

INFORMACION PARA EL PRESCRIPTOR

XELEVIA MET®

Sitagliptina / Metformina clorhidrato

50/500 mg - 50/850 mg - 50/1000 mg

Comprimidos recubiertos – Vía oral

XELEVIA MET® XR

Sitagliptina / Metformina clorhidrato

50/500 mg – 50/1000 mg – 100/1000 mg

Comprimidos de liberación prolongada – Vía oral

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de XELEVIA MET 50/500 mg contiene: **Sitagliptina (como fosfato monohidratado), 50 mg; Metformina Clorhidrato, 500 mg**. Excipientes: Celulosa Microcristalina, 59,30 mg; Polivinilpirrolidona, 48,23 mg; Estearil Fumarato de Sodio, 13,78 mg; Lauril Sulfato de Sodio, 3,445 mg; OPADRY II Rosa (85F94203), 17,23 mg.

Cada comprimido recubierto de XELEVIA MET 50/850 mg contiene: **Sitagliptina (como fosfato monohidratado), 50 mg; Metformina Clorhidrato, 850 mg**. Excipientes: Celulosa Microcristalina, 96,64 mg; Polivinilpirrolidona, 78,19 mg; Estearil Fumarato de Sodio, 22,34 mg; Lauril Sulfato de Sodio, 5,590 mg; OPADRY II Rosa (85F94182), 27,93 mg.

Cada comprimido recubierto de XELEVIA MET 50/1000 mg contiene: **Sitagliptina (como fosfato monohidratado), 50 mg; Metformina Clorhidrato, 1000 mg**. Excipientes: Celulosa Microcristalina, 112,3 mg; Polivinilpirrolidona, 91,0 mg; Estearil Fumarato de Sodio, 26,00 mg; Lauril Sulfato de Sodio, 6,500 mg; OPADRY II Rojo (85F15464), 32,50 mg.

(Alcohol Polivinílico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol 3350, Talco, Óxido de Hierro Rojo, Óxido de Hierro Negro)

Cada comprimido de liberación prolongada de XELEVIA MET XR 50/500 mg contiene: **Sitagliptina (como sitagliptina fosfato 64,25 mg), 50 mg; Metformina clorhidrato, 500,0 mg**. Excipientes: Povidona (K29/32), 37,63 mg; Hipromelosa 2208 (K100M), 320,0 mg; Celulosa microcristalina PH 102, 117,4 mg; Dióxido de silicio coloidal, 5,000 mg; Estearil fumarato de sodio, 20,00 mg; Galato de propilo, 0,6821 mg; Hipromelosa 2910, 40,16 mg; Polietilenglicol 3350, 8,031 mg; Caolín; 16,06 mg; OPADRY 20A99171, 27,10 mg; Cera carnauba, 0,032 mg.

Cada comprimido de liberación prolongada de XELEVIA MET XR 50/1000 mg contiene: **Sitagliptina (como sitagliptina fosfato 64,25 mg), 50 mg; Metformina clorhidrato, 1000,0 mg**. Excipientes: Povidona (K29/32), 75,27 mg; Hipromelosa 2208 (K100M), 317,6 mg; Dióxido de silicio coloidal, 7,143 mg; Estearil fumarato de sodio, 28,57 mg; Galato de propilo, 0,6821 mg; Hipromelosa 2910, 40,16 mg;

Polietilenglicol 3350, 8,031 mg; Caolín, 16,06 mg; OPADRY ® 20A91487, 31,15 mg; Cera carnauba, 0,040 mg.

Cada comprimido de liberación prolongada de XELEVIA MET XR 100/1000 mg contiene: **Sitagliptina (como sitagliptina fosfato 128,5 mg), 100,0 mg; Metformina clorhidrato, 1000,0 mg.** Excipientes: Povidona (K29/32), 75,27 mg; Hipromelosa 2208 (K100M), 317,6 mg; Dióxido de silicio coloidal, 7,143 mg; Estearil fumarato de sodio, 28,57 mg; Galato de propilo, 1,364 mg; Hipromelosa 2910, 80,31 mg; Polietilenglicol 3350, 16,06 mg; Caolín, 32,13 mg; OPADRY 20A99172, 33,74 mg; Cera carnauba, 0,040 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hipoglucemiante.

Según Código ATC se clasifica como A10BD07 – Combinación de drogas-hipoglucemiantes orales utilizadas en el tratamiento de la diabetes.

INDICACIONES

XELEVIA MET (sitagliptina/metformina Clorhidrato) y XELEVIA MET XR (sitagliptina/metformina Clorhidrato liberación modificada) se indican como un complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 controlados inadecuadamente con metformina o en pacientes que ya están siendo tratados con la combinación de sitagliptina y metformina.

XELEVIA MET y XELEVIA MET XR se indican en combinación con una sulfonilurea (es decir, terapia de combinación triple) como un complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 controlados inadecuadamente con metformina y una sulfonilurea.

XELEVIA MET y XELEVIA MET XR se indican en combinación con pioglitazona en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico cuando la dieta y el ejercicio, y la terapia dual con metformina y pioglitazona no proporcionan un control glucémico adecuado.

XELEVIA MET y XELEVIA MET XR se indican en combinación con insulina premezclada o de acción larga/intermedia como un complemento de la dieta y el ejercicio, para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 controlados inadecuadamente con metformina e insulina premezclada o de acción larga/intermedia (ver ESTUDIOS CLÍNICOS).

Pacientes geriátricos (≥ 65 años): XELEVIA MET y XELEVIA MET XR deben usarse con precaución en pacientes geriátricos. La sitagliptina y la metformina se excretan sustancialmente por el riñón. Debido a que el envejecimiento puede asociarse con una función renal reducida, se debe tener cuidado en la selección de la dosis y se debe basar en un monitoreo cuidadoso y habitual de la función renal (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Endocrinas y metabólicas, y Poblaciones especiales).

Pacientes pediátricos (< 18 años): No se ha establecido la seguridad ni la efectividad de XELEVIA MET y XELEVIA MET XR en pacientes pediátricos. Por lo tanto, XELEVIA MET y XELEVIA MET XR no deben utilizarse en esta población.

ACCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

Sitagliptina y Metformina Clorhidrato

XELEVIA MET y XELEVIA MET XR es la combinación de dos agentes hipoglucemiantes con mecanismos de acción complementarios, para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2: sitagliptina fosfato, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), y el Metformina clorhidrato, un miembro de la clase de las biguanidas. XELEVIA MET y XELEVIA MET XR tienen como objetivo tres defectos centrales de la diabetes tipo 2 que son: disminución de la síntesis y la liberación de insulina, aumento de la producción de glucosa hepática y sensibilidad a la insulina disminuida.

Sitagliptina

La sitagliptina fosfato es un inhibidor oral activo de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) altamente selectivo, potente y activo por vía oral para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Los inhibidores de la DPP-4 constituyen una clase de agentes que actúan como potenciadores de las incretinas. Las incretinas son hormonas que incluyen al péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) y al polipéptido insulínico (GIP) dependiente de la glucosa, se liberan en el intestino durante todo el día y los niveles aumentan en respuesta a una comida. Las incretinas son parte de un sistema endógeno que participa en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Cuando las concentraciones de glucosa en sangre son normales o se encuentran elevadas, GLP-1 y GIP incrementan la síntesis y liberación de insulina de las células beta pancreáticas por vías de señalización intracelular que involucran AMP cíclico. La insuficiencia progresiva de las células beta es una característica de la patogénesis de la diabetes tipo 2. Se ha demostrado que el tratamiento con GLP-1 o con inhibidores de la DPP-4 en modelos animales de diabetes tipo 2 mejora la capacidad de respuesta de las células beta a la glucosa y estimula la biosíntesis y la liberación de la insulina. Con niveles más altos de insulina, se mejora la captación de glucosa en los tejidos.

GLP-1 también reduce la secreción del glucagón proveniente de las células alfa pancreáticas. La disminución de las concentraciones de glucagón, junto con los niveles más altos de insulina, conduce a una menor producción de glucosa hepática, lo que resulta en una disminución de los niveles de glucemia. Cuando los niveles de glucemia son bajos, no se observa estimulación de la liberación de insulina y supresión de la secreción de glucagón por GLP-1. GLP-1 no altera la respuesta normal del glucagón a la hipoglucemia.

La actividad de GLP-1 y GIP está limitada por la enzima DPP-4, que hidroliza rápidamente las hormonas incretinas para producir productos inactivos. La sitagliptina previene la hidrólisis de las hormonas incretinas mediante DPP-4, lo que aumenta las concentraciones plasmáticas de las formas activas de GLP-1 y GIP. Al aumentar los niveles de incretina activa, la sitagliptina aumenta la liberación de insulina y disminuye los niveles de glucagón de una manera dependiente de la glucosa.

En pacientes con diabetes tipo 2 con hiperglucemia, estos cambios en los niveles de insulina y glucagón conducen a una menor hemoglobina A1c (HbA1c) y a menores concentraciones de glucosa en ayunas y postprandiales. La sitagliptina demuestra selectividad para la enzima DPP-4 que, a concentraciones aproximadas a las terapéuticas, no inhibe la actividad de las enzimas DPP-8 o DPP-9 in vitro .

Metformina Clorhidrato

La metformina es una biguanida que produce un efecto antihiper glucemiante que solo se puede observar en el hombre o en el animal diabético y solo cuando hay secreción de insulina. La metformina, en dosis terapéuticas, no causa hipoglucemia cuando se usa sola en el hombre o en el animal no diabético, excepto cuando se usa una dosis casi letal. La metformina no tiene efectos en las células beta pancreáticas. El modo de acción de la metformina no se entiende completamente. Se ha postulado que la metformina podría potenciar el efecto de la insulina o que podría aumentar el efecto de la insulina en el sitio del receptor periférico. Este aumento de la sensibilidad parece seguir a un aumento en el número de receptores de insulina en las membranas de la superficie celular.

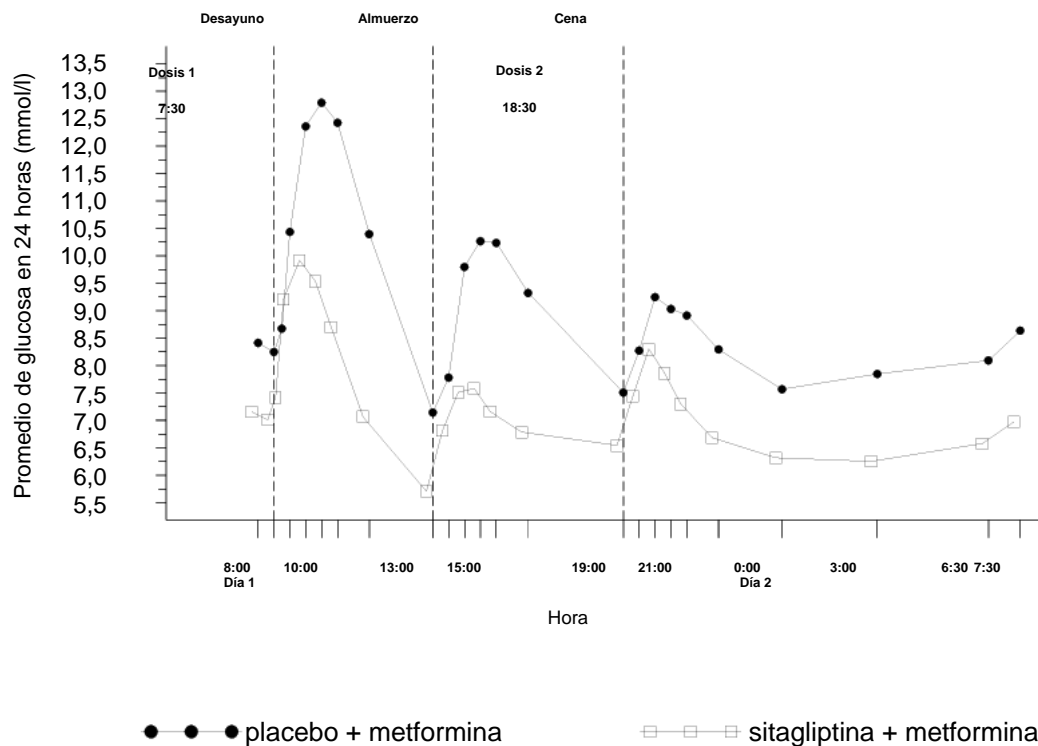
Farmacodinámica

Sitagliptina

En pacientes con diabetes tipo 2, la administración de dosis orales únicas de sitagliptina conduce a la inhibición de la actividad de la enzima DPP-4 durante un período de 24 horas, lo que produce un aumento de 2 a 3 veces en los niveles circulantes de GLP-1 y GIP activos, un aumento de los niveles plasmáticos de insulina y péptido C, una disminución de las concentraciones de glucagón, una reducción de la glucosa en ayunas y una reducción de la oscilación de la glucosa después de una carga de glucosa oral o una comida.

En un estudio de pacientes con diabetes tipo 2 controlados inadecuadamente con metformina en monoterapia, los niveles de glucosa monitoreados a lo largo del día fueron significativamente más bajos ($p < 0,001$) en pacientes que recibieron sitagliptina 100 mg una vez al día (50 mg dos veces al día) en combinación con metformina en comparación con pacientes que recibieron placebo con metformina (consulte Figura 1).

Figura 1: Perfil de Glucosa Plasmática de 24 Horas Después de un Tratamiento de 4 Semanas con 50 mg de Sitagliptina dos Veces al Día con Metformina o Placebo con Metformina.



En estudios con sujetos sanos, la sitagliptina no redujo la glucemia ni causó hipoglucemia, lo que sugiere que las acciones insulínótropicas y supresoras del glucagón del fármaco dependen de la glucosa.

Electrofisiología cardíaca: En un estudio con cruzamiento, aleatorizado, controlado con placebo, se les administró a 79 sujetos sanos una dosis oral única de 100 mg de sitagliptina, 800 mg de sitagliptina (8 veces la dosis recomendada) y placebo. En la dosis recomendada de 100 mg, no hubo efecto en el intervalo QTc obtenido en la concentración plasmática máxima, ni en ningún otro momento durante el estudio. Después de la dosis de 800 mg, el aumento máximo en el promedio de cambio corregido por placebo en el QTc desde el inicio a las 3 horas posteriores a la dosis fue de 8,0 mseg (IC del 90 %; 5,5, 10,6). En la dosis de 800 mg, las concentraciones plasmáticas máximas de sitagliptina fueron, aproximadamente, 11 veces más altas que las concentraciones máximas después de una dosis de 100 mg.

En pacientes con diabetes tipo 2 a los que se administró sitagliptina 100 mg (N = 81) o sitagliptina 200 mg (N = 63) una vez al día, no hubo cambios significativos en el intervalo QTc basados en los datos de ECG obtenidos en el momento de la concentración plasmática máxima esperada.

Metformina Clorhidrato

Se dispone de pocos datos sobre la relación entre la farmacodinámica y la farmacocinética y, por lo tanto, el efecto de la metformina en el control de la glucosa no se puede predecir a partir de los datos farmacocinéticos solamente. Las concentraciones tisulares de metformina en los sitios diana duales del hígado y el músculo parecen ser más informativos, y el compartimiento profundo de metformina que suministra estos tejidos es crítico y está relacionado con las concentraciones plasmáticas. Esta visión confirma la observación clínica de que la acción de reducción de la glucosa de la metformina requiere tiempo para expresarse por completo y también que la actividad no se pierde de inmediato en la retirada del fármaco.

Administración conjunta de sitagliptina y metformina

En un estudio de dos días en sujetos sanos, la sitagliptina sola aumentó las concentraciones de GLP-1 activo, mientras que la metformina sola aumentó las concentraciones de GLP-1 activo y total en niveles similares. La administración conjunta de sitagliptina y metformina tiene un efecto aditivo sobre las concentraciones de GLP-1 activo. La sitagliptina aumentó las concentraciones de GIP activas, no así la metformina. No está claro qué significan estos hallazgos para los cambios en el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2.

Farmacocinética

XELEVIA MET

En un estudio de bioequivalencia de comprimidos combinados de dosis fija (FDC) de sitagliptina + metformina (JANUMET®) 50/500 y 50/1000 (mg/mg sitagliptina/ metformina clorhidrato) tanto el componente de sitagliptina como el componente de metformina fueron bioequivalentes a la coadministración de comprimidos de 50 mg de fosfato de sitagliptina y los comprimidos de metformina clorhidrato 500 y 1000 mg, respectivamente en sujetos sanos en ayunas. en comprimidos individuales.

Debido a que la bioequivalencia se demuestra en las concentraciones de dosis de comprimidos de combinación más bajas y más altas disponibles, la bioequivalencia se confiere al comprimido de combinación de dosis fija (FDC) de 50 mg/850 mg de sitagliptina/metformina.

Tabla 1: Parámetros Farmacocinéticos Promedio Geométricos para Sitagliptina y Metformina Después de una dosis Fija de la Combinación de un Comprimido de Sitagliptina más Metformina o la Administración Conjunta de las Dosis Correspondientes de Sitagliptina y Metformina como Comprimidos Individuales para Sujetos Sanos en Ayunas

Sitagliptina					
Tratamiento	Número de sujeto	ABC _{0-∞} (µm·h)	C _{máx.} (nm)	T _{máx.} † (h)	t _{1/2} ‡ (h)
A	24	4,09	415	2,50	12,3
B	24	4,01	414	2,75	12,6
C	24	4,05	423	2,50	13,1
D	24	3,94	397	2,50	13,7
Metformina					
Tratamiento	Número de sujeto	ABC _{0-∞} (µg/ml·h)	C _{máx.} (ng/ml)	T _{máx.} † (h)	t _{1/2} ‡ (h)
A	24	7,26	1180	2,50	9,79
B	24	7,25	1180	2,75	11,6
C	24	11,9	1850	2,50	13,6
D	24	11,9	1870	2,00	13,9
† Mediana ‡ Media armónica Tratamiento A = sitagliptina 50 mg + metformina clorhidrato 500 mg Tratamiento B = dosis Fija de la Combinación de un Comprimido de Sitagliptina + Metformina (JANUMET®) sitagliptina (50 mg) /metformina clorhidrato (500 mg) Tratamiento C = sitagliptina 50 mg + metformina clorhidrato 1000 mg Tratamiento D = dosis Fija de la Combinación de un Comprimido de Sitagliptina + Metformina (JANUMET®) sitagliptina (50 mg) /metformina clorhidrato (1000 mg)					

Cuando se administró tras la ingesta de alimentos (después de un desayuno estándar alto en grasa), el componente de FDC sitagliptina + metformina (JANUMET®) fue bioequivalente a metformina tomada junto con sitagliptina como comprimidos individuales.

