

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**SITAGLIPTINA/METFORMINA CLORHIDRATO 50/1000 COMPRIMIDOS**  
**RECUBIERTOS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Sitagliptina/Metformina clorhidrato 50/1000 comprimidos recubiertos

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido contiene sitagliptina clorhidrato 50 mg y metformina clorhidrato 1000 mg.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimidos recubiertos

**4. DATOS CLÍNICOS****4.1 Indicaciones terapéuticas**

Sitagliptina/Metformina clorhidrato está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 cuando el tratamiento con sitagliptina y metformina sea apropiado.

No debe ser utilizado por pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

**4.2 Posología y forma de administración**Posología

La dosis del tratamiento antihiper glucémico con Sitagliptina/Metformina clorhidrato 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  $\geq 90$  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, Sitagliptina/Metformina clorhidrato debe iniciarse a la dosis de sitagliptina y metformina que ya estuvieran tomando.

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]  $\geq 60$  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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**SITAGLIPTINA/METFORMINA CLORHIDRATO 50/1000 COMPRIMIDOS**  
**RECUBIERTOS**

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 (ver sección 4.4) 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 **clorhidrato** 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 **clorhidrato** en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

#### *Pacientes de edad avanzada*

Como la metformina y la sitagliptina se excretan por el riñón, Sitagliptina/Metformina **clorhidrato** 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 (ver las secciones 4.3 y 4.4).

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Sitagliptina/Metformina **clorhidrato** en niños y adolescentes de edad comprendida desde su nacimiento hasta los 18 años de edad. No se dispone de datos.

#### Forma de administración

Sitagliptina/Metformina **clorhidrato** debe administrarse dos veces al día con las comidas para reducir las reacciones adversas gastrointestinales asociadas a la metformina.

### **4.3 Contraindicaciones**

Sitagliptina/Metformina **clorhidrato** está contraindicado en pacientes con:

- hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 (ver las secciones 4.4 y 4.8);
- cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética);
- pre-coma diabético;
- insuficiencia renal grave (TFG < 30 mL/min) (ver sección 4.4);
- problemas agudos con capacidad para alterar la función renal, como:
  - deshidratación,
  - infección grave,
  - shock,
  - administración intravascular de agentes de contraste yodados (ver sección 4.4);
  - enfermedad aguda o crónica que puede producir hipoxia tisular, como:
  - insuficiencia cardíaca o respiratoria,
  - infarto de miocardio reciente,

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**SITAGLIPTINA/METFORMINA CLORHIDRATO 50/1000 COMPRIMIDOS**  
**RECUBIERTOS**

- shock;
- insuficiencia hepática;
- intoxicación aguda por alcohol, alcoholismo;
- lactancia.

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### General

Sitagliptina/Metformina **clorhidrato** 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 Sitagliptina/Metformina **clorhidrato** 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 **clorhidrato**. 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), 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 las secciones 4.3 y 4.5).

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 (ver sección 4.2). Sitagliptina/Metformina **clorhidrato** 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 sección 4.3).

##### Hipoglucemia

Los pacientes que reciben Sitagliptina/Metformina **clorhidrato** pueden tener el riesgo de padecer hipoglucemia.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**SITAGLIPTINA/METFORMINA CLORHIDRATO 50/1000 COMPRIMIDOS**  
**RECUBIERTOS**

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves en pacientes tratados con sitagliptina en informes post-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 **clorhidrato**, se debe valorar las posibles causas del acontecimiento y se debe instaurar un tratamiento alternativo para la diabetes (ver sección 4.8).

Penfigoide bulloso

Hay informes de post-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 **clorhidrato** se debe interrumpir.

Cirugía

Sitagliptina/Metformina **clorhidrato** 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 **clorhidrato** 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 las secciones 4.3 y 4.5).

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 **clorhidrato** 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 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.

**4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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 Sitagliptina/Metformina **clorhidrato** 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 recomendadoAlcohol

La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, especialmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**SITAGLIPTINA/METFORMINA CLORHIDRATO 50/1000 COMPRIMIDOS**  
**RECUBIERTOS**

Medios de contraste yodados

La administración de Sitagliptina/Metformina clorhidrato 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 las secciones 4.3 y 4.4).

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 co-administran 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. 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

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 clearance 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<sub>máx</sub> de la sitagliptina en aproximadamente un 29 % y el 68 %, respectivamente. Estos cambios en la farmacocinética de la

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**SITAGLIPTINA/METFORMINA CLORHIDRATO 50/1000 COMPRIMIDOS**  
**RECUBIERTOS**

sitagliptina no se consideraron clínicamente significativos. El clearance 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 C<sub>máx</sub> 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*.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

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 (ver sección 5.3).

