliptina + metformina se usa en combinación con una sulfonilurea, puede ser necesaria una dosis menor de la sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por la dosis máxima tolerada de metformina y un agonista PPAR γ :

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.

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 sitagliptina + metformina se usa en combinación con insulina, puede ser necesaria una dosis menor de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

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 medicamentos 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 sitagliptina + metformina, se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija.

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.

Insuficiencia hepática:

No se debe usar sitagliptina + metformina en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada:

Como metformina y sitagliptina se excretan por el riñón, el comprimido combinado se debe usar 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 metformina, especialmente en los ancianos.

Población pediátrica:

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

Forma de administración

Sitagliptina + metformina se debe administrar dos veces al día con las comidas para reducir las reacciones adversas gastrointestinales asociadas a metformina.

CONTRAINDICACIONES

- 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 cardíaca o respiratoria,
 - Infarto de miocardio reciente,
 - Shock
- Insuficiencia hepática;
- Intoxicación aguda por alcohol, alcoholismo;
- Lactancia.

ADVERTENCIAS

Generales

Sitagliptina + metformina no se debe usar en pacientes con diabetes tipo 1 y no se debe utilizar 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 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 sitagliptina + metformina como la de otros medicamentos potencialmente sospechosos debe ser interrumpida; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento con sitagliptina + metformina. 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 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), 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).

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.

Pacientes con enfermedades mitocondriales conocidas o con sospecha de enfermedades mitocondriales

En los pacientes con enfermedades mitocondriales conocidas, como el síndrome de encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios similares a un accidente cerebrovascular (MELAS) y la diabetes de herencia

materna y sordera (MIDD), no se recomienda el uso de metformina debido al riesgo de exacerbación de la acidosis láctica y de complicaciones neurológicas que pueden provocar un empeoramiento de la enfermedad.

En caso de signos y síntomas indicativos de síndrome de MELAS o de MIDD tras la toma de metformina, se debe retirar inmediatamente el tratamiento con metformina y realizar una rápida evaluación diagnóstica.

Hipoglucemia

Los pacientes que reciben sitagliptina + metformina 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

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves en pacientes tratados con sitagliptina en informes posteriores a la comercialización. 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 sitagliptina + metformina, se debe valorar las posibles causas del acontecimiento y se debe instaurar un tratamiento alternativo para la diabetes.

Penfigoide bulloso

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

Cirugía

Sitagliptina + metformina 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 sitagliptina + metformina 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 contraindicaciones e interacciones).

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

Cualquier paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada con sitagliptina + metformina que desarrolle anomalías de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente enfermedad vaga y mal definida) se debe evaluar rápidamente para comprobar la aparición de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos 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.

Déficit de vitamina B12

Metformina puede reducir los niveles séricos de vitamina B12. El riesgo de niveles bajos de vitamina B12 aumenta con el incremento de la dosis de metformina, la duración del tratamiento y/o en pacientes con factores de riesgo conocidos que causan déficit de vitamina B12. En caso de sospecha de déficit de vitamina B12 (como anemia o neuropatía), se debe vigilar los niveles séricos de vitamina B12. Podría ser necesario el control periódico de la vitamina B12 en pacientes con factores de riesgo de déficit de vitamina B12. Se debe continuar el tratamiento con metformina mientras se tolere, no esté contraindicado y se proporcione un tratamiento correctivo apropiado para el déficit de vitamina B12 en línea con las actuales guías clínicas.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”

PRECAUCIONES

Función renal

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento y, de forma regular a partir de entonces (ver posología).

Sitagliptina + metformina 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).

Interacciones

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 sitagliptina ni de metformina en pacientes con diabetes tipo 2.

No se han realizado estudios de interacciones farmacocinéticas de sitagliptina + metformina 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 sitagliptina + metformina 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.

- 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. Se deben 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 tanto por vías sistémicas como locales), los agonistas beta-2 y los diuréticos tienen actividad hiperglucémica intrínseca. Se debe informar al paciente y se debe realizar 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 sitagliptina

Los datos *in vitro* y clínicos descritos a continuación sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas después de la administración conjunta de otros medicamentos es bajo.

Los estudios *in vitro* indicaron que la enzima principal responsable del metabolismo limitado de 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 sitagliptina. El metabolismo puede desempeñar un papel más importante en la eliminación de 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 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 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 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 ciclosporina, un potente inhibidor de la glucoproteína P, sobre la farmacocinética de 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 $C_{\text{máx}}$ de sitagliptina en aproximadamente un 29 % y un 68 %, respectivamente. Estos cambios en la farmacocinética de sitagliptina no se consideraron clínicamente significativos. El aclaramiento renal de sitagliptina no se alteró significativamente. Por tanto, no serían de esperar interacciones significativas con otros inhibidores de la glucoproteína P.