XELEVIA MET XR

Los resultados de estudios en sujetos sanos demostraron que los comprimidos de combinación de FDC sitagliptina + metformina (JANUMET® XR) 50 mg/500 mg y 100 mg/1000 mg son bioequivalentes a la administración conjunta de las dosis individuales correspondientes de los comprimidos de sitagliptina y los comprimidos de liberación prolongada de Metformina clorhidrato.

Después de la administración de dos comprimidos de FDC sitagliptina + metformina (JANUMET® XR) 50 mg/1000 mg una vez al día con la comida de la noche, durante 7 días, en sujetos adultos sanos, el estado estacionario para la sitagliptina y la metformina se alcanzó en el Día 4 y el Día 5, respectivamente. La mediana de los valores de T_{máx.} para sitagliptina y metformina en estado estacionario fue de, aproximadamente, 3 y 8 horas después de la dosis, respectivamente. La mediana de los valores de T_{máx.} para sitagliptina y metformina después de la administración de un comprimido individual de 50 mg/1000 mg FDC sitagliptina + metformina (JANUMET® XR) fue de 3 y 3,5 horas después de la dosis, respectivamente.

Absorción:

Sitagliptina

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, la sitagliptina puede administrarse con o sin alimentos.

Metformina clorhidrato

La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 mg de metformina clorhidrato administrado en ayunas es de, aproximadamente, el 50-60 %. Los estudios que usan dosis orales únicas de comprimidos de liberación inmediata de metformina clorhidrato de 500 mg a 1500 mg, y de 850 mg a 2550 mg, indican que existe una falta de proporcionalidad de dosis con dosis crecientes, lo que se debe a una absorción disminuida en lugar de una alteración en la eliminación. El alimento disminuye la extensión y retrasa ligeramente la absorción de metformina, como lo muestra en, aproximadamente, un 40 % de concentración plasmática máxima media más baja ($C_{m\acute{a}x.}$), un área 25 % menor debajo de la curva de concentración plasmática frente a tiempo (ABC), y una prolongación de 35 minutos del tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima ($T_{m\acute{a}x.}$) después de la administración de un comprimido de metformina de 850 mg con alimentos, en comparación con la misma concentración de comprimido administrada en ayunas. Se desconoce la relevancia clínica de estas disminuciones.

Las comidas altas y bajas en grasa aumentaron la exposición sistémica (según lo medido por el ABC) de comprimidos de liberación prolongada de metformina clorhidrato de 500 mg en, aproximadamente, un 38 % y un 73 %, respectivamente, en relación con estar en ayunas. Ambas comidas prolongaron la $T_{m\acute{a}x.}$ de la metformina por, aproximadamente, 3 horas, pero la $C_{m\acute{a}x.}$ no se vio afectada.

Distribución:

Sitagliptina

La media del volumen de distribución en estado estable, luego de la administración de una dosis única intravenosa de 100 mg de sitagliptina a sujetos sanos es de aproximadamente 198 litros. La fracción de sitagliptina reversible, en su unión a proteínas plasmáticas es baja (38 %).

Metformina Clorhidrato

El volumen de distribución aparente (V/F) de metformina después de dosis orales únicas de comprimidos de metformina clorhidrato de 850 mg promedió 654 ± 358 l. La metformina se une de manera insignificante a las proteínas plasmáticas, en contraste con las sulfonilureas, que están unidas a más del 90 % de las proteínas. La metformina se divide en eritrocitos, muy probablemente en función del tiempo. En las dosis clínicas habituales y los horarios de dosificación de los comprimidos de Metformina clorhidrato, las concentraciones plasmáticas de metformina en estado estacionario se alcanzan dentro de las 24 a 48 horas y generalmente son <1 $\mu\text{g/ml}$. Durante los estudios clínicos controlados de metformina, los niveles plasmáticos máximos de metformina no superaron los 5 $\mu\text{g/ml}$, incluso en dosis máximas.

Metabolismo:

Sitagliptina

La sitagliptina es primordialmente eliminada sin cambios en la orina, y su paso metabólico es menor. Aproximadamente el 79 % de sitagliptina, se excreta sin cambios por orina.

Luego de una dosis oral de [14C] sitagliptina, se excretó aproximadamente un 16 % de la radioactividad como metabolitos de sitagliptina. Se detectaron en trazas seis metabolitos que no se cree que contribuyan con la actividad inhibitoria en plasma de la DPP-4 de sitagliptina. Los estudios in vitro mostraron que la enzima primordialmente responsable por el limitado metabolismo de la sitagliptina fue el CYP3A4, con participación también del CYP2C8.

Metformina Clorhidrato

Los estudios de dosis única intravenosa en sujetos normales demuestran que la metformina se excreta sin cambios en la orina y no sufre metabolismo hepático (no se han identificado metabolitos en humanos) ni excreción biliar.

Eliminación:

Sitagliptina

Luego de la administración oral de una dosis de [14C] sitagliptina en sujetos sanos, se eliminó aproximadamente el 100 % de la radioactividad administrada por materia fecal (13 %) u orina (87 %) dentro de la semana posterior a la dosificación. El tiempo de eliminación aparente ($t_{1/2}$) luego de una dosis oral de sitagliptina de 100 mg fue de aproximadamente 12,4 horas y el aclaramiento renal fue de aproximadamente 350 mL/min.

La eliminación de sitagliptina ocurre primordialmente por la vía de excreción renal por secreción tubular activa. La sitagliptina es sustrato para el transportador-3 anión orgánico en humanos (hOAT-3), que puede estar involucrado en la eliminación renal de sitagliptina. La relevancia clínica del transporte mediante hOAT-3 de sitagliptina no se ha establecido. Sitagliptina es también sustrato de la glucoproteína P, que también puede estar involucrada mediando en la eliminación renal de sitagliptina. Sin embargo la ciclosporina, un inhibidor de la glucoproteína P, no redujo el aclaramiento renal de sitagliptina.

Metformina Clorhidrato

El aclaramiento renal de la metformina es 3,5 veces mayor que la depuración de creatinina, lo que indica que la secreción tubular es la principal vía de eliminación de metformina. Tras la administración oral, aproximadamente, el 90 % del fármaco absorbido se elimina por vía renal en las primeras 24 horas, con una vida media de eliminación plasmática de, aproximadamente 6,2 horas. En la sangre, la vida media de eliminación es de, aproximadamente, 17,6 horas, lo que sugiere que la masa de eritrocitos puede ser un compartimento de distribución.

Poblaciones especiales y condiciones

Pacientes pediátricos: No se han realizado estudios con XELEVIA MET o XELEVIA MET XR en pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos:

Sitagliptina

La edad no tuvo un impacto clínicamente significativo en la farmacocinética de la sitagliptina basado en un análisis farmacocinético poblacional de datos de fase I y fase II. Los sujetos ancianos (65 a 80 años) tenían, aproximadamente, concentraciones plasmáticas de sitagliptina un 19% mayores en comparación con los sujetos más jóvenes.

Metformina clorhidrato

Los datos limitados de estudios farmacocinéticos controlados de metformina en ancianos sanos sugieren que la depuración plasmática total de metformina disminuye, la vida media se prolonga y la $C_{máx.}$ aumenta, en comparación con los sujetos jóvenes sanos. De estos datos, parece que el cambio en la farmacocinética de la metformina con el envejecimiento se explica principalmente por un cambio en la función renal (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Género:

Sitagliptina

El género no tuvo un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de la sitagliptina basado en un análisis compuesto de datos farmacocinéticos de fase I y en un análisis de farmacocinética poblacional de datos de fase I y Fase II.

Metformina clorhidrato

Los parámetros farmacocinéticos de la metformina no difirieron significativamente entre los sujetos normales y los pacientes con diabetes tipo 2 cuando se analizaron según el género. De manera similar, en estudios clínicos controlados en pacientes con diabetes tipo 2, el efecto antihiper glucémico de la metformina fue comparable en hombres y mujeres.

Raza:

Sitagliptina

La raza no tuvo un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de la sitagliptina basado en un análisis compuesto de datos farmacocinéticos de fase I y en un análisis farmacocinético poblacional de datos de fase I y fase II, incluidos sujetos de grupos raciales blancos, hispanos, negros y asiáticos.

Metformina clorhidrato

No se han realizado estudios de los parámetros farmacocinéticos de la metformina según la raza. En estudios clínicos controlados de metformina en pacientes con diabetes tipo 2, el efecto antihiper glucémico fue comparable en blancos (n = 249), negros (n = 51) e hispanos (n = 24).

Deterioro hepático: XELEVIA MET o XELEVIA MET XR está contraindicado en pacientes con deterioro hepático grave y no debe usarse en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática (ver CONTRAINDICACIONES).

Sitagliptina

En pacientes con deterioro hepático moderado (puntuación de Child-Pugh 7 a 9), el ABC medio y la $C_{máx.}$ de la sitagliptina aumentaron, aproximadamente, el 21 % (IC del 90 %: 1 %, 46 %) y el 13 % (IC del 90 %: -9 %, 42 %), respectivamente, en comparación con los controles emparejados sanos después de la administración de una dosis única de 100 mg de sitagliptina.

Metformina Clorhidrato

No se han realizado estudios farmacocinéticos de metformina en pacientes con deterioro hepático.

Disfunción renal: XELEVIA MET o XELEVIA MET XR están contraindicados en pacientes con deterioro renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m²) (ver CONTRAINDICACIONES).

Sitagliptina

Se realizó un estudio de 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 deterioro renal leve, moderado y grave, así como a pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) en hemodiálisis. Además, los efectos del deterioro renal en la farmacocinética de la sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 y deterioro renal leve, moderado o grave (incluida la ERET) se evaluaron mediante análisis farmacocinéticos poblacionales.

En comparación con los sujetos control sanos normales, se observó un aumento aproximado de 1,2 a 1,6 veces en el ABC plasmático de la sitagliptina en pacientes con deterioro renal leve (TFG ≥60 ml/min/1,73 m² a <90 ml/min/1,73 m²) y pacientes con deterioro renal moderado (TFG ≥45 ml/min/1,73 m² a <60 ml/min/1,73 m²), respectivamente, lo que no es un aumento clínicamente significativo para requerir un ajuste de dosificación.

Se observó un aumento de aproximadamente el doble en el AUC plasmática de sitagliptina en los pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG ≥30 ml/min/1,73 m² a <45 ml/min/1,73 m²) y se observó un aumento de aproximadamente cuatro veces en los pacientes con insuficiencia renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m²), incluidos los pacientes con ERT en hemodiálisis, en comparación con los pacientes control normales sanos.

Para lograr concentraciones plasmáticas de sitagliptina similares a las de los pacientes con función renal normal, se recomiendan dosis más bajas en pacientes con TFG <45 ml/min/1,73 m² (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES Y DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN).

Metformina clorhidrato

En pacientes con función renal reducida, la vida media plasmática y en sangre de la metformina se prolonga, y la depuración renal se reduce (ver CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Consideraciones de administración de la dosis

La dosificación de XELEVIA MET o XELEVIA MET XR 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 y 2000 mg de Metformina clorhidrato. El aumento de la dosis debe ser gradual para reducir los efectos secundarios gastrointestinales asociados con el uso de metformina. Los factores que pueden aumentar el riesgo de acidosis láctica deben revisarse antes de considerar el inicio de productos que contienen metformina en pacientes con insuficiencia renal. La dosis máxima diaria de sitagliptina y metformina, como componentes individuales, en pacientes con una TFG ≥30 ml/min/1,73 m² a <45 ml/min/1,73 m² es de 50 mg y 1000 mg, respectivamente.

Ha habido informes de comprimidos de XELEVIA MET XR disueltos de forma incompleta que han sido eliminados en las heces. Si un paciente informa que ve comprimidos en las heces, el proveedor de atención médica debe evaluar la adecuación del control glucémico (ver INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE). Si se encuentra que el control glucémico se reduce, se deben considerar tratamientos alternativos.

Uso concomitante con insulina o secretagogo de insulina (p. ej., sulfonilurea)

Cuando XELEVIA MET o XELEVIA MET XR se utiliza como terapia complementaria con insulina o un secretagogo de insulina (p. ej., sulfonilurea), se puede considerar una dosis más baja de la insulina o del secretagogo de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS).

Uso concomitante con medicamentos que pueden disminuir la función renal

Se debe tener precaución al usar medicamentos concomitantes que pueden disminuir la función renal (como los diuréticos, particularmente los diuréticos de asa) o que pueden interferir con la eliminación de metformina, como los fármacos catiónicos, que se eliminan por la secreción tubular renal, debido al aumento del riesgo de desarrollar acidosis láctica durante la administración conjunta (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

Dosis recomendada y ajuste de la dosificación

XELEVIA MET está disponible en las siguientes concentraciones de dosificación:

- Sitagliptina 50 mg/metformina clorhidrato 500 mg
- Sitagliptina 50 mg/metformina clorhidrato 850 mg
- Sitagliptina 50 mg/metformina clorhidrato 1000 mg

Se debe tomar un comprimido de XELEVIA MET por vía oral dos veces al día con comidas para reducir el riesgo de efectos secundarios gastrointestinales asociados con el uso de metformina. Los comprimidos deben tragarse enteros.

Para las siguientes concentraciones de dosificación de XELEVIA MET XR:

- Comprimido de liberación prolongada de sitagliptina 50 mg/metformina clorhidrato 500 mg
- Comprimido de liberación prolongada de sitagliptina 50 mg/metformina clorhidrato 1000 mg

Se deben tomar dos comprimidos de XELEVIA MET XR por vía oral una vez al día con una comida, preferentemente por la noche. La administración de XELEVIA MET XR con alimentos mejora las concentraciones plasmáticas de metformina. Los dos comprimidos deben tomarse uno inmediatamente después del otro y, para preservar las propiedades de liberación modificada, los comprimidos no deben dividirse, romperse, triturarse ni masticarse antes de tragarlos.

Para la siguiente concentración de dosificación de XELEVIA MET XR:

- Comprimido de liberación prolongada de sitagliptina 100 mg/metformina clorhidrato 1000 mg

Se debe tomar un único comprimido de XELEVIA MET XR por vía oral una vez al día con una comida, preferentemente por la noche. La administración de XELEVIA MET XR con alimentos mejora las concentraciones plasmáticas de metformina. Para preservar las propiedades de liberación modificada, los comprimidos no deben dividirse, romperse, triturarse ni masticarse antes de tragarlos.

En pacientes en tratamiento con metformina (sola o en combinación con una sulfonilurea, pioglitazona o insulina), la dosis diaria total recomendada de XELEVIA MET o XELEVIA MET XR es de 100 mg de sitagliptina y la dosis terapéuticamente apropiada más cercana de metformina que ya se está tomando.

En pacientes ya tratados con sitagliptina y metformina, el cambio a XELEVIA MET o XELEVIA MET XR puede iniciarse en la dosis de sitagliptina y metformina que ya se esté tomando.

Disfunción renal: Se debe evaluar la función renal antes del inicio de XELEVIA MET o XELEVIA MET XR y luego, periódicamente, debido a que hay un ajuste de la dosificación basado en la función renal. En pacientes con TFG <60 ml/min/1,73 m², se recomienda un monitoreo más intensivo de los biomarcadores renales y glucémicos, y se recomiendan biomarcadores renales y signos y síntomas de disfunción renal, especialmente si la TFG es inferior a 45 ml/min/1,73 m² (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Monitoreo y análisis de laboratorio).

XELEVIA MET y XELEVIA MET XR están contraindicados en pacientes con deterioro renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m²), enfermedad renal en etapa terminal o pacientes en diálisis (ver CONTRAINDICACIONES).

No se requiere ajuste de dosificación para XELEVIA MET o XELEVIA MET XR en pacientes con deterioro renal leve (TFG ≥60 ml/min/1,73 m² a <90 ml/min/1,73 m²) a moderado (TFG ≥45 ml/min/1,73 m² a <60 ml/min/1,73 m²).

XELEVIA MET

No se recomienda XELEVIA MET en pacientes con una TFG ≥30 ml/min/1,73 m² y <45 ml/min/1,73 m² porque estos pacientes requieren una dosificación más baja de sitagliptina que la disponible en el producto de combinación fija XELEVIA MET.

XELEVIA MET XR

No se recomienda el inicio de XELEVIA MET XR en pacientes con TFG ≥30 ml/min/1,73 m² y <45 ml/min/1,73 m². En pacientes que toman XELEVIA MET XR cuya TFG luego cae por debajo de 45 ml/min/1,73 m², evalúe el beneficio y el riesgo de continuar con la terapia y limite la dosis del componente de sitagliptina a 50 mg una vez al día:

- XELEVIA MET XR 50 mg/500 mg: 1 comprimido una vez al día
- XELEVIA MET XR 50 mg/1000 mg: 1 comprimido una vez al día

Interrumpa XELEVIA MET XR si la TFG del paciente luego cae por debajo de 30 ml/min/1,73 m².

Interrupción por procedimientos de imagen de contraste yodados:

Interrumpa XELEVIA MET o XELEVIA MET XR en el momento de, o antes de, un procedimiento de imágenes de contraste yodado en pacientes con una TFG ≥30 a <60 ml/min/1,73 m²; en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática, alcoholismo o insuficiencia cardíaca; o en pacientes a los que se les administrará contraste yodado intraarterial. Vuelva a evaluar la TFG 48 horas después del procedimiento de imágenes; reinicie XELEVIA MET o XELEVIA MET XR si la función renal es aceptable y estable (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Disfunción hepática: XELEVIA MET o XELEVIA MET XR está contraindicado en pacientes con deterioro hepático grave y no debe usarse en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática (ver CONTRAINDICACIONES). El uso de metformina en pacientes con función hepática deteriorada se ha asociado con algunos casos de acidosis láctica (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Pacientes pediátricos (<18 años): No hay datos disponibles sobre el uso de XELEVIA MET o XELEVIA MET XR en pacientes menores de 18 años. Por lo tanto, no se recomienda el uso de XELEVIA MET o XELEVIA MET XR en pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos (≥65 años): XELEVIA MET o XELEVIA MET XR debe usarse con precaución en pacientes de 65 años o más. La evaluación regular de la función renal es necesaria. La metformina y la sitagliptina son excretadas por los riñones, y los pacientes ancianos tienen más probabilidades de tener una función renal disminuida asociada con el envejecimiento y estar en riesgo de desarrollar acidosis láctica (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Poblaciones especiales).

