

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sitagliptina/Hidrocloruro de metformina hidrocloruro SUN 50 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película

Sitagliptina/Hidrocloruro de metformina SUN 50 mg/1 000 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Sitagliptina/Hidrocloruro de metformina SUN 50 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido contiene fumarato de sitagliptina equivalente a 50 mg de sitagliptina y 850 mg de hidrocloruro de metformina.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 6,9 mg de aceite de ricino hidrogenado

Sitagliptina/Hidrocloruro de metformina SUN 50 mg/1 000 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido contiene fumarato de sitagliptina equivalente a 50 mg de sitagliptina y 1 000 mg de hidrocloruro de metformina.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 8,0 mg de aceite de ricino hidrogenado.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido)

Sitagliptina/Hidrocloruro de metformina SUN 50 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película, forma ovalada, de color rosa, de dimensiones aproximadas 20 mm x 10 mm x 6 mm y con la inscripción "SC1" en una cara.

Sitagliptina/Hidrocloruro de metformina SUN 50 mg/1 000 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película, forma ovalada, de color marrón a marrón-rojizo, de dimensiones aproximadas 22 mm x 11 mm x 7 mm y con la inscripción "SC7" en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Para pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2:

Sitagliptina/Hidrocloruro de metformina SUN 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.

Sitagliptina/Hidrocloruro de metformina SUN 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.

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

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis del tratamiento antihiper glucémico con sitagliptina/hidrocloruro de metformina se debe individualizar basándose en la pauta posológica actual del paciente, su eficacia y tolerancia, sin superar la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg de sitagliptina.

Adultos con función renal normal (TFG \geq 90 ml/min)

Posología para pacientes que no se controlen adecuadamente con su dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia

En pacientes no controlados adecuadamente con metformina en monoterapia, la dosis inicial habitual consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (100 mg de dosis diaria total) junto con la dosis de metformina que ya esté tomando el paciente.

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

En pacientes que cambian desde la administración conjunta de sitagliptina y metformina, sitagliptina/hidrocloruro de metformina se debe iniciar a la dosis de sitagliptina y metformina que ya estuvieran tomando.

Posología para pacientes que no se controlen adecuadamente con la terapia de combinación doble con la dosis máxima tolerada de metformina junto con una sulfonilurea

La dosis consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente. Cuando sitagliptina/hidrocloruro de metformina se usa en combinación con una sulfonilurea, puede ser necesaria una dosis menor de la sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4).

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 γ

La dosis consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente.

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/hidrocloruro de metformina se usa en combinación con insulina, puede ser necesaria una dosis menor de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4).

Para las diferentes dosis de metformina, Sitagliptina/Hidrocloruro de metformina SUN está disponible en concentraciones de 50 mg de sitagliptina junto con 850 mg de hidrocloruro de metformina o junto con 1 000 mg de hidrocloruro de metformina.

Todos los pacientes deben continuar con su dieta recomendada con una distribución adecuada de la ingesta de hidratos de carbono durante el día.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario ningún ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular [TFG] \geq 60 ml/min). Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento con medicamentos que contengan metformina y, al menos, una vez al año a partir de entonces. En pacientes expuestos a un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, p. ej., cada 3-6 meses.

La dosis máxima diaria de metformina se debe dividir preferiblemente en 2-3 dosis diarias. Se deben revisar los factores que puedan incrementar el riesgo de acidosis láctica (ver sección 4.4) antes de considerar el inicio con metformina en pacientes con TFG < 60 ml/min.

Si no se dispone de la dosis adecuada de sitagliptina/hidrocloruro de metformina, se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija.

Tabla 1: Ajuste de dosis en población con insuficiencia renal

<u>TFG ml/min</u>	<u>Metformina</u>	<u>Sitagliptina</u>
60-89	<i>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.</i>	<i>La dosis máxima diaria es 100 mg.</i>
45-59	<i>La dosis máxima diaria es de 2 000 mg La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.</i>	<i>La dosis máxima diaria es 100 mg.</i>
30-44	<i>La dosis máxima diaria es de 1 000 mg La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.</i>	<i>La dosis máxima diaria es 50 mg.</i>
< 30	<i>Metformina está contraindicada.</i>	<i>La dosis máxima diaria es 25 mg.</i>

Insuficiencia hepática

No se debe usar sitagliptina/hidrocloruro de metformina en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada

Como metformina y sitagliptina se excretan por el riñón, sitagliptina/hidrocloruro de metformina se debe usar con precaución a medida que la edad aumenta. Es necesaria la monitorización de la función renal para ayudar a prevenir la acidosis láctica asociada a metformina, especialmente en los pacientes de edad avanzada (ver las secciones 4.3 y 4.4).

