Sitagluc® M

Sitagliptina + Metformina 50/1000 mg
Comprimidos Recubiertos

Composición:
Sitagluc®M 50/1000 mg
Cada comprimido recubierto contiene:
Sitagliptina Fosfato equivalente a
Sitagliptina .....50 mg
Metformina Clorhidrato.....1000 mg
Excipientes c.s.p.

Grupo Farmacoterapéutico
Medicamentos usados en diabetes, combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales.
Código ATC: A10BD07

Indicaciones
Para pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2:
Está indicado como adyuvante a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con su dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia o aquellos pacientes que ya estén siendo tratados con la combinación de sitagliptina y metformina.

Está indicado como adyuvante a la dieta y el ejercicio en combinación con una sulfonilurea (es decir, terapia de combinación triple) en aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por su dosis máxima tolerada de metformina y una sulfonilurea.

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

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

Mecanismo de Acción y Farmacología:
Mecanismo de acción: La Sitagliptina + Metformina combina dos fármacos hipoglucemiantes que actúan por dos mecanismos distintos y complementarios:
La Sitagliptina es un inhibidor de la 4-dipeptidil peptidasa sumamente potente (Ki: 1.3 nM), selectivo, reversible y competitivo. La DPP-4 es la enzima que inactiva las hormonas incretinas. Estas hormonas, incluidos el péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) y el péptido insulinotrópico dependiente de la glucosa (GIP) son liberadas por el intestino a lo largo del día y sus niveles aumentan en respuesta a las comidas. Las incretinas forman parte de un sistema endógeno que participa en la homeostasis de la glucosa. Si las concentraciones de glucosa son normales o elevadas, el GLP-1 y el GIP aumentan la síntesis y liberación de insulina de las células beta pancreáticas.
Con niveles de insulina elevados, el GLP-1 aumenta la captación tisular de glucosa y reduce la secreción de glucagón de las células alfa pancreáticas. La actividad del GLP-1 y GIP está limitada por la enzima DPP-4 que hidroliza rápidamente las incretinas para formar productos inactivos. La sitagliptina evita la hidrólisis al inhibir la DPP-4 con lo que aumentan las formas activas de GLP-1 y GIP, aumentando la liberación de insulina y reduciendo los niveles de glucagón con un comportamiento glucosa dependiente.

La Metformina es una biguanida con efectos antihiperglucemiantes que reduce la glucosa plasmática basal y postprandial. No estimula la secreción de insulina y, por consiguiente, no produce hipoglucemia.
La metformina actúa por tres mecanismos: por disminución de la producción hepática de glucosa al inhibir la gluconeogénesis y la glucogenólisis en el músculo, aumentando ligeramente la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación y utilización periféricas de glucosa, y retrasando la absorción intestinal de glucosa. La metformina estimula la síntesis intracelular de glucógeno al actuar sobre la glucógeno sintetasa.
La Metformina aumenta la capacidad de transporte de todos los tipos específicos de transportadores de membrana de glucosa (GLUT-1 y GLUT-4). En humanos, con independencia de su acción sobre la glucemia, la metformina tiene efectos favorables sobre el metabolismo lipídico. la metformina reduce los valores de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos.

Farmacocinética: Después de la administración oral de una dosis de 100 mg a sujetos sanos, la sitagliptina se absorbe rápidamente, produciendo unas concentraciones plasmáticas máximas de 1a 4 horas. La AUC plasmática medio de sitagliptina es de 8.52 µM* h, la Cmáx fue de 950 nM.
La biodisponibilidad absoluta de la sitagliptina es de aproximadamente el 87%. La presencia de los alimentos no afecta a la biodisponibilidad de la como la sitagliptina. El volumen medio de distribución en el estado de equilibrio después de una dosis intravenosa única de 100 mg de sitagliptina a sujetos sanos es de aproximadamente 198 litros. La fracción de sitagliptina unida reversiblemente a las proteínas plasmáticas es baja (38 %).