Dosis omitida

Si se omite una dosis de XELEVIA MET o XELEVIA MET XR, se debe tomar tan pronto como lo recuerde el paciente. Si él/ella no lo recuerda hasta que es hora de la siguiente dosis, la dosis omitida debe omitirse y volver a su horario habitual. No se debe tomar una dosis doble de XELEVIA MET o XELEVIA MET XR a la misma hora.

CONTRAINDICACIONES

- Diabetes mellitus inestable o dependiente de la insulina (tipo 1).
- Acidosis metabólica aguda o crónica, incluida la cetoacidosis diabética, con o sin coma, antecedentes de cetoacidosis con o sin coma
- En pacientes con antecedentes de acidosis láctica, independientemente de los factores precipitantes (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
- En presencia de deterioro renal grave [tasa de filtración glomerular estimada (TFG) <30 ml/min/1,73 m²], enfermedad renal en etapa terminal, en pacientes en diálisis o cuando la función renal no se conoce (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
- En consumo excesivo de alcohol, agudo o crónico.
- En pacientes que sufren de disfunción hepática grave, ya que la disfunción hepática grave ha sido asociada con algunos casos de acidosis láctica, XELEVIA MET y XELEVIA MET XR no debe utilizarse en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática.
- En los casos de colapso cardiovascular y en estados de enfermedad asociados con hipoxemia como la insuficiencia cardiorrespiratoria, que a menudo se asocian con la hiperlactacidemia.
- Durante condiciones de estrés, como infecciones graves, traumatismos o cirugía y la fase de recuperación posterior.
- En pacientes que sufren de deshidratación grave o shock.
- Hipersensibilidad conocida a la sitagliptina, a la metformina o a cualquier ingrediente de la formulación, incluido cualquier ingrediente no medicinal o componente del envase (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS). Para ver una lista

completa, consulte las secciones FORMAS DE DOSIFICACIÓN, COMPOSICIÓN Y EMPAQUE).

- Durante el embarazo y la lactancia. (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Poblaciones especiales).
- Durante el período alrededor de la administración de materiales de contraste yodados, debido a que el uso de dichos productos puede producir una alteración aguda de la función renal (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Advertencias y precauciones serias

Acidosis láctica

- La acidosis láctica es una complicación metabólica rara, pero grave, que puede ocurrir debido a la acumulación de metformina durante el tratamiento con XELEVIA MET o XELEVIA MET XR (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Endocrinas y metabólicas - Acidosis láctica).
- Se debe advertir a los pacientes sobre el consumo excesivo de alcohol, ya sea agudo o crónico, al tomar XELEVIA MET o XELEVIA MET XR, ya que el consumo de alcohol potencia el efecto de la metformina sobre el metabolismo del lactato (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Endocrinas y metabólicas - Acidosis láctica).

General

XELEVIA MET y XELEVIA MET XR no se deben utilizar en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Cardiovasculares

Estados hipóxicos:

Metformina clorhidrato

El colapso cardiovascular (shock) por cualquier causa (p. ej., insuficiencia cardíaca congestiva aguda, infarto agudo de miocardio y otras afecciones caracterizadas por hipoxemia) se ha asociado con la acidosis láctica y también puede causar azotemia prerrenal (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Endocrinas y metabólicas). Cuando ocurren dichos eventos en pacientes con terapia de XELEVIA MET o XELEVIA MET XR, el fármaco debe suspenderse de inmediato.

Endocrinas y metabólicas:

Hipoglucemia:

Sitagliptina

Cuando se usó sitagliptina y metformina en combinación con una sulfonilurea o en combinación con insulina, la incidencia de hipoglucemia aumentó con respecto al placebo y la metformina utilizada en combinación con una sulfonilurea o en combinación con insulina (ver

REACCIONES ADVERSAS). Para reducir el riesgo de la hipoglucemia asociada con estos regímenes, se puede considerar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina (ver DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN).

Metformina Clorhidrato

La hipoglucemia no se presenta en los pacientes que reciben metformina sola bajo circunstancias normales de uso, pero podría presentarse cuando la ingesta calórica es deficiente, cuando el ejercicio extenuante no se compensa con la suplementación calórica o durante el uso concomitante con otros agentes que reducen la glucosa (como las sulfonilureas y la insulina) o el etanol. Los pacientes ancianos, debilitados o malnutridos, y aquellos con insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o intoxicación por alcohol son particularmente susceptibles a los efectos de la hipoglucemia. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los ancianos, y en las personas que toman fármacos bloqueadores β -adrenérgicos.

Hipotiroidismo:

Metformina clorhidrato

La metformina induce una reducción en los niveles de tirotrópina [hormona estimulante de la tiroides (TSH)] en pacientes con hipotiroidismo tratado o no tratado (ver REACCIONES ADVERSAS). Se recomienda el monitoreo regular de los niveles de TSH en pacientes con hipotiroidismo (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Monitoreo y análisis de laboratorio).

Estudios han demostrado que la metformina reduce los niveles plasmáticos de TSH, a menudo a niveles subnormales, cuando se administra a pacientes con hipotiroidismo no tratado o a pacientes con hipotiroidismo tratado efectivamente con levotiroxina. La reducción inducida por metformina de los niveles plasmáticos de TSH no se observa cuando se administra metformina a pacientes con función tiroidea normal. Se ha sugerido que la metformina mejora la modulación inhibitoria de las hormonas tiroideas en la secreción de TSH.

La levotiroxina puede reducir el efecto hipoglucémico de la metformina. Se recomienda un monitoreo cuidadoso de los niveles de glucemia en pacientes con hipotiroidismo tratados con levotiroxina, especialmente cuando se inicia, cambia o detiene la terapia con hormona tiroidea (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Monitoreo y análisis de laboratorio e INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica rara, pero grave que puede producirse debido a la acumulación de metformina durante el tratamiento con XELEVIA MET o XELEVIA MET XR; cuando ocurre, es fatal en, aproximadamente, el 50 % de los casos. La acidosis láctica también puede ocurrir en asociación con un número de afecciones fisiopatológicas, incluida la diabetes mellitus, y siempre que exista hipoperfusión tisular e hipoxemia. La acidosis láctica se caracteriza por niveles elevados de lactato en sangre (>5 mmol/l), disminución del pH en la sangre, alteraciones electrolíticas con una brecha aniónica aumentada y una mayor relación lactato/piruvato. Cuando la metformina está implicada como la causa de la acidosis láctica, generalmente se encuentran niveles plasmáticos de metformina >5 μ g/ml.

La incidencia informada de acidosis diabética láctica en pacientes que reciben metformina clorhidrato es muy baja (aproximadamente, 0,03 casos/1000 años-paciente, con alrededor de 0,015 casos fatales/1000 años-paciente). Los casos informados han ocurrido principalmente en pacientes diabéticos con deterioro renal significativo, incluida tanto la enfermedad renal intrínseca como la hipoperfusión renal, a menudo en el contexto de múltiples problemas médicos/quirúrgicos concomitantes y múltiples medicamentos concomitantes (ver DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN).

Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que requieren tratamiento farmacológico, en particular aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva inestable o aguda que tienen riesgo de hipoperfusión e hipoxemia, tienen un mayor riesgo de acidosis láctica. En particular, el tratamiento de los ancianos debe acompañarse con un monitoreo cuidadoso de la función renal. El riesgo de acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal y con la edad del paciente (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Poblaciones especiales). Por lo tanto, el riesgo de acidosis láctica puede disminuir significativamente mediante el monitoreo regular de la función renal en pacientes que toman metformina y mediante el uso de la dosis eficaz mínima de metformina.

Además, XELEVIA MET o XELEVIA MET XR deben detenerse rápidamente en presencia de cualquier afección asociada con hipoxemia, deshidratación o sepsis. Debido a que el deterioro de la función hepática puede limitar significativamente la capacidad de eliminar el lactato, generalmente se debe evitar la metformina en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática. Se debe advertir a los pacientes sobre el consumo excesivo de alcohol, ya sea agudo o crónico, al tomar XELEVIA MET o XELEVIA MET XR ya que el alcohol potencia el efecto de la metformina clorhidrato sobre el metabolismo del lactato. Además, XELEVIA MET o XELEVIA MET XR deben interrumpirse temporalmente antes de cualquier estudio con radiocontraste intravascular y para cualquier procedimiento quirúrgico.

El inicio de la acidosis láctica suele ser sutil y solo se acompaña de síntomas no específicos como malestar, mialgia, dificultad respiratoria, aumento de la somnolencia y dificultad abdominal no específica. Puede haber hipotermia asociada, hipotensión y bradiarritmias resistentes con acidosis más marcada. El paciente y el médico del paciente deben ser conscientes de la posible importancia de dichos síntomas, y el paciente debe ser instruido para notificar al médico de inmediato si se presentan. XELEVIA MET o XELEVIA MET XR deben retirarse hasta que se aclare la situación. Los electrolitos séricos, las cetonas, la glucemia y, si está indicado, el pH en la sangre, los niveles de lactato e incluso los niveles de metformina en la sangre pueden ser útiles. Una vez que el paciente se estabiliza con cualquier nivel de dosis de metformina, es poco probable que los síntomas gastrointestinales, que son frecuentes durante el inicio de la terapia, estén relacionados con el fármaco. La aparición posterior de síntomas gastrointestinales podría deberse a acidosis láctica u otra enfermedad seria.

Los niveles plasmáticos de lactato venoso en ayunas por encima del límite superior de lo normal pero inferior a 5 mmol/l en pacientes que toman metformina no necesariamente indican acidosis láctica inminente y pueden explicarse por otros mecanismos, como diabetes u obesidad mal controlada, actividad física vigorosa o problemas técnicos en el manejo de muestras.

La acidosis láctica debe sospecharse en cualquier paciente diabético con acidosis metabólica que carezca de evidencia de cetoacidosis (cetonuria y cetonemia).

La acidosis láctica es una emergencia médica que debe tratarse en un ambiente hospitalario. En un paciente con acidosis láctica que está tomando XELEVIA MET o XELEVIA MET XR, el fármaco debe interrumpirse de inmediato, y deben establecerse medidas de apoyo generales rápidamente. Debido a que la metformina clorhidrato es dializable (con una depuración de hasta 170 ml/min en buenas condiciones hemodinámicas), se recomienda una hemodiálisis inmediata para corregir la acidosis y eliminar la metformina acumulada (ver CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Cardiovasculares, Hepáticas/biliares/pancreáticas y Renales).

Los médicos deben instruir a sus pacientes para que reconozcan los síntomas que podrían ser una señal del inicio de la acidosis láctica. Si se desarrolla acidosis de cualquier tipo, XELEVIA MET o XELEVIA MET XR debe interrumpirse inmediatamente y el paciente debe ser hospitalizado de inmediato.

Cambio en el estado clínico de los pacientes con diabetes previamente controlados:

Metformina clorhidrato

Un paciente con diabetes previamente bien controlado con XELEVIA MET o XELEVIA MET XR que desarrolla anomalías en análisis de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente enfermedad vaga y mal definida) debe evaluarse rápidamente para detectar evidencia de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos y cetonas en suero, glucemia y, si está indicado, pH en la sangre, lactato, piruvato y niveles de metformina. Si se presenta acidosis de cualquier forma, XELEVIA MET o XELEVIA MET XR debe interrumpirse de inmediato, y se deben iniciar medidas correctivas adecuadas.

Pérdida de control de la glucemia:

La eficacia de los fármacos antidiabéticos orales para reducir la glucemia a un nivel objetivo disminuye en muchos pacientes durante un período. Este fenómeno, que puede deberse a la progresión de la enfermedad subyacente o a una menor capacidad de respuesta al fármaco, se conoce como falla secundaria, para distinguirla de la falla primaria, en la que el fármaco es ineficaz durante la terapia inicial. En caso de que se produzca una falla secundaria con XELEVIA MET o XELEVIA MET XR, se deben considerar alternativas terapéuticas.

Metformina clorhidrato

Cuando un paciente estabilizado en cualquier régimen diabético está expuesto a estrés como fiebre, traumatismo, infección o cirugía, puede producirse una pérdida temporal del control glucémico. En esas ocasiones, puede ser necesario detener XELEVIA MET o XELEVIA MET XR y administrar insulina temporalmente. XELEVIA MET o XELEVIA MET XR pueden restituirse después de que se resuelva el episodio agudo.

Niveles de vitamina B₁₂:

Metformina clorhidrato

Se ha informado deterioro de la absorción de vitamina B₁₂ en algunos pacientes tratados con metformina. Por lo tanto, las mediciones de la vitamina B₁₂ sérica son recomendables al menos cada uno o dos años en pacientes en tratamiento a largo plazo con XELEVIA MET o XELEVIA MET XR.

Se observa una disminución a niveles subnormales de los niveles séricos de vitamina B₁₂ previamente normales, sin manifestaciones clínicas, en, aproximadamente, el 7 % de los pacientes que reciben metformina en estudios clínicos controlados de 28 semanas duración. Sin embargo, tal disminución, posiblemente a causa de la interferencia con la absorción de B₁₂ del complejo de factor intrínseco B₁₂, se asocia muy raramente a la anemia y parece revertirse rápidamente con la interrupción de la metformina o la suplementación de la vitamina B₁₂. Se recomienda la medición anual de los parámetros hematológicos en pacientes en tratamiento con XELEVIA MET o XELEVIA MET XR, y cualquier anomalía aparente debe investigarse y manejarse adecuadamente (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Monitoreo

y análisis de laboratorio). Ciertos individuos (aquellos con ingesta o absorción inadecuada de vitamina B₁₂ o calcio) parecen estar predispuestos a desarrollar niveles subnormales de vitamina B₁₂.

El tratamiento a largo plazo con metformina se ha asociado con una disminución en los niveles séricos de vitamina B₁₂, lo que puede causar una neuropatía periférica. Se han informado casos serios de neuropatía periférica en el tratamiento con metformina, uno de los componentes de XELEVIA MET o XELEVIA MET XR, en el contexto de la deficiencia de vitamina B₁₂ (ver REACCIONES ADVERSAS). Se recomienda el monitoreo de los niveles séricos de vitamina B₁₂ (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Monitoreo y análisis de laboratorio).

Hematológicas

Metformina clorhidrato

Se han informado casos serios de anemia hemolítica inducida por metformina, algunos con resultados fatales (ver REACCIONES ADVERSAS). Se describieron dos mecanismos para la anemia hemolítica inmunitaria inducida por metformina; formación de un anticuerpo contra el complejo eritrocito-metformina y formación de autoanticuerpos. Se recomienda el monitoreo de los parámetros hematológicos (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Monitoreo y análisis de laboratorio).

Hepáticas/biliares/pancreáticas

Hepático: XELEVIA MET o XELEVIA MET XR está contraindicado en pacientes con disfunción hepática grave y no debe usarse en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática (ver CONTRAINDICACIONES).

Sitagliptina

Hay experiencias clínicas limitadas en pacientes con deterioro hepático moderado y experiencias no clínicas en pacientes con deterioro hepático grave. No se recomienda el uso en pacientes con deterioro hepático grave (ver ACCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Metformina clorhidrato

El deterioro de la función hepática se ha asociado con algunos casos de acidosis láctica.

Pancreatitis:

Sitagliptina

Ha habido informes de pancreatitis aguda, incluida la pancreatitis hemorrágica o necrotizante mortal y no mortal, en pacientes que toman sitagliptina, uno de los componentes de XELEVIA MET y XELEVIA MET XR. En un ensayo de resultados cardiovasculares a largo plazo (ver REACCIONES ADVERSAS y ESTUDIOS CLÍNICOS), hubo dos muertes confirmadas por adjudicación debido a pancreatitis aguda en pacientes en tratamiento con sitagliptina, a diferencia del grupo de placebo, en el que no hubo ninguna muerte. Después del inicio de XELEVIA MET o XELEVIA MET XR, se debe observar cuidadosamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de pancreatitis. Si se sospecha de pancreatitis XELEVIA MET o XELEVIA MET XR deben interrumpirse rápidamente, y debe iniciarse una administración

adecuada. Los factores de riesgo para la pancreatitis incluyen un historial de: pancreatitis, cálculos biliares, alcoholismo o hipertrigliceridemia.

Metformina clorhidrato

Se han informado casos serios de pancreatitis en pacientes que reciben metformina (ver REACCIONES ADVERSAS). Los casos informados de pancreatitis ocurrieron en el contexto de una sobredosis aguda de metformina (ver SOBREDOSIS) o en pacientes que recibían dosis terapéuticas de metformina con insuficiencia renal concurrente o acidosis láctica, lo que indica una acumulación de metformina.

Inmunológicas

Reacciones de hipersensibilidad:

Sitagliptina

Ha habido informes posteriores a la comercialización de serias reacciones de hipersensibilidad en pacientes tratados con sitagliptina, uno de los componentes XELEVIA MET y XELEVIA MET XR. Estas reacciones incluyen anafilaxis, angioedema y afecciones cutáneas exfoliativas, incluido el síndrome de Stevens-Johnson. El inicio de estas reacciones se produjo dentro de los primeros 3 meses después del inicio del tratamiento con sitagliptina, y algunos informes ocurrieron después de la primera dosis. Si se sospecha de una reacción de hipersensibilidad, interrumpa XELEVIA MET o XELEVIA MET XR, evalúe otras posibles causas del evento e instituya un tratamiento alternativo para la diabetes (ver CONTRAINDICACIONES y REACCIONES ADVERSAS).

Pacientes inmunocomprometidos:

Sitagliptina

Se observó una disminución media relacionada con la dosis en el recuento absoluto de linfocitos con otros inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4). Cuando esté indicado clínicamente, como en situaciones de infección inusual o prolongada, debe medirse el recuento de linfocitos. El efecto de la sitagliptina, un componente de XELEVIA MET y XELEVIA MET XR sobre el recuento de linfocitos en pacientes con anomalías de linfocitos (por ejemplo, virus de inmunodeficiencia humana) es desconocido. Los pacientes inmunocomprometidos, como los pacientes sometidos a trasplante de órganos o los pacientes diagnosticados con síndrome de inmunodeficiencia humana, no se han estudiado en el programa clínico de sitagliptina. Por lo tanto, no se ha establecido el perfil de eficacia y seguridad de la sitagliptina en estos pacientes.

Monitoreo y análisis de laboratorio

Glucemia y HbA_{1c}: La respuesta al tratamiento con XELEVIA MET y XELEVIA MET XR debe monitorearse mediante mediciones periódicas de los niveles de glucemia y HbA_{1c}.