Población pediátrica

Sitagliptina/hidrocloruro de metformina no se debe utilizar en niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad debido a su escasa eficacia. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2. No se ha estudiado el uso de sitagliptina/hidrocloruro de metformina en pacientes pediátricos menores de 10 años de edad.

Forma de administración

Vía oral.

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

4.3 Contraindicaciones

Sitagliptina/hidrocloruro de metformina está contraindicado en pacientes con:

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

Sitagliptina/hidrocloruro de metformina no se debe usar en pacientes con diabetes tipo 1 y no se debe utilizar para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Pancreatitis aguda

El uso de inhibidores de la DPP-4 se ha asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal grave y persistente. Se ha observado la desaparición de la pancreatitis después de la interrupción de sitagliptina (con o sin tratamiento de apoyo), pero muy raramente han sido notificados casos de pancreatitis necrosante o hemorrágica y/o muerte. Si hay sospecha de pancreatitis, tanto la administración de sitagliptina/hidrocloruro de metformina como la de otros medicamentos potencialmente sospechosos debe ser interrumpida; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento con sitagliptina/hidrocloruro de metformina. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave que se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), metformina se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar con un profesional sanitario.

Los medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y AINEs) se deben iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier proceso asociado a hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica (ver las secciones 4.3 y 4.5).

Se debe informar a los pacientes o a los cuidadores acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo ($< 7,35$), niveles de lactato plasmático aumentados (> 5 mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico y del cociente lactato/piruvato.

Función renal

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento y, de forma regular a partir de entonces (ver sección 4.2). Sitagliptina/hidrocloruro de metformina está contraindicado en pacientes con TFG < 30 ml/min y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal (ver sección 4.3).

Hipoglucemia

Los pacientes que reciben sitagliptina/hidrocloruro de metformina en combinación con una sulfonilurea o con insulina pueden tener el riesgo de padecer hipoglucemia. Por tanto, puede ser necesario realizar una reducción de la dosis de la sulfonilurea o insulina.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves en pacientes tratados con sitagliptina en informes poscomercialización. Entre estas reacciones están anafilaxia, angioedema y enfermedades exfoliativas de la piel, como el síndrome de Stevens-Johnson. La aparición de estas reacciones se produjo en los primeros 3 meses después del inicio del tratamiento con sitagliptina y algunos casos se produjeron después de la primera dosis. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, se debe suspender el tratamiento con sitagliptina/hidrocloruro de metformina, se debe valorar las posibles causas del acontecimiento y se debe instaurar un tratamiento alternativo para la diabetes (ver sección 4.8).

Penfigoide bulloso

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

Cirugía

Sitagliptina/hidrocloruro de metformina se debe suspender en el momento de la cirugía con anestesia general, espinal o epidural. El tratamiento se puede reanudar pasadas 48 horas desde la cirugía o tras la reanudación de la nutrición oral, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Administración de medios de contraste yodados

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, que puede ocasionar la acumulación de metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Por tanto, la administración de sitagliptina/hidrocloruro de metformina se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable (ver las secciones 4.3 y 4.5).

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

Cualquier paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada con sitagliptina/hidrocloruro de metformina que desarrolle anomalías de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente enfermedad vaga y mal definida) se debe evaluar rápidamente para comprobar la aparición de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos séricos y cetonas, glucemia sanguínea y, si está indicado, pH sanguíneo, lactato, piruvato y niveles de metformina. Si se produce cualquier forma de acidosis, el tratamiento se debe interrumpir inmediatamente y deben iniciarse otras medidas correctoras adecuadas.

Excipientes

Este medicamento puede provocar molestias de estómago y diarrea porque contiene aceite de ricino.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración conjunta de dosis múltiples de sitagliptina (50 mg dos veces al día) junto con metformina (1 000 mg dos veces al día) no alteró significativamente la farmacocinética de sitagliptina ni de metformina en pacientes con diabetes tipo 2.