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 (ver también sección 5.3).

No debe utilizarse Sitagliptina/Metformina clorhidrato 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. 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 Sitagliptina/Metformina clorhidrato en mujeres que se encuentren en periodo de lactancia (ver sección 4.3).

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.

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**SITAGLIPTINA/METFORMINA CLORHIDRATO 50/1000 COMPRIMIDOS**  
**RECUBIERTOS**

**4.8 Reacciones adversas**Resumen del perfil de seguridad

No se han realizado ensayos clínicos terapéuticos con los comprimidos de Sitagliptina/Metformina **clorhidrato**, pero se ha demostrado la bioequivalencia de Sitagliptina/Metformina **clorhidrato** con la administración conjunta de sitagliptina y metformina (ver sección 5.2). Se han notificado reacciones adversas graves, incluyendo pancreatitis y reacciones de hipersensibilidad.

Sitagliptina y metformina*Lista tabulada de reacciones adversas*

A continuación, se enumeran las reacciones adversas por término preferido del MedDRA por la clasificación de órganos y sistemas 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 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 post-comercialización

Reacción adversa	Frecuencia de la reacción adversa
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
trombocitopenia	Rara
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas*,†	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
hipoglucemia†	Frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
somnolencia	Poco frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
enfermedad pulmonar intersticial*	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
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
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
prurito*	Poco frecuente
angioedema*,†	Frecuencia no conocida
erupción cutánea*,†	Frecuencia no conocida
urticaria*,†	Frecuencia no conocida
vasculitis cutánea*,†	Frecuencia no conocida
enfermedades exfoliativas de la piel incluyendo síndrome de Stevens-Johnson*,†	Frecuencia no conocida
penfigoide bulloso*	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
artralgia*	Frecuencia no conocida
mialgia*	Frecuencia no conocida
dolor en una extremidad*	Frecuencia no conocida
dolor de espalda*	Frecuencia no conocida

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**SITAGLIPTINA/METFORMINA CLORHIDRATO 50/1000 COMPRIMIDOS**  
**RECUBIERTOS**

artropatía*	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
función renal alterada*	Frecuencia no conocida
insuficiencia renal aguda*	Frecuencia no conocida

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

†Ver sección 4.4.

‡ Ver a continuación Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS.

#### 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 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).

#### *Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS*

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

#### **4.9 Sobredosis**

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



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**SITAGLIPTINA/METFORMINA CLORHIDRATO 50/1000 COMPRIMIDOS**  
**RECUBIERTOS**

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.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos usados en diabetes, combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales

Código ATC: A10BD07

Sitagliptina/Metformina clorhidrato combina dos medicamentos antihiper glucémicos con mecanismos de acción complementarios para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2: sitagliptina, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa (DPP-4) y metformina, un miembro de la clase de las biguanidas.

#### Sitagliptina

##### *Mecanismo de acción*

Sitagliptina 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 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. 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 (PPAR), los inhibidores de la alfa-glucosidasa y los análogos de la amilina.

En un estudio 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*

En general, la sitagliptina mejoró el control glucémico tanto cuando se usó en monoterapia como en tratamiento de combinación.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**SITAGLIPTINA/METFORMINA CLORHIDRATO 50/1000 COMPRIMIDOS**  
**RECUBIERTOS**

En estudios clínicos, la sitagliptina en monoterapia mejoró el control glucémico con reducciones significativas de la hemoglobina A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) 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- $\beta$  (Valoración del modelo de homeostasis  $\beta$ , Homeostasis Model Assessment- $\beta$ ), 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.

Sitagliptina en combinación con metformina

En un estudio de 24 semanas, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y la seguridad de la adición de sitagliptina 100 mg una vez al día al tratamiento de metformina establecido, sitagliptina proporcionó incrementos significativos en los parámetros glucémicos en comparación con placebo. El cambio del peso corporal respecto al basal fue similar en los pacientes tratados con sitagliptina en comparación con los tratados con placebo. En este estudio, hubo una incidencia similar de hipoglucemia notificada en los pacientes tratados con sitagliptina o con placebo.

En un estudio factorial de 24 semanas, controlado con placebo, de tratamiento inicial, la administración de 50 mg de sitagliptina dos veces al día en combinación con metformina (500 mg o 1.000 mg dos veces al día) proporcionó incrementos significativos en los parámetros glucémicos en comparación con cualquiera de las dos monoterapias. La disminución del peso corporal con la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la observada con metformina en monoterapia o con placebo; no hubo cambios respecto a la situación basal en los pacientes que recibieron sitagliptina en monoterapia. La incidencia de hipoglucemia fue similar entre los grupos de tratamiento.