Hematología: El monitoreo inicial y periódico de los parámetros hematológicos (p. ej. hemoglobina/hematocrito e índices de glóbulos rojos) se debe realizar con regularidad. Si bien rara vez se ha observado anemia megaloblástica en la terapia con metformina, si se sospecha esto, debe excluirse la deficiencia de vitamina B12. Se deben realizar mediciones periódicas de los niveles séricos de vitamina

B12 en pacientes con tratamiento a largo plazo de XELEVIA MET y XELEVIA MET XR, especialmente en pacientes con anemia o neuropatía (ver ADVERTENCIA Y PRECAUCIONES, Endocrinas y metabólicas).

Se recomienda un monitoreo estricto de la razón internacional normalizada (RIN) en pacientes que toman simultáneamente metformina y fenprocoumon u otros anticoagulantes antivitaminicos K (ver INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).

Hipotiroidismo: Se recomienda el monitoreo regular de los niveles de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en pacientes con hipotiroidismo. Para los pacientes hipotiroideos tratados con levotiroxina, se recomienda un monitoreo cuidadoso de los niveles de glucemia, especialmente cuando se inicia, cambia o detiene la terapia con hormona tiroidea (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Endocrinas y metabólicas e INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).

Función renal: XELEVIA MET y XELEVIA MET XR están contraindicados en pacientes con una tasa glomerular estimada (TFG) <30 ml/min/1,73 m² (ver CONTRAINDICACIONES). La función renal debe evaluarse antes de iniciar con XELEVIA MET o XELEVIA MET XR y luego, periódicamente, con un monitoreo más frecuente en pacientes cuya TFG disminuye a menos de 60 ml/min/1,73 m² (ver DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN).

Se recomienda el monitoreo de la función renal antes y después del inicio de cualquier fármaco concomitante, el cual podría tener un impacto en la función renal (ver INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).

Neurológicas

Metformina clorhidrato

Se han informado casos serios de encefalopatía inducida por metformina (ver REACCIONES ADVERSAS). Algunos de los casos se informaron sin asociación con acidosis láctica, hipoglucemia o deterioro renal.

Consideración perioperatoria

Metformina clorhidrato

La terapia con XELEVIA MET o XELEVIA MET XR debe suspenderse temporalmente para cualquier procedimiento quirúrgico (excepto procedimientos menores no asociados con ingesta restringida de alimentos y fluidos). XELEVIA MET o XELEVIA MET XR debe interrumpirse 2 días antes de una intervención quirúrgica y no debe reiniciarse hasta que la ingesta oral del paciente se haya reanudado y la función renal se haya evaluado como aceptable y se encuentre estable (ver DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN).

Renal

XELEVIA MET y XELEVIA MET XR están contraindicados en pacientes con deterioro renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m²) (ver CONTRAINDICACIONES).

Antes del inicio de la terapia con XELEVIA MET o XELEVIA MET XR y luego regularmente, debe evaluarse la función renal. En pacientes con TFG de menos de 60 ml/min/1,73 m², se recomienda un monitoreo más intensivo de los biomarcadores renales y glucémicos, y se

recomiendan signos y síntomas de disfunción renal, especialmente si la TFG es inferior a 45 ml/min/1,73 m² (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Monitoreo y análisis de laboratorio y DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN).

En pacientes en los que se anticipa el desarrollo de disfunción renal, se debe evaluar la función renal con más frecuencia, y XELEVIA MET o XELEVIA MET XR debe interrumpirse si se presenta evidencia de deterioro renal.

Se debe tener especial precaución en situaciones que podrían deteriorar la función renal, por ejemplo, en los ancianos, en el caso de deshidratación al iniciar una terapia antihipertensiva o una terapia diurética o al iniciar una terapia con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Por lo tanto, considere monitorear a los pacientes con más frecuencia.

Sitagliptina

La sitagliptina se excreta por los riñones. Se han observado eventos adversos renales, incluida la insuficiencia renal aguda, durante estudios clínicos y el uso posterior a la comercialización de sitagliptina, un componente de XELEVIA MET y XELEVIA MET XR, en pacientes con o sin factores de riesgo conocidos (ver REACCIONES ADVERSAS).

Metformina clorhidrato

Se sabe que la metformina se excreta sustancialmente por los riñones, y el riesgo de acumulación de metformina y de acidosis láctica aumenta con el grado de deterioro de la función renal.

Uso de medicamentos concomitantes que pueden afectar la función renal o la eliminación de metformina:

Los medicamentos concomitantes que pueden afectar la función renal o provocar un cambio hemodinámico significativo o pueden interferir con la eliminación de metformina, como los fármacos catiónicos, que se eliminan mediante la secreción tubular renal (ver INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS) deben utilizarse con precaución. El uso concomitante de XELEVIA MET o XELEVIA MET XR con estos fármacos específicos puede incrementar el riesgo de acidosis láctica asociada con metformina y, por lo tanto, considere monitorear a los pacientes con más frecuencia.

Estudios radiológicos que involucran el uso de materiales de contraste intravasculares yodados (por ejemplo, urograma intravenoso, colangiografía intravenosa, angiografía y tomografía computarizada (TC) con materiales de contraste intravascular): Los estudios de contraste intravascular con materiales yodados pueden conducir a una alteración aguda de la función renal y se han asociado con la acidosis láctica en pacientes que reciben metformina (ver CONTRAINDICACIONES). Por lo tanto, en pacientes con una TFG ≥ 30 a < 60 ml/min/1,73 m², en pacientes con antecedentes de deterioro hepático, alcoholismo o insuficiencia cardíaca, o en pacientes a los que se les administrará contraste yodado intraarterial, XELEVIA MET o XELEVIA MET XR debe interrumpirse en el momento o antes del procedimiento, y detenerse por 48 horas después del procedimiento, y reinstituirse solo después de que se haya reevaluado la función renal y se haya encontrado que es aceptable y estable (ver DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN).

Piel

Sitagliptina

Con otros miembros de esta clase, se han informado inhibidores de la DPP-4, lesiones cutáneas ulcerativas y necróticas en monos en estudios toxicológicos no clínicos. Existe una experiencia limitada en pacientes con complicaciones cutáneas diabéticas con sitagliptina, un componente de XELEVIA MET y XELEVIA MET XR. De acuerdo con el cuidado de rutina del paciente diabético, se recomienda el monitoreo de los trastornos cutáneos.

Penfigoide ampollar: Se han informado casos posteriores a la comercialización de penfigoide ampollar que requieren hospitalización con el uso de inhibidores de la DPP-4, incluida la sitagliptina, un componente de XELEVIA MET y XELEVIA MET XR. En los casos informados, los pacientes típicamente se recuperaron con un tratamiento inmunosupresor tópico o sistémico y la interrupción del inhibidor de la DPP-4. Dígales a los pacientes que informen sobre el desarrollo de ampollas o erosiones mientras reciben XELEVIA MET o XELEVIA MET XR. Si se sospecha penfigoide ampollar, XELEVIA MET o XELEVIA MET XR debe interrumpirse y se debe considerar una derivación a un dermatólogo para un diagnóstico y un tratamiento adecuados.

Poblaciones especiales

Mujeres embarazadas: XELEVIA MET y XELEVIA MET XR están contraindicados en el embarazo (ver CONTRAINDICACIONES). No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas en tratamiento con XELEVIA MET y XELEVIA MET XR o con sus componentes individuales; por lo tanto, se desconoce la seguridad de XELEVIA MET y XELEVIA MET XR en mujeres embarazadas. Cuando se detecta un embarazo, XELEVIA MET y XELEVIA MET XR deben interrumpirse.

Sitagliptina

Hay datos muy limitados para el uso de sitagliptina en mujeres embarazadas en estudios clínicos, incluidos estudios no adecuados y bien controlados en esta población; por lo tanto, no se conoce la seguridad de sitagliptina en mujeres embarazadas.

Metformina clorhidrato

La metformina no fue teratogénica en ratas y conejos en dosis de hasta 600 mg/kg/día, o, aproximadamente, dos y seis veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos en base a la superficie corporal. La determinación de las concentraciones fetales demostró una barrera placentaria parcial a la metformina. Debido a que los estudios de reproducción animal no siempre son predictivos de la respuesta humana, XELEVIA MET y XELEVIA MET XR están contraindicados durante el embarazo (ver CONTRAINDICACIONES).

Mujeres en lactancia: XELEVIA MET y XELEVIA MET XR están contraindicados durante la lactancia (ver CONTRAINDICACIONES). No se han realizado estudios en animales lactantes con los componentes combinados de XELEVIA MET y XELEVIA MET XR. Tanto la sitagliptina como la metformina están presentes en la leche de ratas lactantes. La metformina clorhidrato también se excreta en la leche materna humana en cantidades muy pequeñas, pero no se sabe si la sitagliptina se secreta en la leche humana. Por lo tanto, las mujeres no deben utilizar XELEVIA MET y XELEVIA MET XR durante la lactancia.

Pacientes pediátricos (<18 años): No se ha establecido la seguridad ni la efectividad de XELEVIA MET o XELEVIA MET XR en pacientes pediátricos. Por lo tanto, XELEVIA MET o XELEVIA MET XR no debe utilizarse en esta población.

Pacientes geriátricos (≥65 años): Debido a que la sitagliptina y la metformina se excretan sustancialmente por el riñón y porque el envejecimiento puede estar asociado con una función renal reducida, XELEVIA MET o XELEVIA MET XR debe utilizarse con precaución a medida que aumenta la edad. Se debe tener cuidado en la selección de la dosis y se debe basar en un monitoreo cuidadoso y regular de la función renal (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Renal, y DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN).

Sitagliptina

En los estudios clínicos, no se observaron diferencias generales en la seguridad o en la eficacia entre los sujetos de 65 años o más y los sujetos más jóvenes. Si bien esta y otras experiencias clínicas informadas no han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes geriátricos y los pacientes más jóvenes, no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunas personas mayores. Se debe evaluar la función renal antes de iniciar la dosis y luego periódicamente en los pacientes geriátricos (ver DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN y ACCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Metformina clorhidrato

Los estudios clínicos controlados de metformina no incluyeron un número suficiente de pacientes ancianos para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes, aunque otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y los más jóvenes. El riesgo de acidosis láctica asociada a la metformina aumenta con la edad del paciente porque los pacientes ancianos tienen una mayor probabilidad de presentar deterioro hepático, renal o cardíaco que los pacientes más jóvenes. Evalúe la función renal con más frecuencia en los pacientes ancianos.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Generalidades

No se han realizado estudios de interacción medicamentosa farmacocinética con XELEVIA MET o XELEVIA MET XR; sin embargo, se han realizado dichos estudios con los componentes individuales de la sitagliptina y la metformina de XELEVIA MET o XELEVIA MET XR.

La administración simultánea de XELEVIA MET o XELEVIA MET XR y una sulfonilurea podría producir una reacción hipoglucémica, especialmente si se administran en pacientes que ya están recibiendo otros fármacos que pueden potenciar el efecto de las sulfonilureas. Estos fármacos pueden ser: sulfonamidas de acción prolongada, tuberculostáticos, fenilbutazona, clofibrato, inhibidores de la monoaminoxidasa, salicilatos, probenecid y propanolol.

Sitagliptina

Evaluación *in vitro* de las interacciones medicamentosas: La sitagliptina no es un inhibidor de las isoenzimas CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 o 2B6 de CYP, y no es un inductor de CYP3A4. La sitagliptina es un sustrato de la glucoproteína p, pero no inhibe el transporte de digoxina mediado por la glucoproteína p. Según estos resultados, se considera que la sitagliptina no causa interacciones con otros fármacos que utilizan estas vías.

La sitagliptina no está unida extensivamente a las proteínas plasmáticas. Por lo tanto, la propensión de la sitagliptina a participar en interacciones medicamentosas clínicamente significativas mediadas por el desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas es muy baja.

Metformina clorhidrato

Evaluación *in vivo* de las interacciones medicamentosas: En voluntarios sanos, la farmacocinética del propranolol y el ibuprofeno no se vio afectada por la metformina cuando se administró conjuntamente en estudios de interacción de dosis única. La metformina se une de forma insignificante a las proteínas plasmáticas y, por lo tanto, es menos probable que interactúe con fármacos altamente unidos a proteínas, como salicilatos, sulfonamidas, cloranfenicol y probenecid, en comparación con las sulfonilureas, que se unen ampliamente a la proteína sérica.

Interacciones medicamentosas

Sitagliptina

En estudios clínicos, como se describe a continuación, la sitagliptina no alteró de manera significativa la farmacocinética de la metformina, la gliburida, la simvastatina, la rosiglitazona, la warfarina o los anticonceptivos orales, proporcionando evidencia *in vivo* de una baja propensión a causar interacciones medicamentosas con sustratos de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 y transportador catiónico orgánico (OCT). Las dosis múltiples de sitagliptina aumentaron ligeramente las concentraciones de digoxina; sin embargo, no se considera que estos aumentos sean clínicamente significativos y no se atribuyen a un mecanismo específico.

Efectos de otros fármacos en la farmacocinética de la sitagliptina

Metformina: La administración conjunta de dosis múltiples de metformina dos veces al día con sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de la sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2.

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 única de 600 mg de ciclosporina aumentó el área bajo la concentración plasmática frente a la curva de tiempo (ABC) y $C_{máx}$ de la sitagliptina en, aproximadamente, un 29 % y un 68 %, respectivamente. Estos cambios modestos en la farmacocinética de la sitagliptina no se consideraron clínicamente significativos. La depuración renal de sitagliptina tampoco se modificó de manera significativa. Por lo tanto, no se esperarían interacciones significativas con otros inhibidores de la glucoproteína p.

Efectos de la sitagliptina en la farmacocinética de otros fármacos

Metformina: La administración conjunta de múltiples dosis de sitagliptina dos veces al día con metformina, un sustrato OCT, no alteró significativamente la farmacocinética de la metformina ni la sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2. Por lo tanto, la sitagliptina no es un inhibidor del transporte mediado por OCT.

Sulfonilureas: La farmacocinética de una dosis única de gliburida, un sustrato de CYP2C9, no se alteró significativamente en los sujetos que recibieron dosis múltiples de sitagliptina. No se esperarán interacciones clínicamente significativas con otras sulfonilureas (p. ej., glipizida, tolbutamida y glimepirida) que, como la gliburida, se eliminan principalmente por el CYP2C9.

Simvastatina: La farmacocinética de una dosis única de simvastatina, un sustrato de CYP3A4, no se alteró significativamente en los sujetos que recibieron dosis múltiples de sitagliptina. Por lo tanto, la sitagliptina no es un inhibidor del metabolismo mediado por CYP3A4.

Tiazolidinedionas: La farmacocinética de una dosis única de rosiglitazona no se alteró significativamente en los sujetos que recibieron dosis múltiples de sitagliptina. Por lo tanto, la sitagliptina no es un inhibidor del metabolismo mediado por CYP2C8. No se esperan interacciones clínicamente significativas con pioglitazona porque la pioglitazona sufre predominantemente un metabolismo mediado por CYP2C8 o CYP3A4.

Warfarina: Múltiples dosis diarias de sitagliptina no alteraron significativamente la farmacocinética, según se evaluó mediante la medición de los enantiómeros de warfarina S (-) o R (+), o la farmacodinámica (según se evaluó mediante la medición de la Razón internacional normalizada) de una dosis única de warfarina. Dado que la warfarina S (-) se metaboliza principalmente por el CYP2C9, estos datos también respaldan la conclusión de que la sitagliptina no es un inhibidor del CYP2C9.

Anticonceptivos orales: La administración conjunta con sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética en estado estacionario de la noretindrona ni del etinilestradiol.

Digoxina: La sitagliptina tuvo un efecto mínimo en la farmacocinética de la digoxina. Después de la administración de 0,25 mg de digoxina concomitantemente con 100 mg de sitagliptina una vez al día durante 10 días, el ABC plasmático de la digoxina aumentó en un 11 % y la $C_{m\acute{a}x}$ plasmática en un 18 %. No se considera que estos aumentos sean clínicamente significativos.

Metformina

Inhibidores de la anhidrasa carbónica: El topiramato u otros inhibidores de la anhidrasa carbónica (p. ej., zonisamida, acetazolamida o diclorfenamida) causan frecuentemente una disminución en el bicarbonato sérico e inducen una brecha no aniónica, acidosis metabólica hiperclorémica. El uso concomitante de estos fármacos con XELEVIA MET o XELEVIA MET XR puede incrementar el riesgo de acidosis láctica. Considere monitorear a estos pacientes con más frecuencia.

Gliburida: En un estudio de interacción de dosis única en pacientes con diabetes tipo 2, la administración conjunta de metformina y gliburida no produjo ningún cambio en la farmacocinética ni en la farmacodinámica de la metformina. Se observaron disminuciones en el

ABC y en la $C_{m\acute{a}x.}$, pero fueron altamente variables. La naturaleza de dosis única de este estudio y la falta de correlación entre los niveles en sangre de gliburida y los efectos farmacodinámicos hacen que la importancia clínica de esta interacción sea incierta.

Furosemida: Un estudio de dosis única, de interacción medicamentosa con metformina y furosemida en sujetos sanos demostró que los parámetros farmacocinéticos de ambos compuestos se vieron afectados por la administración conjunta. La furosemida aumentó la $C_{m\acute{a}x.}$ plasmática y en sangre de la metformina en un 22 %, y el ABC en sangre en un 15 %, sin ningún cambio significativo en la depuración renal de metformina. Cuando se administró con metformina, la $C_{m\acute{a}x.}$ y el ABC de la furosemida fueron 31 % y 12 % más pequeños, respectivamente, que cuando se administraron solos, y la vida media terminal se redujo en un 32 %, sin ningún cambio significativo en la depuración renal de furosemida. No se dispone de información sobre la interacción de metformina y furosemida cuando se coadministra de forma crónica.

Nifedipina: Un estudio de dosis única, de interacción medicamentosa de metformina-nifedipina en voluntarios sanos normales demostró que la administración conjunta de nifedipina incrementó la $C_{m\acute{a}x.}$ plasmática de la metformina y el ABC en un 20 % y un 9 %, respectivamente, y aumentó la cantidad excretada en la orina. La $T_{m\acute{a}x.}$ y la vida media no se vieron afectadas. La nifedipina parece mejorar la absorción de metformina. La metformina tuvo efectos mínimos sobre la nifedipina.