No se han realizado estudios de interacciones farmacocinéticas de sitagliptina/hidrocloruro de metformina con otros medicamentos; sin embargo, sí se han realizado dichos estudios con los principios activos individualmente, es decir, con sitagliptina y metformina por separado.

Uso concomitante no recomendado

Alcohol

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

Medios de contraste yodados

La administración de sitagliptina/hidrocloruro de metformina se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable (ver las secciones 4.3 y 4.4).

Combinaciones que requieren precauciones de empleo

Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los diuréticos del asa. Cuando se inicien o se utilicen estos productos en combinación con metformina, es necesario supervisar de manera estrecha la función renal.

El uso concomitante de medicamentos que interfieren con los sistemas frecuentes de transporte tubular renal implicados en la eliminación renal de metformina (p. ej., el transportador 2 de catión orgánico [OCT2]/inhibidores de extrusión de multifármacos y toxinas [MATE] tales como ranolazina, vandetanib, dolutegravir y cimetidina) podría aumentar la exposición sistémica a metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Considerar los beneficios y los riesgos del uso concomitante.

Cuando se coadministran tales medicamentos, se debe considerar realizar una vigilancia estrecha del control glucémico, el ajuste de dosis dentro de la posología recomendada y cambios en el tratamiento diabético.

Los glucocorticoides (administrados tanto por vías sistémicas como locales), los agonistas beta-2 y los diuréticos tienen actividad hiperglucémica intrínseca. Se debe informar al paciente y se debe realizar una monitorización más frecuente de la glucemia, especialmente al comienzo del tratamiento con dichos medicamentos. Si es necesario, se deberá ajustar la dosis del medicamento antihiperglucémico durante el tiempo que dure la administración conjunta con cualquiera de los otros medicamentos y al suspenderlos.

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

Efectos de otros medicamentos sobre sitagliptina

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

Los estudios *in vitro* indicaron que la enzima principal responsable del metabolismo limitado de sitagliptina es el CYP3A4, con contribución del CYP2C8. En pacientes con función renal normal, el metabolismo, incluido el que se produce a través de CYP3A4, desempeña sólo un pequeño papel en el aclaramiento de sitagliptina. El metabolismo puede desempeñar un papel más importante en la eliminación de sitagliptina en el contexto de una insuficiencia renal grave o una enfermedad renal terminal (ERT). Por esta razón, es posible que los inhibidores potentes de CYP3A4 (es decir, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina) puedan alterar la farmacocinética de sitagliptina en pacientes con insuficiencia renal grave o ERT. No se han evaluado los efectos de los inhibidores potentes de CYP3A4 en el contexto de la insuficiencia renal en un estudio clínico.

Los estudios de transporte *in vitro* demostraron que sitagliptina es un sustrato de la glucoproteína P y del transportador de aniones orgánicos-3 (OAT3). El transporte de sitagliptina mediado por OAT3 fue inhibido *in vitro* por 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 ciclosporina, un potente inhibidor de la glucoproteína P, sobre la farmacocinética de sitagliptina. La administración conjunta de una dosis oral única de 100 mg de sitagliptina y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina aumentó el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de sitagliptina en aproximadamente un 29 % y un 68 %, respectivamente. Estos cambios en la farmacocinética de sitagliptina no se consideraron clínicamente significativos. El aclaramiento renal de sitagliptina no se alteró significativamente. Por tanto, no serían de esperar interacciones significativas con otros inhibidores de la glucoproteína P.

Efectos de sitagliptina sobre otros medicamentos

Digoxina: Sitagliptina tuvo un efecto pequeño sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina. Después de la administración concomitante de 0,25 mg de digoxina con 100 mg de sitagliptina al día durante 10 días, el AUC plasmático de digoxina aumentó una media de 11 % y la $C_{m\acute{a}x}$ plasmática una media de 18 %. No se recomienda ajustar la dosis de digoxina. Sin embargo, se debe vigilar a los pacientes con riesgo de toxicidad por digoxina cuando se administren de forma concomitante sitagliptina y digoxina.