Sitagliptina
Absorción: Después de la administración oral de una dosis de 100 mg a pacientes sanos, la sitagliptina se absorbió rápidamente, produciéndose concentraciones plasmáticas máximas (mediana de Tmáx) de 1 a 4 horas después de la dosis, el AUC plasmático medio de sitagliptina fue de 8.52 µM h, la Cmáx fue de 950 nM. La biodisponibilidad absoluta de la sitagliptina es de aproximadamente el 87 %. Como la administración de sitagliptina con una comida rica en grasas no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética del fármaco, la sitagliptina puede administrarse con o sin alimentos.
El AUC plasmático de la sitagliptina aumentó de forma proporcional a la dosis. No se estableció la proporcionalidad a la dosis para Cmáx y C24hr (la Cmáx aumentó más que lo proporcional a la dosis y la C24hr aumentó menos que lo proporcional a la dosis).

Distribución: El volumen medio de distribución en el estado de equilibrio después de una dosis intravenosa única de 100 mg de sitagliptina a pacientes sanos es de aproximadamente 198 litros. La fracción de sitagliptina unida reversiblemente a las proteínas plasmáticas es baja (38 %).

Biotransformación: La sitagliptina se elimina mayoritariamente de forma inalterada en la orina y el metabolismo es una vía menor. Aproximadamente, el 79 % de la sitagliptina se excreta inalterada en la orina. Después de una dosis oral de [14C] sitagliptina, aproximadamente el 16 % de la radiactividad se excretó como metabolitos de la sitagliptina. Se detectaron seis metabolitos a niveles traza y no se espera que contribuyan a la actividad inhibidora de la DPP 4 plasmática de la sitagliptina. Los estudios in vitro indicaron que la enzima principal responsable del metabolismo limitado de la sitagliptina es CYP3A4, con contribución de CYP2C8. Los datos in vitro demostraron que la sitagliptina no es un inhibidor de las isoenzimas CYP, CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 o 2B6 y no es inductor de CYP3A4 y CYP1A2.

Eliminación: Después de la administración de una dosis oral de [14C]sitagliptina a pacientes sanos, aproximadamente el 100 % de la radiactividad administrada se eliminó en las heces (13 %) o la orina (87 %) en la semana siguiente a la administración. La semivida (t½) terminal aparente después de una dosis oral de 100 mg de sitagliptina fue de aproximadamente 12.4 horas. La sitagliptina se acumula sólo mínimamente con múltiples dosis. El aclaramiento renal fue de aproximadamente 350 mL/min. La eliminación de la sitagliptina se produce fundamentalmente por excreción renal y conlleva secreción tubular activa. La sitagliptina es un sustrato del transportador de aniones orgánicos humano 3 (hOAT 3) que puede participar en la eliminación renal de la sitagliptina. No se ha establecido la importancia clínica de hOAT 3 en el transporte de la sitagliptina.
La sitagliptina es también un sustrato de la glucoproteína P, que puede estar implicada también en la mediación de la eliminación renal de la sitagliptina. Sin embargo, la ciclosporina, un inhibidor de la glucoproteína P, no redujo el aclaramiento renal de la sitagliptina. La sitagliptina no es un sustrato de los transportadores OCT2 o OAT1 o PEP1T1/2. In vitro, la sitagliptina no inhibió el transporte mediado por OAT3 (CI50 = 160 µM) o la glucoproteína P (hasta 250 µM) a concentraciones plasmáticas terapéuticamente relevantes.En un ensayo clínico, la sitagliptina tuvo un efecto pequeño sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina, lo que indica que la sitagliptina podría ser un inhibidor leve de la glucoproteína P.

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

Insuficiencia renal: Se realizó un ensayo a dosis única, abierto, para evaluar la farmacocinética de una dosis reducida de sitagliptina (50 mg) en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal crónica en comparación con pacientes control sanos normales.
El ensayo incluyó a pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, así como pacientes con ERT en hemodiálisis. Además, los efectos de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal leve, moderada o grave (incluso ERT) fueron evaluados mediante análisis de farmacocinética poblacional.
Comparado con los voluntarios sanos normales de control, el AUC plasmático de sitagliptina aumentó aproximadamente 1.2 veces y 1.6 veces en pacientes con insuficiencia renal leve (TFG ≥ 60 a < 90 mL/min) y pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG ≥ 45 a < 60 mL/min), respectivamente. Debido a que los aumentos de esta magnitud no son clínicamente significativos, no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes.
En los pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG ≥ 30 a < 45 mL/min), el AUC plasmático de sitagliptina aumentó aproximadamente 2 veces y aproximadamente 4 veces en los pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 mL/min), incluso en los pacientes con ERT en hemodiálisis.
La sitagliptina se eliminó moderadamente por hemodiálisis (13.5 % durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas de duración comenzando 4 horas después de la dosis).