- Efectos de sitagliptina sobre otros medicamentos

Digoxina:

Sitagliptina tuvo un efecto pequeño sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina. Después de la administración concomitante de 0,25 mg de digoxina con 100 mg de sitagliptina al día durante 10 días, el AUC plasmático de digoxina aumentó una media de 11 % y la $C_{\text{máx}}$ 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 no inhibe ni induce las isoenzimas CYP450. En ensayos clínicos, sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de metformina, gliburida, simvastatina, rosiglitazona, 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). Sitagliptina podría ser un inhibidor leve de la glucoproteína P *in vivo*.

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 no muestran efectos dañinos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal.

No se debe utilizar sitagliptina + metformina durante el embarazo. Si la paciente desea quedar 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 sitagliptina + metformina.

En estudios realizados con los principios activos individualmente, tanto sitagliptina como metformina se excretan en la leche de ratas lactantes. Metformina se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Se desconoce si sitagliptina se excreta en la leche materna.

Por lo tanto, no se debe usar sitagliptina + metformina en mujeres que se encuentren 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.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de sitagliptina + metformina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, al conducir o utilizar máquinas, se debe tener en cuenta que se han notificado mareos y somnolencia con la utilización de sitagliptina.

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

No se han realizado ensayos clínicos terapéuticos con los comprimidos combinados de sitagliptina + metformina, pero se ha demostrado la bioequivalencia con la administración conjunta de sitagliptina y 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 %).

Tabla de reacciones adversas

A continuación, se enumeran las reacciones adversas por término preferido de MedDRA, por el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia absoluta (Tabla 1). 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 1: Frecuencia de reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos controlados con placebo de sitagliptina y metformina en monoterapia, y en la experiencia posterior a la comercialización

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Rara	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas*,†
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Hipoglucemia† Disminución/déficit de vitamina B12†
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuente	Somnolencia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	No conocida	Enfermedad pulmonar intersticial*
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Náuseas Flatulencia Vómitos
	Poco frecuente	Diarrea Estreñimiento Dolor abdominal superior
	No conocida	Pancreatitis aguda*,† Pancreatitis hemorrágica mortal y no mortal y pancreatitis necrosante*,†
Trastornos de la piel y del	Poco frecuente	Prurito*

tejido subcutáneo	No conocida	Angioedema*,† Erupción cutánea*,† Urticaria*,† Vasculitis cutánea*,† Enfermedades exfoliativas de la piel incluyendo síndrome de Stevens-Johnson*,† Penfigoide bulloso*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	No conocida	Artralgia* Mialgia* Dolor en una extremidad* Dolor de espalda* Artropatía*
Trastornos renales y urinarios	No conocida	Función renal alterada* Insuficiencia renal aguda*

*Las reacciones adversas fueron identificadas a través de la vigilancia posterior a la comercialización.

†Ver advertencias

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Algunas reacciones adversas se observaron con mayor frecuencia en los estudios de uso combinado de sitagliptina y metformina con otros medicamentos antidiabéticos que en los estudios de sitagliptina y metformina en monoterapia. Reacciones adversas como hipoglucemia (muy frecuentes con sulfonilurea o insulina), estreñimiento (frecuentes con sulfonilurea), edema periférico (frecuentes con pioglitazona) y cefalea y sequedad de boca (poco frecuentes con insulina).

Sitagliptina:

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

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

Metformina:

Los síntomas gastrointestinales fueron notificados como muy frecuentes en los estudios clínicos y en el uso posterior a la 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). Las categorías de frecuencia se basan en la información disponible de la Ficha Técnica de metformina en la UE.

Población pediátrica

En los estudios clínicos realizados con sitagliptina + metformina en pacientes pediátricos de 10 a 17 años con diabetes mellitus tipo 2, el perfil de reacciones adversas fue por lo general comparable al observado en adultos. En pacientes pediátricos con o sin insulina de base, sitagliptina se asoció con un riesgo mayor de hipoglucemia.

Seguridad cardiovascular

Según la referencia, en un estudio de seguridad cardiovascular que 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 ml/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. Cualquier notificación de reacciones adversas, aunque estas sean conocidas, puede contribuir a detectar problemas relacionados con

el uso de los medicamentos. Se invita a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@adium.com.ar o a través del siguiente enlace <https://adium.creoscro.com/Safety/PublicGeneral> y/o al Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente enlace: <https://vigiflow-eforms.who-umc.org/ar/medicamentos>

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 de 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 se debe tratar 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 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.

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,
CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 25° C.

PRESENTACIONES:

Envase conteniendo 10, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Puede que algunas de las presentaciones no estén comercializadas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL
MINISTERIO DE SALUD.**

CERTIFICADO N°: 59.683

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina (MONTE VERDE S.A.).

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN: ____/____/____