**Tabla 2:** Resultados en HbA<sub>1c</sub> en los estudios controlados con placebo de terapia de combinación de sitagliptina y metformina\*

Estudio	Valor basal medio de HbA <sub>1c</sub> (%)	Variación media respecto al HbA <sub>1c</sub> basal (%)	Variación media corregida con placebo en la HbA <sub>1c</sub> (%) (IC del 95 %)
100 mg de sitagliptina una vez al día añadida al tratamiento de metformina establecido <sup>†</sup> (N=453)	8,0	-0,7 <sup>†</sup>	-0,7 <sup>†,‡</sup> (-0,8, -0,5)
Tratamiento inicial (dos veces al día) <sup>†</sup> : 50 mg de sitagliptina + 500 mg de metformina (N=183)	8,8	-1,4 <sup>†</sup>	-1,6 <sup>†,‡</sup> (-1,8, -1,3)
Tratamiento inicial (dos veces al día) <sup>†</sup> : 50 mg de sitagliptina + 1.000 mg de metformina (N=178)	8,8	-1,9 <sup>†</sup>	-2,1 <sup>†,‡</sup> (-2,3, -1,8)

\* Población que incluye todos los pacientes tratados (análisis por intención de tratar (ITT)).

† Medias de mínimos cuadrados ajustadas por estado de tratamiento antihiper glucémico previo y valor basal.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**SITAGLIPTINA/METFORMINA CLORHIDRATO 50/1000 COMPRIMIDOS**  
**RECUBIERTOS**

‡  $p < 0,001$  en comparación con placebo o placebo + terapia combinada.

? HbA<sub>1c</sub> (%) en la semana 24.

### Metformina

#### *Mecanismo de acción*

La metformina es una biguanida con efectos antihiper glucémicos, 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, 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.

En un estudio prospectivo aleatorizado se ha establecido el efecto beneficioso a largo plazo del control intensivo de la glucemia en la diabetes tipo 2. El análisis de los resultados de pacientes con sobrepeso tratados con metformina después del fracaso de la dieta sola demostró:

- Una reducción significativa del riesgo absoluto de cualquier mortalidad relacionada con la diabetes: metformina, 7,5 acontecimientos/1.000 pacientes-años, dieta sola, 12,7 acontecimientos/1.000 pacientes-años,  $p = 0,017$ .

- una reducción significativa del riesgo absoluto de infarto de miocardio: metformina, 11 acontecimientos/1.000 pacientes-años, dieta sola, 18 acontecimientos/1.000 pacientes-años, ( $p = 0,01$ ).

En un estudio aleatorizado en 14.671 pacientes en la población por intención de tratar con una HbA<sub>1c</sub> de  $\geq 6,5$  a  $8,0$  % con enfermedad cardiovascular establecida que recibió sitagliptina (7.332) 100 mg al día (o 50 mg al día si la TFGe basal era  $\geq 30$  y  $< 50$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) o placebo (7.339) añadido al tratamiento habitual con el fin de conseguir los objetivos regionales estándares de HbA<sub>1c</sub> y de los factores de riesgo cardiovascular. No se incluyeron en el estudio los pacientes con una TFGe  $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. La población del estudio incluyó 2.004 pacientes de  $\geq 75$  años de edad y 3.324 pacientes con insuficiencia renal (TFGe  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

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

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**SITAGLIPTINA/METFORMINA CLORHIDRATO 50/1000 COMPRIMIDOS**  
**RECUBIERTOS**

**Tabla 3:** Tasas del criterio de valoración cardiovascular compuesto y de los criterios de valoración secundarios claves

claves

	Sitagliptina 100 mg		Placebo		Cociente de riesgos (Hazard Ratio) (IC del 95%)	Valor de p†
	N (%)	Tasa de incidencia por 100 pacientes - año*	N (%)	Tasa de incidencia por 100 pacientes-año*		
Análisis de la población por intención de tratar						
Número de pacientes	7.332		7.339		0,98 (0,89–1,08)	<0,001
Criterio de valoración principal compuesto (Muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal u hospitalización por angina inestable)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2		
Criterio de valoración secundario compuesto (Muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	<0,001
Resultado secundario						
Muerte cardiovascular	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Todos los infartos de miocardio (mortales y no mortales)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Todos los accidentes cerebrovasculares (mortales y no mortales)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Hospitalización por angina inestable	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Muerte por cualquier causa	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Hospitalización por insuficiencia cardíaca‡	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

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

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

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

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**SITAGLIPTINA/METFORMINA CLORHIDRATO 50/1000 COMPRIMIDOS**  
**RECUBIERTOS**

Estudios en pacientes sanos han demostrado que los comprimidos de terapia combinada de sitagliptina/metformina clorhidrato son equivalentes a la administración conjunta de sitagliptina y metformina como comprimidos individuales.