Insuficiencia hepática
No es necesario realizar un ajuste de la dosis de sitagliptina en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (puntuación ≤ 9 en la escala Child Pugh). No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación > 9 en la escala Child Pugh). Sin embargo, como la sitagliptina se elimina fundamentalmente por vía renal, no se espera que la insuficiencia hepática grave afecte a la farmacocinética de la sitagliptina.

Pacientes de edad avanzada
No se requiere realizar un ajuste de la dosis en base a la edad de los pacientes. La edad no tuvo un impacto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de la sitagliptina de acuerdo con un análisis farmacocinético poblacional de los datos obtenidos en fase I y fase II. Los pacientes de edad avanzada (de 65 a 80 años) tuvieron unas concentraciones plasmáticas de sitagliptina aproximadamente un 19 % superior a las obtenidas en pacientes más jóvenes.

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

Otras características de los pacientes
No se necesita realizar ajuste de la dosis en función del género, la raza o el índice de masa corporal (IMC) de los pacientes. Estas características no tuvieron efecto clínicamente importante sobre la farmacocinética de la sitagliptina de acuerdo con un análisis farmacocinético combinado de los datos obtenidos en fase I y con un análisis farmacocinético poblacional de los datos obtenidos en fase I y fase II.

Metformina
Absorción: Después de una dosis oral de metformina, el Tmáx es de 2.5 h. La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 mg de metformina es de aproximadamente el 50-60 % en pacientes sanos. Después de una dosis oral, la fracción no absorbida recuperada en las heces fue del 20-30 %. Después de la administración oral, la absorción de metformina es saturable e incompleta. Se supone que la farmacocinética de la absorción de la metformina no es lineal. A las dosis y pautas posológicas habituales de la metformina, se alcanzan concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio a las 24 y 48 horas y generalmente son menores de 1 µg/mL. En ensayos clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos de metformina (Cmáx) no superaron los 5 µg/mL, incluso con las dosis máximas.
La comida reduce la magnitud y retrasa ligeramente la absorción de la metformina. Después de la administración de una dosis de 850 mg, se observó una concentración plasmática máxima un 40 % menor, una reducción del 25 % en el AUC y una prolongación de 35 minutos del tiempo hasta la obtención de la concentración plasmática máxima. Se desconoce la relevancia clínica de esta disminución.

Distribución: La unión a proteínas plasmáticas es despreciable. La metformina se reparte en los eritrocitos.
La concentración máxima sanguínea es menor que la concentración máxima plasmática y aparece aproximadamente al mismo tiempo. Los glóbulos rojos muy probablemente representan un compartimento de distribución secundario. El Vd medio varió entre 63 y 276 litros.

Biotransformación: La metformina se excreta de forma inalterada en la orina. No se han identificado metabolitos en los humanos.

Eliminación: El aclaramiento renal de la metformina es > 400 mL/min, lo que indica que la metformina se elimina por filtración glomerular y secreción tubular. Después de una dosis oral, la semivida de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 6.5 h. Cuando la función renal está afectada, el aclaramiento renal se reduce en proporción al de la creatinina y por tanto, se prolonga la semivida de eliminación, conduciendo a niveles aumentados de metformina en el plasma

Dosis y Administración:
Dosis:
La dosis del tratamiento antihiperglucémico se debe individualizar basándose en la pauta posológica actual del paciente, su eficacia y tolerancia, sin superar la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg de sitagliptina.

Adultos con función renal normal (TFG ≥90 ml/min):
Posología para pacientes que no se controlen adecuadamente con su dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia: En pacientes no controlados adecuadamente con metformina en monoterapia, la dosis inicial habitual consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (100 mg de dosis diaria total) junto con la dosis de metformina que ya esté tomando el paciente.

Posología para pacientes que no se controlen adecuadamente con la terapia de combinación doble con la dosis máxima tolerada de metformina junto con una sulfonilurea: La dosis consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente. Cuando Sitagliptina + Metformina se usa en combinación con una sulfonilurea, puede ser necesaria una dosis menor de la sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Posología para pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por la dosis máxima tolerada de metformina y un agonista PPAR: La dosis consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente.