Fármacos que reducen la depuración de metformina: El uso concomitante de fármacos que interfieren con los sistemas de transporte tubular renal frecuentes implicados en la eliminación renal de la metformina (p. ej., transportador catiónico orgánico-2 [OCT2]/inhibidores de la extrusión de múltiples fármacos y toxinas [MATE], como ranolazina, vandetanib, dolutegravir y cimetidina) podría aumentar la exposición sistémica a la metformina y aumentar el riesgo de acidosis láctica (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). En los estudios de interacción medicamentosa de dosis única y de dosis múltiples de metformina-cimetidina, hubo un aumento del 60 % en las concentraciones pico plasmáticas y en sangre entera de metformina, y un aumento del 40 % en el ABC plasmático y en sangre entera de metformina. No hubo cambios en la vida media de eliminación en el estudio de dosis única. La metformina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de la cimetidina. Cuando se coadministran estos productos, se debe considerar un monitoreo estricto del control glucémico, un ajuste de la dosis dentro de la posología recomendada y cambios en el tratamiento de la diabetes.

Levotiroxina: La levotiroxina puede reducir el efecto reductor de la glucosa de la metformina. Se recomienda monitorear los niveles de glucemia, especialmente cuando se inicia, cambia o interrumpe la terapia con hormonas tiroideas (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES), y ajustar la dosis de XELEVIA MET /XELEVIA MET XR según sea necesario.

Anticoagulante: Se ha informado que la tasa de eliminación del anticoagulante fenprocoumon aumenta en un 20 % cuando se usa simultáneamente con metformina. Por lo tanto, se recomienda un monitoreo estricto de la Razón internacional normalizada (RIN) en pacientes que toman simultáneamente metformina y fenprocoumon u otros anticoagulantes antivitaminicos K (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). En dichos casos, puede producirse un aumento importante del tiempo de protrombina al cesar la terapia con XELEVIA MET o XELEVIA MET XR, con un aumento del riesgo de hemorragia.

Otro: Ciertos fármacos tienden a producir hiperglucemia y pueden conducir a la pérdida del control glucémico. Estos fármacos incluyen las tiazidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiazinas, productos para la tiroides, estrógenos, estrógenos más progestágenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, bloqueadores de los canales de calcio, isoniazida y agonistas beta 2.

Los inhibidores de la ECA pueden disminuir los niveles de glucemia. Cuando dichos fármacos se administran a un paciente que está recibiendo XELEVIA MET o XELEVIA MET XR, se lo debe observar estrictamente para mantener un control glucémico adecuado.

Los diuréticos, especialmente los diuréticos del asa podrían aumentar el riesgo de acidosis láctica, debido a su potencial de disminuir la función renal.

Interacciones entre los fármacos y los alimentos

No se conocen interacciones con los alimentos.

Interacciones entre los fármacos y las hierbas

No se han establecido interacciones con productos a base de hierbas.

Interacciones entre los fármacos y los análisis de laboratorio

Sitagliptina

No se han establecido interacciones con análisis de laboratorio.

Metformina clorhidrato

Los estudios de contraste intravascular con materiales yodados pueden conducir a una alteración aguda de la función renal y se han asociado con la acidosis láctica en pacientes que reciben metformina (ver CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Interacciones entre los fármacos y el estilo de vida

Efectos del tabaquismo, el alcohol y la dieta: No se han estudiado específicamente los efectos del tabaquismo, la dieta y el consumo de alcohol en la farmacocinética de XELEVIA MET o XELEVIA MET XR. Se debe advertir a los pacientes sobre el consumo excesivo de alcohol, ya sea agudo o crónico, al tomar XELEVIA MET o XELEVIA MET XR, ya que el consumo de alcohol potencia el efecto de la metformina sobre el metabolismo del lactato (ver CONTRAINDICACIONES). El riesgo de acidosis láctica aumenta en la intoxicación aguda por alcohol, particularmente en caso de ayuno o desnutrición o insuficiencia hepática. Se recomienda evitar el consumo de alcohol y de productos medicinales que contengan alcohol.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas: No se han realizado estudios formales sobre el efecto de XELEVIA MET o XELEVIA MET XR en la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se debe advertir a los pacientes sobre conducir un vehículo u operar maquinaria en condiciones donde exista riesgo de hipoglucemia (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Cuando XELEVIA MET o XELEVIA MET XR se utilizan en combinación con una sulfonilurea o en combinación con insulina, se debe advertir a los pacientes para que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia mientras conducen o utilizan maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS

Aspectos generales de las reacciones adversas medicamentosas

Sitagliptina

La sitagliptina fue generalmente bien tolerada en estudios clínicos controlados como monoterapia y como parte de una terapia de combinación con metformina o terapia de combinación con metformina y una terapia de combinación de sulfonilurea con metformina, insulina y pioglitazona.

Las incidencias de reacciones adversas serias y la interrupción de la terapia debido a reacciones adversas clínicas fueron generalmente similares a las del placebo. El evento adverso más frecuente en los estudios de sitagliptina como monoterapia (controlada con placebo) y como terapia de combinación complementaria con metformina (informado independientemente de la causalidad y más frecuente con la sitagliptina que otros tratamientos) fue la nasofaringitis. El evento adverso más frecuente con sitagliptina como terapia de combinación complementaria con metformina y un agente de sulfonilurea o con metformina e insulina fue la hipoglucemia.

Metformina clorhidrato

Los eventos adversos que se asocian con más frecuencia a la metformina (sitagliptina/metformina) son la diarrea, las náuseas y las molestias estomacales. Se observaron reacciones adversas similares en pacientes tratados con productos de metformina de liberación modificada. La acidosis láctica es un efecto secundario raro, pero serio. La acidosis láctica es fatal en, aproximadamente, el 50 % de los casos.

Acidosis láctica: muy rara (<1/10 000 e informes aislados) (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y SOBREDOSIS).

Reacciones gastrointestinales: muy frecuentes ($>1/10$): Los síntomas gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos, distensión abdominal, flatulencia y anorexia) son las reacciones más frecuentes a la metformina y son, aproximadamente, un 30 % más frecuentes en pacientes que reciben monoterapia con metformina que en pacientes tratados con placebo, particularmente durante el inicio de la terapia con metformina. Estos síntomas suelen ser transitorios y se resuelven espontáneamente durante el tratamiento continuo. En ocasiones, la reducción temporal de la dosis puede ser útil.

Debido a que los síntomas gastrointestinales durante el inicio de la terapia parecen estar relacionados con la dosis, pueden disminuirse mediante un aumento gradual de la dosis y haciendo que los pacientes tomen metformina (Metformina clorhidrato) con las comidas (ver DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN).

Debido a que una diarrea o vómitos significativos pueden causar deshidratación y azotemia prerrenal, la metformina debe interrumpirse temporalmente bajo tales circunstancias.

Para los pacientes que se han estabilizado con metformina, los síntomas gastrointestinales inespecíficos no deben atribuirse a la terapia, a menos que se haya excluido la enfermedad intercurrente o la acidosis láctica.

Sentidos especiales: frecuentes ($\geq 1/100$): Durante el inicio de la terapia con metformina, las quejas de alteración del gusto son frecuentes, es decir, sabor metálico.

Reacciones dermatológicas: muy raras ($<1/10\ 000$ e informes aislados): La incidencia de erupción cutánea/dermatitis en estudios clínicos controlados fue comparable al placebo para la monoterapia con metformina y a la sulfonilurea para la terapia con metformina/sulfonilurea. Los informes de reacciones cutáneas como eritema, prurito y urticaria son muy raros.

Hematológicas: La disminución de la absorción de la vitamina B₁₂, con reducción de niveles séricos durante el uso a largo plazo de la metformina es rara ($\geq 1/10\ 000$ y $<1/1000$). Se recomienda considerar dicha etiología si un paciente tiene anemia megaloblástica.

Hepática: muy rara ($<1/10\ 000$ e informes aislados): La anomalía de las pruebas de la función hepática o la resolución de la hepatitis tras la interrupción de la metformina se han documentado en informes aislados.

Reacciones adversas medicamentosas en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy específicas, las tasas de reacciones adversas observadas en estudios clínicos pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica, y no deben compararse con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco. La información acerca de reacciones adversas medicamentosas de los estudios clínicos es útil para identificar los eventos adversos relacionados con el fármaco y para tasas aproximadas.

Terapia de combinación: sitagliptina complementaria a metformina:

En un estudio clínico de 24 semanas, controlado con placebo, de pacientes que recibieron sitagliptina (100 mg al día) como terapia de combinación complementaria con metformina, la incidencia de eventos adversos, informada independientemente de la evaluación de

causalidad, en ≥ 1 % de los pacientes se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2: Eventos adversos ≥ 1 % en cualquier grupo de tratamiento (independientemente de la causalidad) informados en pacientes en un ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas, de sitagliptina en uso de combinación complementaria con metformina

Sistema corporal/clase de órgano Evento adverso	Cantidad de pacientes (%)	
	Sitagliptina 100 mg + metformina n = 464	Placebo + metformina n = 237
Trastornos del oído y del laberinto		
Vértigo	5 (1,1)	4 (1,7)
Trastornos oculares		
Visión borrosa	1 (0,2)	3 (1,3)
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	2 (0,4)	6 (2,5)
Dolor abdominal superior	6 (1,3)	2 (0,8)
Estreñimiento	5 (1,1)	1 (0,4)
Diarrea	11 (2,4)	6 (2,5)
Náuseas	6 (1,3)	2 (0,8)
Vómito	5 (1,1)	2 (0,8)
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración		
Fatiga	2 (0,4)	4 (1,7)
Edema periférico	4 (0,9)	3 (1,3)
Infecciones e infestaciones		
Bronquitis	12 (2,6)	6 (2,5)
Bronquitis aguda	2 (0,4)	3 (1,3)
Gastroenteritis	4 (0,9)	5 (2,1)
Gripe	19 (4,1)	12 (5,1)
Nasofaringitis	19 (4,1)	7 (3,0)
Faringitis	6 (1,3)	1 (0,4)
Neumonía	5 (1,1)	0 (0,0)
Sinusitis	7 (1,5)	2 (0,8)
Infección dental	5 (1,1)	2 (0,8)
Infección de vías respiratorias superiores	34 (7,3)	22 (9,3)
Infección de las vías urinarias	9 (1,9)	2 (0,8)
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimientos terapéuticos		
Contusión	5 (1,1)	1 (0,4)
Investigaciones		
Aumento de la glucosa en sangre	3 (0,6)	6 (2,5)
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Hiperglucemia	2 (0,4)	7 (3,0)
Hipoglucemia	6 (1,3)	5 (2,1)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgia	14 (3,0)	1 (0,4)
Dolor de espalda	15 (3,2)	6 (2,5)
Espasmo muscular	1 (0,2)	3 (1,3)

Tabla 2: Eventos adversos $\geq 1\%$ en cualquier grupo de tratamiento (independientemente de la causalidad) informados en pacientes en un ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas, de sitagliptina en uso de combinación complementaria con metformina

Sistema corporal/clase de órgano Evento adverso	Cantidad de pacientes (%)	
	Sitagliptina 100 mg + metformina n = 464	Placebo + metformina n = 237
Mialgia	1 (0,2)	3 (1,3)
Dolor en las extremidades	5 (1,1)	4 (1,7)
Dolor en el hombro	3 (0,6)	3 (1,3)
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos	7 (1,5)	2 (0,8)
Dolor de cabeza	12 (2,6)	7 (3,0)
Ciática	1 (0,2)	3 (1,3)
Cefalea sinusal	0 (0,0)	3 (1,3)
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	5 (1,1)	3 (1,3)
Trastornos renales y urinarios		
Nefrolitiasis	3 (0,6)	3 (1,3)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		
Tos	14 (3,0)	4 (1,7)
Trastornos vasculares		
Hipertensión	7 (1,5)	6 (2,5)

La náusea fue el único evento adverso relacionado con el fármaco, informado por el investigador que ocurrió con una incidencia $\geq 1\%$ en pacientes que recibieron sitagliptina (1,1 %) y mayor que en pacientes que recibieron placebo (0,4 %).

En estudios combinados de hasta un año de duración que compararon la sitagliptina agregada a la metformina o un agente de sulfonilurea (glipizida) agregada a la metformina, los eventos adversos, informados independientemente de la evaluación de la causalidad, en $\geq 1\%$ de los pacientes se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3: Eventos adversos $\geq 1\%$ en cualquier grupo de tratamiento (independientemente de la causalidad) informados en pacientes de estudios clínicos doble ciego de sitagliptina en uso de combinación complementaria con metformina en estudios de hasta un año en comparación con un agente de sulfonilurea (glipizida)

Sistema corporal/clase de órgano Evento adverso	Cantidad de pacientes (%)	
	Sitagliptina 100 mg + metformina n = 979	Glipizida + metformina n = 748
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	10 (1,0)	6 (0,8)
Dolor abdominal superior	13 (1,3)	7 (0,9)
Estreñimiento	17 (1,7)	13 (1,7)
Diarrea	42 (4,3)	36 (4,8)
Dispepsia	14 (1,4)	12 (1,6)
Náuseas	19 (1,9)	16 (2,1)
Dolor de dientes	2 (0,2)	13 (1,7)
Vómito	11 (1,1)	9 (1,2)

Tabla 3: Eventos adversos ≥ 1 % en cualquier grupo de tratamiento (independientemente de la causalidad) informados en pacientes de estudios clínicos doble ciego de sitagliptina en uso de combinación complementaria con metformina en estudios de hasta un año en comparación con un agente de sulfonilurea (glipizida)

Sistema corporal/clase de órgano Evento adverso	Cantidad de pacientes (%)	
	Sitagliptina 100 mg + metformina n = 979	Glipizida + metformina n = 748
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración		
Fatiga	20 (2,0)	8 (1,1)
Dolor torácico no cardíaco	10 (1,0)	6 (0,8)
Edema periférico	16 (1,6)	14 (1,9)
Infecciones e infestaciones		
Bronquitis	27 (2,8)	22 (2,9)
Celulitis	7 (0,7)	10 (1,3)
Gastroenteritis	19 (1,9)	13 (1,7)
Gastroenteritis viral	8 (0,8)	9 (1,2)
Herpes zóster	4 (0,4)	8 (1,1)
Gripe	35 (3,6)	32 (4,3)
Nasofaringitis	75 (7,7)	49 (6,6)
Sinusitis	20 (2,0)	12 (1,6)
Infección de vías respiratorias superiores	78 (8,0)	70 (9,4)
Infección de las vías urinarias	41 (4,2)	21 (2,8)
Investigaciones		
Disminución de la glucemia	5 (0,5)	16 (2,1)
Aumento de la glucosa en sangre	13 (1,3)	5 (0,7)
Aumento de peso	1 (0,1)	8 (1,1)
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Hiper glucemia	10 (1,0)	6 (0,8)
Hipoglucemia	32 (3,3)	217 (29,0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgia	34 (3,5)	29 (3,9)
Dolor de espalda	39 (4,0)	32 (4,3)
Espasmos musculares	9 (0,9)	8 (1,1)
Dolor del cuello	4 (0,4)	8 (1,1)
Osteoartritis	18 (1,8)	5 (0,7)
Dolor en las extremidades	23 (2,3)	9 (1,2)
Dolor en el hombro	7 (0,7)	14 (1,9)
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos	26 (2,7)	14 (1,9)
Dolor de cabeza	34 (3,5)	31 (4,1)
Hipoestesia	3 (0,3)	11 (1,5)
Trastornos psiquiátricos		
Ansiedad	13 (1,3)	7 (0,9)
Depresión	10 (1,0)	7 (0,9)
Insomnio	12 (1,2)	11 (1,5)
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas		
Disfunción eréctil	6 (0,6)	8 (1,1)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		

Tabla 3: Eventos adversos ≥ 1 % en cualquier grupo de tratamiento (independientemente de la causalidad) informados en pacientes de estudios clínicos doble ciego de sitagliptina en uso de combinación complementaria con metformina en estudios de hasta un año en comparación con un agente de sulfonilurea (glipizida)

Sistema corporal/clase de órgano Evento adverso	Cantidad de pacientes (%)	
	Sitagliptina 100 mg + metformina n = 979	Glipizida + metformina n = 748
Tos	19 (1,9)	23 (3,1)
Dolor faringolaríngeo	10 (1,0)	9 (1,2)
Congestión sinusal	5 (0,5)	8 (1,1)
Eczema	4 (0,4)	12 (1,6)
Trastornos vasculares		
Hipertensión	33 (3,4)	29 (3,9)

Terapia de combinación: Sitagliptina complementaria a metformina y una sulfonilurea

En un estudio controlado con placebo, de 24 semanas, de sitagliptina 100 mg en combinación con metformina y glimepirida (sitagliptina, N = 116; placebo, N = 113), la incidencia de eventos adversos, informada independientemente de la evaluación de causalidad, en ≥ 1 % de los pacientes se muestra en la Tabla 4. La incidencia general de eventos adversos con sitagliptina fue mayor que con el placebo, en parte relacionada con una mayor incidencia de hipoglucemia (ver Tabla 4).