Las siguientes afirmaciones reflejan las propiedades farmacocinéticas de los principios activos individuales de sitagliptina/metformina clorhidrato.

#### Sitagliptina

##### *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  $T_{m\acute{a}x}$ ) de 1 a 4 horas después de la dosis, el AUC plasmático medio de sitagliptina fue de 8,52  $\mu\text{M h}$ , la  $C_{m\acute{a}x}$  fue de 950 nM. La biodisponibilidad absoluta de 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  $C_{m\acute{a}x}$  y  $C_{24hr}$  (la  $C_{m\acute{a}x}$  aumentó más que lo proporcional a la dosis y la  $C_{24hr}$  aumentó menos que lo proporcional a la dosis).

##### *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*

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 [ $^{14}\text{C}$ ]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 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*

Después de la administración de una dosis oral de [ $^{14}\text{C}$ ]sitagliptina a pacientes sanos, aproximadamente el 100 % de la radiactividad administrada se eliminó en las heces (13 %) o la orina (87 %) en la semana siguiente a la administración. La semivida ( $t_{1/2}$ ) 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 clearance 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 clearance 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 ( $\text{CI}_{50} = 160 \mu\text{M}$ ) o la glucoproteína P (hasta 250  $\mu\text{M}$ ) a concentraciones plasmáticas terapéuticamente relevantes.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**SITAGLIPTINA/METFORMINA CLORHIDRATO 50/1000 COMPRIMIDOS**  
**RECUBIERTOS**

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 fue, por lo general, similar en pacientes sanos y en pacientes con diabetes tipo 2.

*Insuficiencia renal*

Se realizó un estudio 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 estudio 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 ( $\text{TFG} \geq 60$  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. 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  $\leq 9$  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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**SITAGLIPTINA/METFORMINA CLORHIDRATO 50/1000 COMPRIMIDOS**  
**RECUBIERTOS**

Metformina*Absorción*

Después de una dosis oral de metformina, el T<sub>máx</sub> 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 (C<sub>máx</sub>) 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 V<sub>d</sub> 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 clearance renal de la metformina es > 400 mL/min, 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 clearance 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.

**5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

No se han realizado estudios en animales con sitagliptina/metformina clorhidrato.

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 datos siguientes 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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**SITAGLIPTINA/METFORMINA CLORHIDRATO 50/1000 COMPRIMIDOS**  
**RECUBIERTOS**

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 la sitagliptina sea genotóxica en estudios preclínicos. La 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, la 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. La 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.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Celulosa microcristalina, Lauril sulfato de sodio, Povidona, Estearil fumarato de sodio, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Macrogol, Talco y Óxido de hierro amarillo. ~~y Opadry II Amarillo 85F520153~~

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede

### **6.3 Periodo de validez**

2 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Almacenar a no más de ~~30°C~~ 25 °C.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blister Alu-Alu y/o Frasco de Polietileno de alta densidad, con tapa de plástico a prueba de niños.

**Importado y Distribuido por SEVEN PHARMA CHILE S.p.A.**

Avda. Til Til ~~2756 2640~~, Bodegas S-5 y S8, Macul, Santiago, Chile.



REF. N° RF1377743/20

REG. ISP N° F-25928/21

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**SITAGLIPTINA/METFORMINA CLORHIDRATO 50/1000 COMPRIMIDOS**  
**RECUBIERTOS**

Distribuido también por B y B Farmacéutica Ltda.

Av. Américo Vespucio N° 0410, Bodega N° 7, Quilicura, Santiago, Chile

Laboratorio Pharma Isa Limitada

Colo Colo N° 263, Quilicura, Santiago, Chile

KP Ingeniería Logística S.p.A.

Av. El Retiro N° 1201, Parque industrial el Montijo, Módulo 8 y 9, Renca, Santiago, Chile

Inversiones Perilogistics Ltda.

Av. Rodrigo de Araya N° 1151, Macul, Santiago, Chile

**Fabricado por HETERO LABS LIMITED**

UNIT-V, Block V and V-A, TSIC - Formulation SEZ, S. Nos 439, 440, 441 & 458,

Polepally Village, Jadcherla Mandal,

Mahaboobnagar Dist., Telangana State, 509301, India.

**NÚMERO(S) DE REGISTRO**

Registro ISP N° F-XXXX