Posología para pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por insulina y la dosis máxima tolerada de metformina: La dosis consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente. Cuando Sitagliptina + Metformina se usa en combinación con insulina, puede ser necesaria una dosis menor de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Poblaciones especiales
Insuficiencia renal
No es necesario ningún ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular [TFG] ≥ 60 mL/min). Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento con medicamentos que contengan metformina y, al menos, una vez al año a partir de entonces. En pacientes expuestos a un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, p. ej., cada 3 6 meses. La dosis máxima diaria de metformina se debe dividir preferiblemente en 2 3 dosis diarias. Se deben revisar los factores que puedan incrementar el riesgo de acidosis lácticos antes de considerar el inicio con metformina en pacientes con TFG < 60 mL/min.
Si no se dispone de la dosis adecuada de Sitagliptina + Metformina, se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija.

TFG mL/min	Metformina	Sitagliptina
60-89	La dosis máxima diaria es de 3.000 mg Se puede considerar la reducción de la dosis en relación al deterioro de la función renal.	La dosis máxima diaria es 100 mg.
45-59	La dosis máxima diaria es de 2,000 mg La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	La dosis máxima diaria es 100 mg.
30-44	La dosis máxima diaria es de 1,000 mg La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	La dosis máxima diaria es 50 mg.
< 30	Metformina está contraindicada.	La dosis máxima diaria es 25 mg.

Interacción con Medicamentos y Alimentos
La administración conjunta de dosis múltiples de sitagliptina (50 mg dos veces al día) junto con metformina (1.000 mg dos veces al día) no alteró significativamente la farmacocinética de la sitagliptina ni de la metformina en pacientes con diabetes tipo 2. No se han realizado estudios de interacciones farmacocinéticas de la asociación con otros medicamentos; sin embargo, sí se han realizado dichos estudios con los principios activos individualmente, es decir, con sitagliptina y metformina por separado.

Uso concomitante no recomendado
Alcohol: La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, especialmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática.

Medios de contraste yodados: La administración se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Combinaciones que requieren precauciones de empleo: Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los diuréticos del asa. Cuando se inicien o se utilicen estos productos en combinación con metformina, es necesario supervisar de manera estrecha la función renal.
El uso concomitante de medicamentos que interfieren con los sistemas frecuentes de transporte tubular renal implicados en la eliminación renal de metformina (p. ej., el transportador 2 de catión orgánico [OCT2]/inhibidores de extrusión de multifármacos y toxinas [MATE] tales como ranolazina, vandetanib, dolutegravir y cimetidina) podría aumentar la exposición sistémica a metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Considerar los beneficios y los riesgos del uso concomitante. Cuando se coadministran tales medicamentos, se debe considerar realizar una vigilancia estrecha del control glucémico, el ajuste de dosis dentro de la posología recomendada y cambios en el tratamiento diabético.
Los glucocorticoides (administrados tanto por vías sistémicas como locales), los agonistas beta 2 y los diuréticos tienen actividad hiperglucémica intrínseca. Se debe informar al paciente y se debe realizar una monitorización más frecuente de la glucemia, especialmente al comienzo del tratamiento con dichos medicamentos.

Si es necesario, se deberá ajustar la dosis del medicamento antihiperglucémico durante el tiempo que dure la administración conjunta con cualquiera de los otros medicamentos y al suspenderlos.
Los inhibidores de la ECA (IECA) pueden reducir los niveles de glucemia. Si es necesario, se deberá ajustar la dosis del medicamento antihiperglucémico durante el tiempo que dure la administración conjunta con el IECA y al suspenderlo.