Tabla 4: Eventos adversos ≥ 1 % en cualquier grupo de tratamiento (independientemente de la causalidad) informados en pacientes en un ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas, de sitagliptina en uso de combinación complementaria con metformina y un agente de sulfonilurea (glipepirida)

Sistema corporal/clase de órgano Evento adverso	Cantidad de pacientes (%)	
	Sitagliptina 100 mg + metformina + glipepirida n = 116	Placebo + metformina + glipepirida n = 113
Trastornos del oído y del laberinto		
Vértigo	2 (1,7)	0 (0,0)
Trastornos oculares		
Retinopatía diabética	0 (0,0)	2 (1,8)
Visión borrosa	0 (0,0)	2 (1,8)
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal superior	2 (1,7)	2 (1,8)
Estreñimiento	4 (3,4)	0 (0,0)
Diarrea	1 (0,9)	4 (3,5)
Dispepsia	3 (2,6)	2 (1,8)
Gastritis	0 (0,0)	4 (3,5)
Dolor de dientes	2 (1,7)	2 (1,8)
Vómito	2 (1,7)	1 (0,9)
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración		
Fatiga	0 (0,0)	3 (2,7)
Dolor en el pecho no cardíaco	2 (1,7)	1 (0,9)
Pirexia	0 (0,0)	2 (1,8)
Trastornos hepatobiliares		
Colelitiasis	0 (0,0)	2 (1,8)
Infecciones e infestaciones		
Bronquitis	2 (1,7)	2 (1,8)
Gastroenteritis	3 (2,6)	0 (0,0)
Gastroenteritis viral	2 (1,7)	2 (1,8)
Gripe	3 (2,6)	2 (1,8)
Nasofaringitis	7 (6,0)	9 (8,0)
Faringitis	1 (0,9)	3 (2,7)
Neumonía	3 (2,6)	0 (0,0)
Rinitis	2 (1,7)	0 (0,0)
Sinusitis	1 (0,9)	2 (1,8)
Absceso dental	2 (1,7)	1 (0,9)
Infección de vías respiratorias superiores	8 (6,9)	9 (8,0)
Infección de las vías urinarias	2 (1,7)	1 (0,9)
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimientos terapéuticos		
Caída	0 (0,0)	3 (2,7)
Politraumatismo	1 (0,9)	2 (1,8)
Investigaciones		
Disminución de la glucemia	0 (0,0)	2 (1,8)

Tabla 4: Eventos adversos ≥ 1 % en cualquier grupo de tratamiento (independientemente de la causalidad) informados en pacientes en un ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas, de sitagliptina en uso de combinación complementaria con metformina y un agente de sulfonilurea (glipepirida)

Sistema corporal/clase de órgano Evento adverso	Cantidad de pacientes (%)	
	Sitagliptina 100 mg + metformina + glipepirida n = 116	Placebo + metformina + glipepirida n = 113
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Hipoglucemia	19 (16,4)	1 (0,9)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgia	5 (4,3)	1 (0,9)
Dolor de espalda	1 (0,9)	2 (1,8)
Espasmos musculares	2 (1,7)	1 (0,9)
Osteoartritis	2 (1,7)	0 (0,0)
Dolor en las extremidades	4 (3,4)	1 (0,9)
Dolor en el hombro	0 (0,0)	2 (1,8)
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos	3 (2,6)	1 (0,9)
Dolor de cabeza	8 (6,9)	3 (2,7)
Hipoestesia	2 (1,7)	0 (0,0)
Somnolencia	0 (0,0)	2 (1,8)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		
Asma	2 (1,7)	1 (0,9)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Prurito	2 (1,7)	1 (0,9)
Erupción cutánea	2 (1,7)	1 (0,9)
Trastornos vasculares		
Hipertensión	2 (1,7)	0 (0,0)

En un estudio de terapia de combinación con metformina y una sulfonilurea, la hipoglucemia (sitagliptina 13,8 %; placebo 0,9 %) y el estreñimiento (sitagliptina 1,7 %; placebo 0,0 %) fueron las únicas reacciones adversas relacionadas con el fármaco, informados por el investigador, que ocurrieron con una incidencia ≥ 1 % en pacientes que recibieron sitagliptina y metformina y una sulfonilurea, y mayores que en pacientes que recibieron placebo y metformina y una sulfonilurea.

Terapia de combinación: Complementaria a metformina y a insulina

En un estudio controlado con placebo, de 24 semanas, de sitagliptina, se añadieron 100 mg una vez al día al tratamiento de combinación en curso con metformina e insulina (sitagliptina, N = 229; placebo, N = 233), la única experiencia adversa informada independientemente de la evaluación de causalidad en el ≥ 5 % de los pacientes tratados con sitagliptina y más frecuentemente que en los pacientes tratados con placebo fue la hipoglucemia (sitagliptina 15,3 %; placebo 8,2 %).

Tabla 5: Eventos adversos ≥ 1 % en cualquier grupo de tratamiento (independientemente de la causalidad) informados en pacientes en un ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas, de sitagliptina en uso de combinación complementaria con metformina e insulina

Sistema corporal/clase de órgano Evento adverso	Cantidad de pacientes (%)	
	Sitagliptina 100 mg + metformina + insulina n = 229	Placebo + metformina + insulina n = 233
Trastornos gastrointestinales		
Estreñimiento	4 (1,7)	0 (0,0)
Diarrea	4 (1,7)	4 (1,7)
Náuseas	2 (0,9)	4 (1,7)
Vómito	4 (1,7)	2 (0,9)
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración		
Astenia	3 (1,3)	1 (0,4)
Fatiga	0 (0,0)	3 (1,3)
Infecciones e infestaciones		
Bronquitis	5 (2,2)	4 (1,7)
Gastroenteritis	1 (0,4)	3 (1,3)
Gripe	9 (3,9)	9 (3,9)
Nasofaringitis	7 (3,1)	7 (3,0)
Infección de vías respiratorias	3 (1,3)	2 (0,9)
Sinusitis	2 (0,9)	4 (1,7)
Infección de vías respiratorias superiores	8 (3,5)	10 (4,3)
Infección de las vías urinarias	5 (2,2)	5 (2,1)
Infección viral	0 (0,0)	3 (1,3)
Investigaciones		
Disminución de la depuración renal de creatinina	3 (1,3)	0 (0,0)
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Hipoglucemia	35 (15,3)	19 (8,2)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgia	1 (0,4)	5 (2,1)
Espasmos musculares	0 (0,0)	4 (1,7)
Dolor musculoesquelético	2 (0,9)	3 (1,3)
Dolor en las extremidades	4 (1,7)	2 (0,9)
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos	2 (0,9)	3 (1,3)
Dolor de cabeza	3 (1,3)	2 (0,9)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		
Tos	2 (0,9)	3 (1,3)

Terapia de combinación: Sitagliptina complementaria a metformina y pioglitazona

En un estudio clínico de 26 semanas, controlado con placebo, de pacientes que recibieron sitagliptina (100 mg al día) como terapia de combinación complementaria con metformina y pioglitazona, la incidencia de eventos adversos, informada independientemente de la evaluación de causalidad, en ≥ 1 % de los pacientes se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6: Eventos adversos $\geq 1\%$ en cualquier grupo de tratamiento (independientemente de la causalidad) informados en pacientes en un ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo, de 26 semanas, de sitagliptina en uso de combinación complementaria con metformina e pioglitazona

Sistema corporal/clase de órgano Evento adverso	Cantidad de pacientes (%)	
	Sitagliptina 100 mg + metformina + pioglitazona n = 157	Placebo + metformina + pioglitazona n = 156
Trastornos del oído y del laberinto		
Cerumen impactado	2 (1,3)	1 (0,6)
Trastornos oculares		
Conjuntivitis	3 (1,9)	1 (0,6)
Hiperemia ocular	0 (0,0)	2 (1,3)
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal superior	1 (0,6)	2 (1,3)
Estreñimiento	2 (1,3)	1 (0,6)
Caries dental	2 (1,3)	1 (0,6)
Diarrea	3 (1,9)	4 (2,6)
Dispepsia	1 (0,6)	2 (1,3)
Gastritis	0 (0,0)	2 (1,3)
Dolor de dientes	2 (1,3)	0 (0,0)
Vómito	2 (1,3)	0 (0,0)
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración		
Fatiga	0 (0,0)	2 (1,3)
Edema periférico	3 (1,9)	7 (4,5)
Infecciones e infestaciones		
Bronquitis	3 (1,9)	1 (0,6)
Celulitis	2 (1,3)	0 (0,0)
Gastroenteritis	2 (1,3)	0 (0,0)
Gastroenteritis viral	2 (1,3)	0 (0,0)
Herpes zóster	2 (1,3)	0 (0,0)
Gripe	2 (1,3)	3 (1,9)
Nasofaringitis	5 (3,2)	5 (3,2)
Absceso dental	0 (0,0)	2 (1,3)
Infección de vías respiratorias superiores	13 (8,3)	14 (9,0)
Infección de las vías urinarias	5 (3,2)	6 (3,8)
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimientos terapéuticos		
Distensión muscular	2 (1,3)	0 (0,0)
Investigaciones		
Aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre	1 (0,6)	3 (1,9)
Disminución de la tasa de filtración glomerular	2 (1,3)	0 (0,0)
Aumento del recuento de linfocitos	2 (1,3)	1 (0,6)
Disminución del recuento de neutrófilos	2 (1,3)	1 (0,6)
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Hiperglucemia	2 (1,3)	2 (1,3)
Hipoglucemia	10 (6,4)	7 (4,5)

Tabla 6: Eventos adversos ≥ 1 % en cualquier grupo de tratamiento (independientemente de la causalidad) informados en pacientes en un ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo, de 26 semanas, de sitagliptina en uso de combinación complementaria con metformina e pioglitazona

Sistema corporal/clase de órgano Evento adverso	Cantidad de pacientes (%)	
	Sitagliptina 100 mg + metformina + pioglitazona n = 157	Placebo + metformina + pioglitazona n = 156
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgia	2 (1,3)	3 (1,9)
Dolor de espalda	7 (4,5)	4 (2,6)
Espasmos musculares	2 (1,3)	0 (0,0)
Dolor musculoesquelético	3 (1,9)	4 (2,6)
Dolor en las extremidades	5 (3,2)	2 (1,3)
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	1 (0,6)	2 (1,3)
Trastornos psiquiátricos		
Depresión	4 (2,5)	1 (0,6)
Estrés	2 (1,3)	0 (0,0)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		
Tos	2 (1,3)	2 (1,3)
Dolor orofaríngeo	2 (1,3)	0 (0,0)
Rinitis alérgica	2 (1,3)	0 (0,0)

En un estudio de terapia de combinación con metformina y pioglitazona, la hipoglucemia (sitagliptina 3,2 %; placebo 1,9 %) fue el único evento adverso relacionado con el fármaco informado por el investigador que ocurrió con una incidencia ≥ 1 % en pacientes que recibieron sitagliptina y mayor que en los pacientes que recibieron placebo.

Reacciones adversas medicamentosas menos frecuentes en estudios clínicos $\geq 0,1$ % y < 1 % (relacionadas con los fármacos y mayores que el placebo)

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: anemia.

Trastornos cardíacos: bloqueo de rama, palpitaciones.

Trastornos oculares: visión borrosa.

Trastornos gastrointestinales: molestias abdominales, dolor abdominal superior, sensibilidad abdominal, estreñimiento, diarrea, boca seca, dispepsia, flatulencia, síndrome del intestino irritable, enfermedad de esofagitis por reflujo, frecuentes evacuaciones intestinales, arcadas, hipersecreción salival.

Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración: astenia, molestias en el pecho, edema facial, hambre, irritabilidad, malestar, edema periférico, dolor, pirexia, sed, xerosis.

Trastornos hepatobiliares: esteatosis hepática.

Infecciones e infestaciones: úlcera gástrica helicobacter, absceso genital, gastritis por helicobacter, infección localizada, candidiasis orofaríngea, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario.

Investigaciones: aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, disminución de la glucemia, aumento de la glucemia, disminución de la presión arterial, aumento de la presión arterial, disminución de la depuración renal de creatinina, disminución de la tasa de filtración glomerular, aumento del recuento de glóbulos blancos.

Trastornos metabólicos y alimenticios: disminución del apetito, hipoglucemia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: tensión y fatiga muscular.

Trastornos del sistema nervioso: coordinación anormal, mareos, dolor de cabeza, migraña, neuropatía periférica, parosmia, somnolencia.

Trastornos psiquiátricos: ansiedad, depresión, insomnio, disminución de la libido.

Trastornos renales y urinarios: trastornos renales.

Trastornos del aparato reproductor y de las mamas: balanopostitis, dismenorrea, disfunción eréctil.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: tos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: edema angioneurótico, dermatitis acneiforme, piel seca, eritema, exantema, hiperhidrosis, vasculitis leucocitoclástica, trastorno de las uñas, prurigo, prurito generalizado, erupción cutánea, erupción macular, rosácea, urticaria.

Trastornos vasculares: hipotensión ortostática.

Fibrilación auricular/aleteo auricular: En un análisis agrupado de estudios clínicos aleatorios, los términos combinados fibrilación auricular/aleteo auricular se observaron a una tasa de incidencia de 0,45 eventos por 100 años-paciente en el grupo expuesto a la sitagliptina en comparación con 0,28 eventos por 100 años-paciente en el grupo no expuesto.

Estudio de seguridad cardiovascular TECOS:

Para obtener detalles pertenecientes al diseño del estudio y a la población de pacientes, ver [ESTUDIOS CLÍNICOS, Estudio de seguridad cardiovascular TECOS](#).

La incidencia de eventos de pancreatitis confirmados por adjudicación fue mayor en el grupo de sitagliptina (0,3 %) en comparación con el grupo de placebo (0,2 %). El grupo de sitagliptina experimentó un mayor número de casos graves de pancreatitis, incluidas dos muertes confirmadas debido a pancreatitis, en comparación con ninguna en el grupo de placebo.

Entre los pacientes que usaban insulina o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue del 2,7 % en pacientes tratados con sitagliptina y del 2,5 % en pacientes tratados con placebo; entre los pacientes que no estaban usando insulina o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue del 1,0 % en pacientes tratados con sitagliptina y del 0,7 % en pacientes tratados con placebo.

Hallazgos anormales hematológicos y de la química clínica

Sitagliptina

La incidencia de experiencias adversas de laboratorio fue similar en pacientes tratados con sitagliptina 100 mg en comparación con pacientes tratados con placebo. En la mayoría de los estudios clínicos, se observó una ligera disminución en la fosfatasa alcalina y pequeños aumentos en el recuento de ácido úrico y glóbulos blancos (GB) (debido a un aumento en los neutrófilos). En estudios de comparadores activos frente a un agente de sulfonilurea (glipizida), se observaron cambios similares en la fosfatasa alcalina y el ácido úrico.

Cambio medio desde el inicio (error estándar)				
Estudio	Grupo de tratamiento	Fosfatasa alcalina (U/l)	Acido úrico (mg/dl)	GB (célula/microl)
Controlado con placebo ¹	Sitagliptina	-3,1 (0,4)	0,17 (0,04)	346,0 (64,3)
	Placebo	-1,3 (0,7)	0,05 (0,06)	142,4 (98,8)
Con control activo ²	Sitagliptina	-5,7 (0,5)	0,21 (0,05)	207,8 (67,4)
	Glipizida	-3,4 (0,5)	0,20 (0,05)	86,0 (62,5)

¹ Sitagliptina en combinación con metformina - Estudio controlado con placebo, ver ESTUDIOS CLÍNICOS

² Sitagliptina en combinación con metformina - Estudio con control activo (Agente de sulfonilurea), ver ESTUDIOS CLÍNICOS

En un estudio de terapia de combinación con insulina y metformina, se observó que una mayor proporción de pacientes tenía una disminución de la hemoglobina $\geq 1,5$ g/dl en el grupo de sitagliptina (6,8 %) en comparación con el grupo de placebo (2,3 %).

Metformina clorhidrato

Durante estudios clínicos controlados de 29 semanas de duración, aproximadamente, el 9 % de los pacientes que recibieron monoterapia con metformina desarrollaron niveles séricos subnormales asintomáticos de vitamina B₁₂; los niveles séricos de ácido fólico no disminuyeron significativamente. Se han notificado cinco casos de anemia megaloblástica con la administración de metformina y no se ha observado un aumento de la incidencia de neuropatía. Sin embargo, se han informado casos graves de neuropatía periférica en el tratamiento con metformina en la experiencia posterior a la comercialización en pacientes con deficiencia de vitamina B₁₂ (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS, Reacciones adversas medicamentosas posteriores a la comercialización).

Reacciones adversas medicamentosas posteriores a la comercialización

Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente desde una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar con certeza su frecuencia, o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia hemolítica, algunas con un resultado fatal (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Trastornos gastrointestinales: molestias abdominales, distensión abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal superior, pancreatitis aguda, que incluye pancreatitis hemorrágica y necrotizante mortal y no mortal (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES), estreñimiento, diarrea, boca seca, dispepsia, flatulencia, trastorno gástrico, úlcera gástrica, trastorno gastrointestinal, náuseas, vómitos.

Trastornos hepatobiliares: anomalías de las pruebas de la función hepática o resolución de la hepatitis tras la interrupción de la metformina, hepatitis autoinmune, lesión hepática inducida por fármacos, hepatitis (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad que incluyen anafilaxis, angioedema, erupción cutánea, urticaria, vasculitis cutánea y afecciones cutáneas exfoliativas, incluido el síndrome de Stevens-Johnson (ver CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Investigaciones: aumento del ácido láctico en sangre, disminución del nivel de tirotrópina en pacientes con hipotiroidismo tratado o sin tratar (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Trastornos del metabolismo y la nutrición: acidosis láctica, disminución de la absorción de vitamina B₁₂ con disminución de los niveles séricos durante el uso a largo plazo de metformina, disminución del peso, disminución del apetito, neuropatía periférica en pacientes con deficiencia de vitamina B₁₂, hipomagnesemia en el contexto de la diarrea (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artralgia, mialgia, dolor en las extremidades, dolor de espalda.

Trastornos del sistema nervioso: encefalopatía (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES), dolor de cabeza.

Trastornos renales y urinarios: empeoramiento de la función renal, incluida la insuficiencia renal aguda (a veces requiere diálisis) (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: fotosensibilidad, eritema, prurito, erupción, lesión cutánea, urticaria, penfigoide ampollar (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

ESTUDIOS CLÍNICOS

Los estudios clínicos de la administración conjunta de sitagliptina y metformina demostraron mejoras significativas en el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2. Ninguno de los estudios de eficacia clínica descritos a continuación se llevaron a cabo con comprimidos de XELEVIA MET o XELEVIA MET XR; sin embargo, se ha demostrado la bioequivalencia de los comprimidos de FDC sitagliptina + metformina de liberación inmediata administrados en conjunto con comprimidos individuales de sitagliptina y de metformina clorhidrato de liberación inmediata y de los comprimidos de FDC sitagliptina + metformina de liberación prolongada administrados en conjunto con comprimidos de sitagliptina de liberación prolongada (ver ACCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Los regímenes de metformina 500 mg de liberación prolongada fueron al menos tan eficaces como los regímenes correspondientes de metformina 500 mg de liberación inmediata en todas las medidas de control glucémico. Además, la administración una vez al día de dos comprimidos de metformina de liberación prolongada de 500 mg fue tan eficaz como la administración frecuentemente recetada de dos veces al día de la formulación de metformina de liberación inmediata de 500 mg.

La combinación de sitagliptina y metformina se ha evaluado para determinar su seguridad y eficacia en cuatro estudios doble ciego, controlados con placebo y en un estudio clínico doble ciego, con control activo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. En todos los estudios, los pacientes con control glucémico inadecuado en dosis estables de metformina ≥ 1500 mg fueron aleatorizados para recibir 100 mg de sitagliptina por día, o placebo o un comparador activo, además del tratamiento de base en curso.