Efectos de otros medicamentos sobre la sitagliptina
Los datos in vitro y clínicos descritos a continuación sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas después de la administración conjunta de otros medicamentos es bajo.
Los estudios in vitro indicaron que la enzima principal responsable del metabolismo limitado de la sitagliptina es el CYP3A4, con contribución del CYP2C8. En pacientes con función renal normal, el metabolismo, incluido el que se produce a través de CYP3A4, desempeña sólo un pequeño papel en el aclaramiento de la sitagliptina.
El metabolismo puede desempeñar un papel más importante en la eliminación de la sitagliptina en el contexto de una insuficiencia renal grave o una enfermedad renal terminal (ERT). Por esta razón, es posible que los inhibidores potentes de CYP3A4 (es decir, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina) puedan alterar la farmacocinética de la sitagliptina en pacientes con insuficiencia renal grave o ERT. No se han evaluado los efectos de los inhibidores potentes de CYP3A4 en el contexto de la insuficiencia renal en un estudio clínico.
Los estudios de transporte in vitro demostraron que la sitagliptina es un sustrato de la glucoproteína P y del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3). El transporte de la sitagliptina mediado por OAT3 fue inhibido in vitro por el probenecid, aunque el riesgo de interacciones clínicamente significativas se considera que es bajo. No se ha evaluado in vivo la administración concomitante de inhibidores de OAT3.

Ciclosporina: Se realizó un estudio para evaluar el efecto de la ciclosporina, un potente inhibidor de la glucoproteína P, sobre la farmacocinética de la sitagliptina. La administración conjunta de una dosis oral única de 100 mg de sitagliptina y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina aumentó el AUC y la Cmáx de la sitagliptina en aproximadamente un 29 % y un 68 %, respectivamente. Estos cambios en la farmacocinética de la sitagliptina no se consideraron clínicamente significativos. El aclaramiento renal de la sitagliptina no se alteró significativamente. Por tanto, no serían de esperar interacciones significativas con otros inhibidores de la glucoproteína P.

Efectos de la sitagliptina sobre otros medicamentos
Digoxina: Sitagliptina tuvo un efecto pequeño sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina. Después de la administración concomitante de 0,25 mg de digoxina con 100 mg de sitagliptina al día durante 10 días, el AUC plasmático de digoxina aumentó una media de 11 % y la Cmáx plasmática una media de 18 %. No se recomienda ajustar la dosis de digoxina. Sin embargo, se debe vigilar a los pacientes con riesgo de toxicidad por digoxina cuando se administren de forma concomitante sitagliptina y digoxina.
Los datos in vitro sugieren que la sitagliptina no inhibe ni induce las isoenzimas CYP450. En ensayos clínicos, la sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de la metformina, la gliburida, la simvastatina, la rosiglitazona, la warfarina o los anticonceptivos orales, aportando pruebas in vivo de una baja propensión para producir interacciones con sustratos de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 y el transportador de cationes orgánicos (OCT). La sitagliptina podría ser un inhibidor leve de la glucoproteína P in vivo.

Sitagliptina:
Evaluación de las interacciones con medicamentos in vitro: La sitagliptina no es un inhibidor de las isoenzimas del CYP, CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 o 2B6, y no es un inductor de la CYP3A4. La sitagliptina es un sustrato de la glicoproteína-p, pero no inhibe el transporte de digoxina mediado por la glicoproteína-p.
Basado en estos resultados, se considera poco probable que sitagliptina interaccione con otros medicamentos que utilicen esta misma vía. La sitagliptina no se une extensamente a las proteínas plasmáticas. Por lo tanto, la propensión de que la sitagliptina esté relacionada con una interacción fármaco-fármaco clínicamente significativo mediado por el desplazamiento de la unión a la proteína plasmática es muy bajo.

Efectos de la Sitagliptina en otros medicamentos: En estudios clínicos, como se describe más abajo, sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de metformina, gliburida, simvastatina, rosiglitazona, warfarina, o anticonceptivos orales, proporcionando evidencia in vivo de una baja propensión a causar interacciones de droga con sustratos del CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 y transportadores orgánicos catiónicos (OCT).

Digoxina: Sitagliptina tuvo un mínimo efecto en la farmacocinética de digoxina. Luego de la administración de 0,25 mg de digoxina concomitantemente con 100 mg de sitagliptina diarios por 10 días, el área bajo la curva (AUC) en plasma de digoxina aumentó un 11%, y la concentración máxima en plasma (Cmáx) un 18%.

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

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

Tiazolidinedionas: La farmacocinética de una dosis única de rosiglitazona no se alteró significativamente en sujetos que recibieron múltiples dosis diarias de sitagliptina, indicando que la sitagliptina no es un inhibidor del metabolismo mediado por la CYP2C8.

Warfarina: Dosis diarias múltiples de sitagliptina no alteraron significativamente la farmacocinética, esto evaluado por las mediciones de los enantiómeros de warfarina S (-) y R (+), o de la farmacodinamia de una dosis única de warfarina (evaluado por la medición de la protrombina INR). Debido a que la S (-) warfarina es principalmente metabolizada por el CYP2C9, estos datos también respaldan la conclusión que la sitagliptina no es un inhibidor de la CYP2C9.

Anticonceptivos orales: La co-administración con sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética en el estado estacionario de la noretindrona o etinilestradiol. Efectos de otros medicamentos sobre sitagliptina: Los datos clínicos descritos más abajo sugieren que sitagliptina no es susceptible a interacciones clínicamente significativas con la coadministración de medicamentos.

Ciclosporina: Se realizó un estudio para evaluar el efecto de ciclosporina, un potente inhibidor de la glicoproteína-p, sobre la farmacocinética de sitagliptina. La co-administración vía oral, de una dosis única de 100 mg de sitagliptina y de una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina, aumentó el AUC y la Cmáx de sitagliptina en aproximadamente 29% y 68% respectivamente. Estos cambios modestos en la farmacocinética de sitagliptina no se consideraron clínicamente significativos. La depuración renal de sitagliptina tampoco se alteró significativamente. Por lo tanto, no se esperarían interacciones significativas con otros inhibidores de la glicoproteína-p.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
La influencia de Sitagliptina + Metformina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, al conducir o utilizar máquinas, se debe tener en cuenta que se han notificado mareos y somnolencia con la utilización de sitagliptina.
Además, se debe avisar a los pacientes acerca del riesgo de hipoglucemia cuando se usa Sitagliptina + Metformina en combinación con una sulfonilurea o con insulina.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia
Embarazo: No existe ningún estudio adecuado y bien controlado llevado a cabo con Sitagliptina + Metformina o sus componentes individuales en mujeres embarazadas. Por lo tanto, se desconoce la seguridad de Sitagliptina + Metformina en mujeres embarazadas.
Tal como los demás agentes hipoglucemiantes orales, no está recomendado para su utilización durante el embarazo. La combinación S+M debe utilizarse durante el embarazo sólo si es claramente necesaria.

Lactancia: No se han llevado a cabo estudios en animales en período de lactancia con los componentes combinados de Sitagliptina + Metformina. En estudios llevados a cabo con los componentes individuales, tanto sitagliptina como metformina fueron segregados en la leche de ratas en período de lactancia. Se desconoce si sitagliptina es segregada en la leche materna humana. Por lo tanto, Sitagliptina + Metformina no debe ser utilizado por mujeres en periodo de lactancia.

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

Contraindicaciones
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en el producto.
- Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética);
- Pre coma diabético;
- Insuficiencia renal grave (TFG < 30 mL/min)
- Problemas agudos con capacidad para alterar la función renal, como:
  • deshidratación,
  • infección grave,
  • shock,
  • administración intravascular de agentes de contraste yodados;
  • enfermedad aguda o crónica que puede producir hipoxia tisular, como:
  • insuficiencia cardiaca o respiratoria,
  • infarto de miocardio reciente,
- insuficiencia hepática;
- intoxicación aguda por alcohol, alcoholismo;
- lactancia.

Reacciones Adversas:
Resumen del perfil de seguridad
Se han notificado reacciones adversas graves, incluyendo pancreatitis y reacciones de hipersensibilidad. Se ha notificado hipoglucemia en combinación con sulfonilurea (13.8 %) e insulina (10:9 %).
A continuación, se enumeran las reacciones adversas por término preferido de MedDRA, por el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia absoluta (Tabla 1). Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Frecuencia de reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos controlados con placebo de sitagliptina y metformina en monoterapia, y en la experiencia post-comercialización