Sitagliptina en combinación con metformina

Estudio controlado con placebo: Un total de 701 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en un estudio controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego, de 24 semanas, diseñado para evaluar la eficacia de la sitagliptina en combinación con la metformina. Todos

los pacientes comenzaron con la monoterapia con metformina, y la dosis aumentó a al menos 1500 mg por día. Los pacientes fueron aleatorizados para la adición de 100 mg de sitagliptina o placebo, administrados una vez al día. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que requieren tratamiento farmacológico fueron excluidos de este estudio.

En combinación con la metformina, la sitagliptina proporcionó mejoras significativas en la HbA_{1c}, FPG y PPG de 2 horas en comparación con el placebo con metformina (Tabla 7). La mejora en la HbA_{1c} no se vio afectada por el valor de inicio de la HbA_{1c}, ni por la terapia antihiper glucemiante previa, ni por el género ni por la edad, ni por el IMC inicial, ni por el período desde el diagnóstico de diabetes, ni por la presencia de síndrome metabólico (según los criterios del NCEP (National Cholesterol Education Program [Programa Nacional de Educación en Colesterol])), ni por índices estándares de resistencia a la insulina (HOMA-IR) o secreción de insulina (HOMA-β). El peso corporal disminuyó desde el inicio en ambos grupos de tratamiento.

Tabla 7: Parámetros glucémicos y peso corporal en la visita final (estudio de 24 semanas) para la sitagliptina en combinación con la metformina†

	Sitagliptina 100 mg + metformina	Placebo + Metformina
HbA_{1c} (%)	N = 453	N = 224
Inicio (media)	8,0	8,0
Cambio desde el inicio (media ajustada ‡)	-0,7	-0,0
Diferencia de placebo + metformina (media ajustada‡)	-0,7§	
Pacientes (%) que alcanzan HbA _{1c} <7 %	213 (47,0%)	41 (18,3%)
FPG (mmol/l)	N = 454	N = 226
Inicio (media)	9,4	9,6
Cambio desde el inicio (media ajustada ‡)	-0,9	0,5
Diferencia de placebo + metformina (media ajustada‡)	-1,4§	
PPG de 2 horas (mmol/l)	N = 387	N = 182
Inicio (media)	15,3	15,1
Cambio desde el inicio (media ajustada ‡)	-3,4	-0,6
Diferencia de placebo + metformina (media ajustada‡)	-2,8§	
Peso corporal (kg)*	N = 399	N = 169
Inicio (media)	86,9	87,6
Cambio desde el inicio (media ajustada ‡)	-0,7	-0,6
Diferencia de placebo + metformina (media ajustada‡)	-0,1¶	

† Población de pacientes tratados (un análisis de la población que se intenta tratar).

‡ Media de mínimos cuadrados ajustados para la terapia antihiper glucémica previa y el valor de inicio.

§ p <0,001 en comparación con placebo + metformina.

* Población de todos los pacientes según su tratamiento (APaT), excluidos los pacientes que recibieron terapia de rescate glucémica.

¶ No es estadísticamente significativo (p ≥ 0,05) en comparación con placebo + metformina.

Estudio con control activo (agente de sulfonilurea): El mantenimiento del efecto a largo plazo se evaluó en un ensayo controlado con glipizida, doble ciego, de 52 semanas, en pacientes con diabetes tipo 2 y control glucémico inadecuado en monoterapia con metformina a ≥ 1500 mg/día. En este estudio, los pacientes fueron aleatorizados para la adición de sitagliptina 100 mg una vez al día (N = 588) o glipizida (N = 584) durante 52 semanas. A los pacientes que recibieron glipizida se les administró una dosis inicial de 5 mg/día y luego el investigador los ajustó a un FPG objetivo de 6,1 mmol/l, sin hipoglucemia significativa, durante las siguientes 18 semanas. Se permitió una dosificación máxima de 20 mg/día para optimizar el control glucémico. A partir de entonces, la dosis de glipizida debía mantenerse constante. La dosis diaria media de glipizida después del período de titulación fue de 10,3 mg.

Ambos tratamientos dieron como resultado una mejora estadísticamente significativa en el control glucémico desde el inicio. Después de 52 semanas, la reducción del valor de inicio en HbA_{1c} fue de 0,67 % para 100 mg diarios de sitagliptina y 0,67 % para glipizida, lo que confirma la no inferioridad de la sitagliptina en comparación con la glipizida. La reducción en FPG fue de 0,6 mmol/l para sitagliptina y de 0,4 mmol/l para glipizida. En este estudio, la proporción de proinsulina a insulina, un marcador de la eficiencia de la síntesis y la liberación de insulina mejoró con la sitagliptina en relación con la glipizida. La incidencia de hipoglucemia en el grupo de la sitagliptina (4,9 %) fue significativamente más baja que en el grupo de la glipizida (32,0 %). Los pacientes tratados con sitagliptina mostraron una disminución media significativa desde el inicio en el peso corporal en comparación con un aumento de peso significativo en pacientes que recibieron glipizida (-1,5 kg frente a +1,1 kg).

Terapia de combinación complementaria con sitagliptina

Terapia de combinación complementaria con metformina más glimepirida: En un estudio controlado con placebo, de 24 semanas, aleatorizado, doble ciego, diseñado para evaluar la eficacia de sitagliptina 100 mg una vez al día (N = 116) en comparación con placebo (N = 113), 229 pacientes tomaron la combinación de glimepirida (≥ 4 mg por día) y metformina (≥ 1500 mg por día); a continuación, se describen los resultados de los criterios de valoración glucémicos, incluidos HbA_{1c} y FPG.

La combinación de sitagliptina, glimepirida y metformina proporcionó una reducción significativa desde el inicio del estudio en HbA_{1c} y FPG en comparación con el placebo (ver Tabla 8). Las reducciones medias desde el valor basal en HbA_{1c} en comparación con el placebo fueron generalmente mayores en los pacientes con valores de HbA_{1c} de inicio más altos. Los pacientes tratados con sitagliptina tuvieron un aumento moderado en el peso corporal (0,4 kg) en comparación con los que recibieron placebo que tuvieron una disminución significativa en el peso corporal (-0,7 kg).

Tabla 8: Parámetros glucémicos y peso corporal en la visita final (estudio de 24 semanas) para la sitagliptina en terapia de combinación complementaria con metformina más glimepirida†

	Sitagliptina 100 mg + metformina + glimepirida	Placebo + metformina + glimepirida
HbA_{1c} (%)	N = 115	N = 105
Inicio (media)	8,27	8,28
Cambio desde el inicio (media ajustada ‡)	-0,59	0,30
Diferencia de placebo (media ajustada‡)	-0,89§	
Pacientes (%) que alcanzan HbA _{1c} <7 %	26 (22,6)	1 (1,0)
FPG (mmol/l)	N = 115	N = 109
Inicio (media)	9,95	9,93
Cambio desde el inicio (media ajustada ‡)	-0,43	0,72
Diferencia de placebo (media ajustada‡)	-1,15§	
Peso corporal (kg)*	N = 102	N = 74
Inicio (media)	86,5	84,6
Cambio desde el inicio (media ajustada ‡)	0,4	-0,7
Diferencia de placebo (media ajustada‡)	1,1††	

† Población de pacientes tratados (un análisis de la población que se intenta tratar).

‡ Media de mínimos cuadrados ajustados para el estado de la terapia antihiper glucémica previa y el valor de inicio.

§ p <0,001 en comparación con placebo.

* Población de todos los pacientes según su tratamiento (APaT), excluidos los pacientes que recibieron terapia de rescate glucémica.

†† p = 0,007 en comparación con placebo.

Terapia de combinación complementaria con metformina e insulina: Un total de 641 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en un estudio controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego, de 24 semanas, diseñado para evaluar la eficacia de la sitagliptina 100 mg en combinación con la insulina. Aproximadamente, el 75 % (n = 462) de los pacientes también estaban tomando metformina. Los pacientes con una HbA_{1c} de 7,5 % a 11,0 % mientras estaban en un régimen estable de insulina premezclada, de acción prolongada o de acción intermedia, y metformina (≥1500 mg por día) fueron aleatorizados para la adición de ya sea 100 mg de sitagliptina o placebo. Los pacientes que utilizaron insulinas de acción corta o de acción rápida antes de las comidas que no eran componentes de una formulación de insulina premezclada, o que se administraron mediante bombas de insulina, no se incluyeron en este estudio. Los criterios de valoración glucémicos medidos incluyeron HbA_{1c}, FPG y PPG de 2 horas. La combinación de sitagliptina, metformina e insulina proporcionó mejoras significativas en la HbA_{1c}, FPG y PPG de 2 horas en comparación con placebo, metformina e insulina (Tabla 9). No hubo cambios significativos desde el inicio en el peso corporal en ninguno de los grupos.

Tabla 9: Parámetros glucémicos y peso corporal en la visita final (estudio de 24 semanas) para la sitagliptina como terapia de combinación complementaria con metformina e insulina†

	Sitagliptina 100 mg + insulina + metformina	Placebo + insulina + metformina
HbA_{1c} (%)	N = 223	N = 229
Inicio (media)	8,7	8,6
Cambio desde el inicio (media ajustada ‡)	-0,7	-0,1
Diferencia de placebo (media ajustada‡ §)	-0,5*	
Pacientes (%) que alcanzan HbA _{1c} <7 %	32 (14,3)	12 (5,2)
FPG (mmol/l)	N = 225	N = 229
Inicio (media)	9,6	9,8
Cambio desde el inicio (media ajustada ‡)	-1,2	-0,2
Diferencia de placebo (media ajustada‡)	-1,0*	
PPG de 2 horas (mmol/l)	N = 182	N = 189
Inicio (media)	15,6	15,6
Cambio desde el inicio (media ajustada ‡)	-2,2	0,1
Diferencia de placebo (media ajustada‡)	-2,2*	
Peso corporal (kg)¶	N = 201	N = 200
Inicio (media)	87,9	88,0
Cambio desde el inicio (media ajustada ‡)	-0,1	0,0
Diferencia de placebo (media ajustada‡)	-0,1#	

† Población de pacientes tratados (un análisis de la población que se intenta tratar).

‡ Media de mínimos cuadrados ajustado por el uso de insulina en la Visita 1 [premezclada frente a no premezclada (de acción intermedia o prolongada)], y el valor de inicio.

§ El tratamiento por la interacción del estrato de insulina no fue significativo ($p > 0,10$).

* $p < 0,001$ en comparación con placebo.

¶ Población de todos los pacientes según su tratamiento (APaT), excluidos los datos después de la terapia de rescate glucémica.

#No es estadísticamente significativo ($p \geq 0,05$) en comparación con placebo.

Terapia de combinación complementaria con metformina más pioglitazona: Un total de 313 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en un estudio controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego, de 26 semanas, diseñado para evaluar la eficacia de la sitagliptina en combinación con la pioglitazona y la metformina. Los pacientes con control glucémico inadecuado en un régimen estable de pioglitazona (30 o 45 mg por día) y metformina (≥ 1500 mg por día) fueron aleatorizados para la adición de 100 mg de sitagliptina o placebo, administrados una vez al día.

En combinación con la pioglitazona y la metformina, la sitagliptina proporcionó mejoras significativas en la HbA_{1c}, FPG y PPG de 2 horas en comparación con placebo con pioglitazona y metformina (Tabla 10). Los efectos lipídicos fueron generalmente neutros. La diferencia entre la sitagliptina y el placebo en el cambio de peso corporal no fue significativa.

Tabla 10: Parámetros glucémicos y peso corporal en la visita final (estudio de 26 semanas) para la sitagliptina como terapia de combinación complementaria con pioglitazona y metformina†

	Sitagliptina 100 mg + pioglitazona 30 o 45 mg + metformina	Placebo + pioglitazona 30 o 45 mg + metformina
HbA_{1c} (%)	N = 152	N = 153
Inicio (media)	8,8	8,6
Cambio desde el inicio (media ajustada †)	-1,2	-0,4
Diferencia de placebo (media ajustada‡)	-0,7§	
Pacientes (%) que alcanzan HbA _{1c} <7 %	38 (25,0)	15 (9,8)
FPG (mmol/l)	N = 155	N = 153
Inicio (media)	10,0	9,6
Cambio desde el inicio (media ajustada †)	-1,1	-0,2
Diferencia de placebo (media ajustada‡)	-1,0§	
PPG de 2 horas (mmol/l)	N = 141	N = 135
Inicio (media)	15,3	14,7
Cambio desde el inicio (media ajustada †)	-3,0	-0,8
Diferencia de placebo (media ajustada‡)	-2,2§	
Peso corporal (kg)*	N = 146	N = 128
Inicio (media)	81,4	82,0
Cambio desde el inicio (media ajustada †)	1,3	1,1
Diferencia de placebo (media ajustada‡)	0,1¶	

† Conjunto completo de análisis de la población (un análisis de la población que se intenta tratar).

‡ Media de mínimos cuadrados ajustado por el valor de inicio.

§ p <0,001 en comparación con placebo.

* Población de todos los pacientes según su tratamiento (APaT), excluidos los datos después de la terapia de rescate glucémica.

¶ No es estadísticamente significativo (p ≥ 0,05) en comparación con placebo.

Estudio de seguridad cardiovascular TECOS: El Ensayo que evaluó los resultados cardiovasculares con sitagliptina (TECOS) fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con grupos paralelos, guiado por eventos, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (HbA_{1c} ≥6,5 a 8,0 %) y enfermedad vascular establecida (enfermedad arterial coronaria, enfermedad cerebrovascular isquémica, enfermedad arterial periférica aterosclerótica). El estudio incluyó a 14 671 pacientes (70,7 % hombres, 29,3 % mujeres) en la población que se intenta tratar, que recibió sitagliptina (N = 7332) 100 mg al día (o 50 mg al día si la TFG inicial era ≥30 y <50 ml/min/1,73 m²) o placebo (N = 7339) agregado a la atención habitual dirigida a los estándares regionales para los factores de riesgo de HbA_{1c} y CV. La duración media del tratamiento fue de 31 meses y la duración media del seguimiento fue de 36 meses. Los pacientes con una TFG <30 ml/min/1,73 m² no debían ser incluidos en el estudio. La población del estudio incluyó 10 863 pacientes con enfermedad arterial coronaria, 3588 pacientes con enfermedad cerebrovascular, 2433 pacientes con enfermedad arterial periférica, 2643 pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva previa (incluidos 373 con clase 3 de la New York Heart Association [NYHA] o superior), 2004 pacientes ≥75 años y 3324 pacientes con insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²).

El criterio de valoración cardiovascular principal fue un compuesto de la primera aparición de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no mortal u hospitalización por angina inestable. Los criterios de valoración cardiovasculares secundarios incluyeron un compuesto de la primera aparición de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente

cerebrovascular no mortal; así como la primera aparición de los siguientes puntos finales de CV independientes: muerte cardiovascular, infarto de miocardio (fatal + no fatal), ictus (fatal + no fatal), hospitalización por angina inestable, hospitalización por insuficiencia cardíaca y mortalidad por todas las causas. También se evaluó un criterio de valoración compuesto de la primera aparición de muerte por insuficiencia cardíaca u hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva.

La sitagliptina, cuando se agregó a la atención habitual, no incrementó el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores ni el riesgo de muerte u hospitalización por insuficiencia cardíaca en comparación con la atención habitual sin pacientes con sitagliptina con diabetes tipo 2. La superioridad al placebo no se demostró para ningún criterio de valoración (Tabla 11).

Tabla 11: Tasas de resultados cardiovasculares compuestos y resultados secundarios clave censurados al final del seguimiento (población que se intenta tratar)

	Sitagliptina (N = 7332)		Placebo (N = 7339)		Cociente de riesgos (hazard ratio) (IC del 95 %)	Valor de p†
	Sujetos con eventos N (%)	Tasa de incidencia por 100 años-paciente*	Sujetos con eventos N (%)	Tasa de incidencia por 100 años-paciente*		
Criterio de valoración compuesto primario (Muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal u hospitalización por angina inestable)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89, 1,08)	<0,001
Criterio de valoración compuesto secundario (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 por causa cardiovascular	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89, 1,19)	0,711
Todos los infartos de miocardio (fatal y no fatal)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81, 1,11)	0,487
Todos los accidentes cerebrovasculares (fatal y no fatal)	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
Muerte por insuficiencia cardíaca u hospitalización por insuficiencia cardíaca [‡]	237 (3,2)	1,1	240 (3,3)	1,1	0,99 (0,83, 1,18)	0,909

* La tasa de incidencia por cada 100 años-paciente se calcula como $100 \times$ (número total de pacientes con ≥ 1 eventos durante el período de exposición elegible por el total de años-paciente 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 que busca mostrar que el cociente de riesgos es inferior a 1,3. Para todos los demás criterios de valoración, los valores de p corresponden a una prueba de diferencias en las tasas de peligro.

‡ El análisis de la hospitalización por insuficiencia cardíaca se ajustó para un historial de insuficiencia cardíaca al inicio del estudio.

Metformina clorhidrato

En el ensayo prospectivo aleatorizado (UKPDS) 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 complicación relacionada con la diabetes en el grupo de metformina (29,8 acontecimientos/1.000 pacientes-años) frente a la dieta sola (43,3 acontecimientos/1.000 pacientes-años), $p = 0,0023$ y frente a los grupos de terapia combinada con sulfonilurea y monoterapia con insulina (40,1 acontecimientos/1.000 pacientes-años), $p = 0,0034$.
- 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, $p = 0,017$. No hubo diferencias significativas entre el grupo de metformina y los que recibieron terapia intensiva con sulfonilurea o insulina.
- Una reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad global: metformina, 13,5 acontecimientos/1.000 pacientes-años frente a dieta sola, 20,6 acontecimientos/1.000 pacientes-años ($p = 0,011$) y frente a los grupos de terapia combinada con sulfonilurea y monoterapia con insulina, 18,9 acontecimientos/1.000 pacientes-años ($p = 0,021$).
- 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, ($p = 0,01$). No hubo diferencias significativas entre el grupo de metformina y los que recibieron terapia intensiva con sulfonilurea o insulina.
- No hubo diferencias significativas entre el grupo de metformina y la dieta sola en los otros criterios de valoración agregados (accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica y complicaciones microvasculares).