Reacción adversa	Frecuencia de la reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
trombocitopenia	Rara
Trastornos del sistema inmunológico	
reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas*,†	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
hipoglucemia†	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	
Somnolencia	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
enfermedad pulmonar intersticial*	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	
diarrea	Poco frecuente
náuseas	Frecuente
flatulencia	Frecuente
estreñimiento	Poco frecuente
dolor abdominal superior	Poco frecuente
vómitos	Frecuente
pancreatitis aguda*,†,‡	Frecuencia no conocida
pancreatitis hemorrágica mortal y no mortal y pancreatitis necrosante*,†	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
prurito*	Poco frecuente
angioedema*,†	Frecuencia no conocida
erupción cutánea*,†	Frecuencia no conocida
urticaria*,†	Frecuencia no conocida
vasculitis cutánea*,†	Frecuencia no conocida
enfermedades exfoliativas de la piel incluyendo síndrome de Stevens-Johnson*,†	Frecuencia no conocida
penfigoide bulloso*	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
artralgia*	Frecuencia no conocida
mialgia*	Frecuencia no conocida
dolor en una extremidad*	Frecuencia no conocida
dolor de espalda*	Frecuencia no conocida
artropatía*	Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios	
función renal alterada*	Frecuencia no conocida
insuficiencia renal aguda*	Frecuencia no conocida

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

Sitagliptina: En ensayos en monoterapia en los que se administraron 100 mg de sitagliptina sola una vez al día comparados con placebo, las reacciones adversas notificadas fueron dolor de cabeza, hipoglucemia, estreñimiento y mareos.
Entre estos pacientes, los acontecimientos adversos notificados independientemente de su relación causal con la medicación que se produjeron en al menos el 5 % fueron las infecciones de vías respiratorias superiores y la nasofaringitis. Además, se notificaron casos de artrosis y dolor en la extremidad con frecuencias definidas como poco frecuentes (> 0,5 % superior entre los usuarios de sitagliptina con respecto a la ocurrida en el grupo control).

Metformina: Los síntomas gastrointestinales fueron notificados como muy frecuentes en los estudios clínicos y en el uso poscomercialización de metformina. Síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida de apetito se producen con más frecuencia durante el inicio del tratamiento y desaparecen espontáneamente en la mayoría de los casos. Otras reacciones adversas asociadas con metformina incluyen sabor metálico (frecuente); acidosis láctica, trastornos de la función hepática, hepatitis, urticaria, eritema y prurito (muy raras). El tratamiento a largo plazo con metformina se ha asociado con una disminución en la absorción de la vitamina B12 que muy raramente puede producir déficit de vitamina B12 clínicamente significativo (p. ej., anemia megaloblástica). Las categorías de frecuencia se basan en la información disponible de la Ficha Técnica de metformina en la UE.

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

Sobredosis o ingesta accidental
Durante ensayos clínicos controlados en pacientes sanos, fueron administradas dosis únicas de hasta 800 mg de sitagliptina. En uno de los ensayos clínicos, se observaron aumentos mínimos del QTc, no considerados clínicamente relevantes, con una dosis de 800 mg de sitagliptina. No se dispone de experiencia de tratamiento en ensayos clínicos con dosis superiores a 800 mg. En ensayos a dosis múltiples fase I, no se observaron reacciones adversas clínicas relacionadas con la dosis con la administración de sitagliptina a dosis de hasta 600 mg al día durante períodos de hasta 10 días y 400 mg al día durante períodos de hasta 28 días.
Una sobredosis elevada de metformina (o riesgos coexistentes de acidosis láctica) puede producir acidosis láctica, que se considera una emergencia médica y se debe tratar en el hospital.
El método más eficaz para eliminar el lactato y la metformina es la hemodiálisis.
En ensayos clínicos, aproximadamente el 13.5 % de la dosis se eliminó durante una sesión de hemodiálisis de duración de 3 a 4 horas. Puede valorarse la necesidad de realizar una hemodiálisis prolongada si se considera clínicamente adecuado. Se desconoce si la sitagliptina es dializable por diálisis peritoneal.
En caso de que se produzca una sobredosis, es razonable emplear las medidas de apoyo habituales, p. ej., eliminar el material no absorbido del tubo digestivo, emplear monitorización clínica (incluyendo la obtención de un electrocardiograma) e instaurar tratamiento de apoyo si es necesario.

Almacenamiento
No dejar al alcance de los niños.
Almacenar a menos de 30 ºC, protegido de la luz y la humedad.

Presentación
Caja con 30 comprimidos recubiertos.

Elaborado por:
Laboratorios Catedral de Scavone Hnos. S.A.
Asunción, Paraguay

Para: **LUVECK MEDICAL CORP.**
2797 NW 105th Avenue
Miami, Florida 33172, USA

Si presentas alguna reacción adversa debido a este u otro medicamento de Luveck
Repórtalo aquí**: www.luveck.com/farmacovigilancia**