FARMACOLOGÍA DETALLADA

Sitagliptina

La sitagliptina se evaluó por su capacidad para mejorar la tolerancia a la glucosa en ratones magros y obesos inducidos por la dieta (DIO) después del desafío con dextrosa y en ratones diabéticos (db/db). En ratones magros y DIO, las dosis orales únicas de sitagliptina

redujeron los niveles de glucemia de una manera dependiente de la dosis. La disminución aguda de la glucemia también se demostró en ratones diabéticos db/db. Se observó un aumento de 2 a 3 veces en el GLP-1 activo a la dosis máxima efectiva de 1 mg/kg de sitagliptina en ratones magros. Estos resultados son consistentes con la acción de la sitagliptina como un agente antihiper glucémico.

Se ha demostrado que el tratamiento con GLP-1 o con inhibidores de la DPP-4 en modelos animales de diabetes tipo 2 mejora la capacidad de respuesta de las células beta a la glucosa, estimula la biosíntesis y la liberación de la insulina, aumenta la neogénesis de células beta y disminuye la muerte de células beta. Los efectos sobre la neogénesis de las células beta y la muerte de las células beta no se han estudiado en humanos.

Metformina clorhidrato

La absorción de metformina es relativamente lenta y puede extenderse durante, aproximadamente, 6 horas. Los estudios en animales con metformina, marcados con ^{14}C han demostrado que el fármaco no está concentrado por las células hepáticas ni se excreta en la bilis; se concentra en la mucosa intestinal y en las glándulas salivales.

Se ha demostrado que, después de una dosis de 2 g de metformina, el nivel en sangre permanece por debajo de 10 mcg/ml incluso en el pico, ocurriendo 2 horas después de la absorción. Durante los experimentos, se demostró que la metformina carece de cualquier acción notable en el cuerpo, aparte de su actividad metabólica específica.

En el animal sano, la metformina reduce la glucemia solo en una dosis casi letal. Las diferentes especies animales son de sensibilidad desigual. Por otro lado, el animal con diabetes experimental es sensible a una dosis mucho más baja, siempre que se secrete algo de insulina.

La acción antihiper glucemiante de la metformina probablemente esté mediada a través de la insulina:

La metformina mejora el coeficiente K de la asimilación de glucosa.

La metformina mejora el coeficiente de eficiencia de la insulina.

En los diabéticos obesos con hiperinsulinemia, se informa que la metformina normaliza la producción de insulina. Este efecto de normalización es concurrente al de la glucemia.

La metformina tiene poco efecto sobre el glucógeno hepático del animal sano. En dosis bajas y medias, no se producen cambios. En dosis altas casi letales, el glucógeno hepático disminuye. Esta disminución precede a la caída de la glucemia. Esta reacción representa un mecanismo de defensa que tiende a movilizar las reservas corporales para combatir la hipoglucemia.

En el animal diabético con una baja reserva de glucógeno en el hígado, ocurre lo contrario y la metformina acumula reservas de glucógeno en el hígado. *In vitro*, en el tejido muscular aislado en el aparato de Warburg, la metformina aumenta la captación de glucosa por parte

del músculo. Esta acción sigue una vía aeróbica. Incluso en altas concentraciones, a diferencia de la fenetil-biguanida, la metformina aparentemente no bloquea la respiración ni cambia el metabolismo de los carbohidratos a través de la vía anaeróbica.

La metformina se elimina en las heces y en la orina. Se excreta rápidamente por los riñones sin alterar.

La depuración renal es de 450 ml/minuto; esto parece explicar la ausencia de acumulación.

Los metabolitos de la metformina no se han identificado, ni por métodos radioactivos ni por métodos químicos.

Un único punto de Rf está siempre presente después del estudio radiocromatográfico de la orina y siempre corresponde al de la metformina pura. La administración durante 10 días consecutivos no ha mostrado ningún signo de acumulación.

La inhibición de la gliconeogénesis se ha observado en animales luego de su estimulación mediante ayuno, cortisol, alcohol u otros sustratos como la alanina lactato o el piruvato. Sin embargo, tal efecto varía según el tipo y la dosis de biguanida utilizada, el estado nutricional de la especie animal y el diseño del modelo experimental.

Esta inhibición de la gliconeogénesis se observa solo en presencia de insulina y no parece desempeñar un papel importante en el hombre.

La inhibición de la absorción intestinal de azúcares, que no está relacionada con un fenómeno de malabsorción, se ha observado con biguanidas en ciertas condiciones experimentales en animales y en humanos. En un estudio, se observó un retraso del 20 % en la absorción de galactosa en el hombre que recibió metformina. Sin embargo, dicho efecto de la metformina podría no confirmarse en otro estudio en hombres.

Los hallazgos recientes parecen indicar que la mayoría de los efectos metabólicos de las biguanidas se ejercen a través de un solo mecanismo, a saber, la inhibición de la oxidación de ácidos grasos y de la generación de acetil-CoA.

Sin embargo, la inhibición de la lipogénesis estimulada por insulina que también se ha observado parece deberse a la inhibición de la acetil-CoA carboxilasa por las biguanidas. Tal efecto puede explicar, al menos en parte, el efecto de reducción de peso ejercido por estos fármacos en pacientes diabéticos obesos.

TOXICOLOGÍA

No se han realizado estudios en animales con los productos combinados en XELEVIA MET o XELEVIA MET XR para evaluar la carcinogénesis, la mutagénesis, el deterioro de la fertilidad o los efectos en la reproducción. Los siguientes datos se basan en los hallazgos en estudios con sitagliptina y metformina individualmente y en un estudio de toxicidad de 16 semanas en perros con la administración concomitante de sitagliptina y metformina.

Toxicidad aguda

Sitagliptina

La LD₅₀ aproximada de sitagliptina administrada por vía oral a ratas es >3000 mg/kg (dosis máxima probada). Esta dosis es equivalente a ≥ 200 veces la exposición humana basada en la dosis diaria recomendada en humanos para adultos de 100 mg/día. En ratones, la LD₅₀ oral aproximada de sitagliptina es 4000 mg/kg. Esta dosis es equivalente a ≥ 385 veces la exposición humana basada en la dosis diaria recomendada en humanos para adultos de 100 mg/día.

Toxicidad crónica

Sitagliptina y metformina

Se han realizado estudios preclínicos de toxicidad oral y toxicocinética en perros con los productos combinados en JANUMET.

En un estudio de toxicidad oral de dieciséis semanas, a las perras se les administraron 20 mg/kg/día de metformina, solos o en combinación con 2, 10 o 50 mg/kg/día de sitagliptina. Se observaron ataxia o temblores transitorios en el grupo de tratamiento combinado con dosis altas. Estos signos se consideraron como un efecto de la sitagliptina porque se observaron en estudios previos con perros con sitagliptina sola a 50 mg/kg/día. El nivel sin efecto para los cambios relacionados con el tratamiento en este estudio fue de 10 mg/kg/día de sitagliptina más 20 mg/kg/día de metformina, que proporcionó una exposición sistémica a la sitagliptina de, aproximadamente, 6 veces mayor que en pacientes tratados con 100 mg/día de sitagliptina, y la exposición sistémica a la metformina es, aproximadamente, 2,5 veces mayor que en los pacientes tratados con 2000 mg/día de metformina.

Sitagliptina

El potencial de toxicidad de la sitagliptina se evaluó en una serie de estudios de toxicidad con dosis repetidas de hasta 53 semanas en perros y hasta 27 semanas en ratas. En los perros a los que se administró sitagliptina por vía oral en dosis de 2, 10 y 50 mg/kg/día, el nivel de efecto no observado fue de 10 mg/kg/día (hasta 6 veces la exposición en humanos basada en la dosis diaria recomendada en humanos para adultos de 100 mg/día). Los signos físicos observados relacionados con el tratamiento en el grupo de 50 mg/kg/día incluyeron respiración con la boca abierta, salivación, emesis blanca espumosa, ataxia, temblor, disminución de la actividad o postura encorvada. Estos signos fueron transitorios, leves en grado, y ocurrieron con una incidencia disminuida durante el curso del estudio. Además, histológicamente se observó una degeneración del músculo esquelético muy leve a leve en los estudios de toxicidad de 14 y 27 semanas con la dosis de 50 mg/kg/día. Sin embargo, no se encontró degeneración del músculo esquelético en el estudio de toxicidad de 53 semanas, lo que indica la falta de reproducibilidad o progresión de este cambio con el aumento de la duración del tratamiento. La dosis de 50 mg/kg/día en perros resultó en valores de exposición sistémica 26 veces la exposición humana a la dosis diaria recomendada en humanos de 100 mg/día. En ratas, a las que se administró sitagliptina por vía oral en dosis de hasta 180 mg/kg/día (hasta 23 veces la exposición humana basada en la dosis diaria recomendada en humanos de 100 mg/día), no se observó toxicidad significativa. El único efecto relacionado con el fármaco observado fue la salivación después de la dosis, probablemente relacionada con la pobre palatabilidad del fármaco, en dosis de 60 mg/kg/día y 180 mg/kg/día.

Los cambios observados relacionados con el tratamiento en animales no sugieren ninguna preocupación clínica con las dosis terapéuticas recomendadas en humanos.

Metformina clorhidrato

En un estudio de toxicidad oral de 26 semanas en ratas, se observó una disminución en el aumento de peso corporal a 450 y 900 mg/kg/día, y los cambios en los parámetros de laboratorio clínico (disminución del recuento total de leucocitos, linfocitos y neutrófilos) y en algunos pesos de órganos fueron observados a 900 mg/kg/día. El nivel de efectos adversos no observados fue de 150 mg/kg/día (aproximadamente, 1,5 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos según las comparaciones del área de superficie corporal).

En un estudio de toxicidad oral en perros de 39 semanas, los efectos relacionados con el tratamiento en el consumo de alimentos se limitaron a las hembras a 80 mg/kg/día. El nivel de efectos adversos no observados fue de 80 mg/kg/día (aproximadamente, 2,6 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos según las comparaciones del área de superficie corporal).

Carcinogenicidad

Sitagliptina

Se realizó un estudio de carcinogenicidad de dos años en ratas macho y hembra a las que se administraron dosis orales de sitagliptina de 50, 150 y 500 mg/kg/día. Hubo un aumento en la incidencia de adenomas hepáticos y carcinomas en los machos de dosis altas y carcinomas hepáticos en las hembras de dosis altas. Esta dosis en ratas resulta en, aproximadamente, 58 veces la exposición humana basada en la dosis diaria recomendada en humanos para adultos de 100 mg/día. El nivel de dosis se asoció con la hepatotoxicidad en ratas. El nivel de efecto no observado para la inducción de neoplasia hepática fue de 150 mg/kg/día, aproximadamente, 19 veces la exposición humana a la dosis recomendada de 100 mg. Dado que se ha demostrado que la hepatotoxicidad se correlaciona con la inducción de neoplasia hepática en ratas, este aumento en la incidencia de tumores hepáticos en ratas probablemente fue secundario a la toxicidad hepática crónica en esta dosis alta. La importancia clínica de estos hallazgos para los seres humanos es desconocida.

Se realizó un estudio de carcinogenicidad de dos años en ratones macho y hembra en dosis orales de 50, 125, 250 y 500 mg/kg/día. La sitagliptina no aumentó la incidencia de tumores en ratones en ningún órgano en dosis de hasta 500 mg/kg/día (aproximadamente, 68 veces la exposición humana basada en la dosis diaria recomendada en humanos de 100 mg/día).

Metformina clorhidrato

Se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo en ratas (duración de la dosis de 104 semanas) y ratones (duración de la dosis de 91 semanas) en dosis de hasta 900 mg/kg/día y 1500 mg/kg/día, respectivamente. Estas dosis son, aproximadamente, tres veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos según las comparaciones del área de superficie corporal. No se encontró evidencia de carcinogenicidad con metformina en ratones macho o hembra. De manera similar, no se observó potencial tumorigénico con metformina en ratas macho. Sin embargo, hubo una mayor incidencia de pólipos uterinos estromales benignos en ratas tratadas con 900 mg/kg/día.

También se realizó un estudio de carcinogenicidad a través de la administración dérmica en ratones transgénicos Tg.AC en dosis de hasta 2000 mg/kg/día. No se observó evidencia de carcinogenicidad en ratones macho ni hembra.

Mutagénesis

Sitagliptina

La sitagliptina no fue mutagénica ni clastogénica en una batería de estudios de toxicología genética, incluidos el ensayo bacteriano de Ames (ensayo de mutagénesis microbiana), el ensayo de aberración cromosómica de las células de ovario de hámster chino (células de CHO), un ensayo de aberración cromosómica, un ensayo citogenético *in vitro* con células de CHO, un ensayo *in vitro* de elución alcalina del ADN del hepatocito de rata (un ensayo que mide la capacidad del compuesto para inducir roturas de una sola hebra en el ADN), y un ensayo *in vivo* de micronúcleos.

Metformina clorhidrato

No hubo evidencia de un potencial mutagénico de metformina en las siguientes pruebas *in vitro*: Prueba de Ames (*S. Typhimurium*), prueba de mutación genética (células de linfoma de ratón) o prueba de aberraciones cromosómicas (linfocitos humanos). Los resultados en la prueba de micronúcleos de ratón *in vivo* también fueron negativos.

Reproducción

Sitagliptina

No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a las que se administró sitagliptina por vía oral en dosis de hasta 1000 mg/kg por día (hasta, aproximadamente, 100 veces la exposición humana basada en la dosis diaria recomendada en humanos de 100 mg/día) antes y durante el apareamiento.

Metformina clorhidrato

La fertilidad de ratas macho o hembra no se vio afectada por la metformina cuando se administró en dosis tan altas como 600 mg/kg/día, que es, aproximadamente, tres veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos según las comparaciones del área de superficie corporal.

Se observó una disminución en el peso de los órganos reproductivos masculinos en una dosis oral más alta de 900 mg/kg/día en un estudio de fertilidad y toxicidad del desarrollo en ratas.

Desarrollo

No se han realizado estudios en animales con los productos combinados en XELEVIA MET o XELEVIA MET XR para evaluar los efectos en la reproducción. Los siguientes datos se basan en los hallazgos de los estudios realizados con sitagliptina o metformina individualmente.

Sitagliptina

La sitagliptina no fue teratogénica en ratas en dosis orales de hasta 250 mg/kg, o en conejos a los que se administró hasta 125 mg/kg durante la organogénesis (hasta 32 y 22 veces la exposición humana basada en la dosis diaria recomendada en humanos para adultos de 100 mg/día). Se observó un ligero aumento en la incidencia de malformaciones de las costillas fetales (costillas ausentes, hipoplásicas y onduladas) relacionadas con el tratamiento en la descendencia de ratas con dosis orales de 1000 mg/kg/día (aproximadamente, 100 veces la exposición humana basada en la dosis diaria recomendada en humanos para adultos de 100 mg/día). El nivel de efecto no observado para los efectos en el desarrollo fue de 250 mg/kg/día (32 veces la exposición humana basada en la dosis diaria recomendada

en humanos de 100 mg/día). Se observaron disminuciones relacionadas con el tratamiento en el peso corporal medio antes del destete de ambos sexos y el aumento del peso corporal después del destete de los machos en crías de ratas en dosis orales de 1000 mg/kg.

Metformina clorhidrato

La metformina no fue teratogénica en ratas y conejos en dosis de hasta 600 mg/kg/día. Esto representa una exposición de, aproximadamente, 2 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos según las comparaciones del área de superficie corporal. La determinación de las concentraciones fetales demostró una barrera placentaria parcial a la metformina.

SOBREDOSIFICACIÓN

Sitagliptina

En el caso de una sobredosis, es razonable emplear las medidas de asistencia habituales, por ejemplo, eliminar el material no absorbido del tracto gastrointestinal, emplear el monitoreo clínico (incluido un electrocardiograma) e instituir una terapia de apoyo si es necesario.

La sitagliptina es modestamente dializable. En estudios clínicos, aproximadamente, el 13,5 % de la dosis se eliminó durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas. La hemodiálisis prolongada puede considerarse si es clínicamente apropiado. No se sabe si la sitagliptina es dializable por diálisis peritoneal.

Metformina clorhidrato

La información disponible sobre el tratamiento de una sobredosis masiva de metformina clorhidrato es muy limitada. Cabría esperar reacciones adversas de carácter más intenso, como molestia epigástrica, náuseas y vómitos seguidos de diarrea, somnolencia, debilidad, mareos, malestar y dolor de cabeza. Si estos síntomas persisten, se debe excluir la acidosis láctica. El fármaco debe suspenderse e instituirse una terapia de apoyo adecuada.

Se ha producido una sobredosis de Metformina clorhidrato, incluida la ingestión de cantidades superiores a 50 gramos. Se informó hipoglucemia en, aproximadamente, el 10 % de los casos, pero no se ha establecido una asociación causal con el Metformina clorhidrato. Se ha informado acidosis láctica en, aproximadamente, el 32 % de los casos de sobredosis de metformina (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). La metformina es dializable con una depuración de hasta 170 ml/min en buenas condiciones hemodinámicas. Por lo tanto, la hemodiálisis puede ser útil para la eliminación del fármaco acumulado de pacientes en los que se sospecha una sobredosis de metformina.

La pancreatitis puede ocurrir en el contexto de una sobredosis de metformina (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros toxicológicos:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez - (011) 4962-6666/2247- 0800-444-8694

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

PRESENTACIONES

XELEVIA MET

XELEVIA MET 50/500 mg, XELEVIA MET 50/850 mg y XELEVIA MET 50/1000 mg se presentan en envases conteniendo 14, 28 y 56 comprimidos recubiertos.

XELEVIA MET XR

XELEVIA MET XR 50/500 mg y XELEVIA MET XR 50/1000 mg se presentan en frascos conteniendo 14, 28 y 56 comprimidos de liberación prolongada.

XELEVIA MET XR 100/1000 mg se presenta en frascos conteniendo 7, 14 y 28 comprimidos de liberación prolongada.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura por debajo de los 30°C. Mantener el envase cerrado.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56.543

XELEVIA MET es

Fabricado por: **Patheon Puerto Rico, Inc.**, State Road 670 Km. 2.7, Manatí, Puerto Rico 00674 – Estados Unidos
INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE.

XELEVIA MET XR es

Fabricado por: **MSD International GmbH (Puerto Rico Branch) LLC.**, Pridco Industrial Park, State Road 183, Las Piedras, Puerto Rico 00771, Estados Unidos
INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE.

XELEVIA MET y XELEVIA MET XR son

Importado por: **MSD Argentina S.R.L.**, Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires.

Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.

Distribuido y comercializado por: **Gador S.A.**, Darwin 429, C1414CUI, Buenos Aires. Tel: (011) 4858-9000.

Última Revisión ANMAT: ENE 2020

0431A-ARG-2018-017129

211798-Nov 2018