Los datos *in vitro* sugieren que sitagliptina no inhibe ni induce las isoenzimas CYP450. En ensayos clínicos, sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de metformina, gliburida, simvastatina, rosiglitazona, warfarina o los anticonceptivos orales, aportando pruebas *in vivo* de una baja propensión para producir interacciones con sustratos de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 y el

transportador de cationes orgánicos (OCT). Sitagliptina podría ser un inhibidor leve de la glucoproteína P *in vivo*.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos adecuados sobre la utilización de sitagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han demostrado toxicidad para la reproducción con dosis altas de sitagliptina (ver sección 5.3).

Datos limitados sugieren que el uso de metformina en mujeres embarazadas no se asocia con un incremento del riesgo de malformaciones congénitas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal (ver también sección 5.3).

No debe utilizarse sitagliptina/hidrocloruro de metformina durante el embarazo. Si la paciente desea quedarse embarazada o si se produce un embarazo, el tratamiento se debe interrumpir y cambiar a la paciente lo antes posible a un tratamiento con insulina.

Lactancia

No se han realizado estudios en animales durante la lactancia con los principios activos combinados de este medicamento. En estudios realizados con los principios activos individualmente, tanto sitagliptina como metformina se excretan en la leche de ratas lactantes. Metformina se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Se desconoce si sitagliptina se excreta en la leche materna. Por tanto, no se debe usar sitagliptina/hidrocloruro de metformina en mujeres que se encuentren en periodo de lactancia (ver sección 4.3).

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de sitagliptina/hidrocloruro de 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/hidrocloruro de metformina en combinación con una sulfonilurea o con insulina.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

No se han realizado ensayos clínicos terapéuticos con los comprimidos de sitagliptina/hidrocloruro de metformina, pero se ha demostrado la bioequivalencia de sitagliptina/hidrocloruro de metformina con la administración conjunta de sitagliptina y metformina (ver sección 5.2). Se han notificado reacciones adversas graves, incluyendo pancreatitis y reacciones de hipersensibilidad. Se ha notificado hipoglucemia en combinación con sulfonilurea (13,8 %) e insulina (10,9 %).

Tabla de reacciones adversas

Sitagliptina y metformina

A continuación se enumeran las reacciones adversas por término preferente de MedDRA, según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia absoluta (Tabla 2). Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2: Frecuencia de reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos controlados con placebo de sitagliptina y metformina en monoterapia, y en la experiencia poscomercialización

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

Reacción adversa	Frecuencia de la reacción adversa
artropatía*	Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios	
función renal alterada*	Frecuencia no conocida
insuficiencia renal aguda*	Frecuencia no conocida

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

†Ver sección 4.4.

‡ Ver a continuación *Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS*.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

Sitagliptina

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

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

Metformina

Los síntomas gastrointestinales fueron notificados como muy frecuentes en los estudios clínicos y en el uso 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 estudios clínicos realizados con sitagliptina/hidrocloruro de metformina en pacientes pediátricos de 10 a 17 años con diabetes mellitus tipo 2, el perfil de reacciones adversas fue por lo general comparable al observado en adultos. En pacientes pediátricos con o sin insulina de base, sitagliptina se asoció con un riesgo mayor de hipoglucemia.

Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS

El Estudio de Evaluación de los Resultados Cardiovasculares con Sitagliptina (TECOS) incluyó 7 332 pacientes tratados con sitagliptina, 100 mg al día (o 50 mg al día si la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) basal era ≥ 30 y < 50 ml/min/1,73 m²) y 7 339 pacientes tratados con placebo en la población por intención de tratar. Ambos tratamientos se añadieron al tratamiento habitual con el fin de conseguir los objetivos regionales estándares de HbA_{1c} y factores de riesgo cardiovascular. La incidencia global de acontecimientos adversos graves en los pacientes que estaban recibiendo sitagliptina fue similar a la de los pacientes que recibieron placebo.

En la población por intención de tratar, entre los pacientes que utilizaban insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 2,7 % en los pacientes tratados con sitagliptina y de 2,5 % en los pacientes tratados con placebo; entre los pacientes que no estaban utilizando insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 1,0 % en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0,7 % en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de acontecimientos de pancreatitis confirmados por adjudicación fue de 0,3% en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0,2 % en los pacientes tratados con placebo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Durante estudios 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 estudios clínicos con dosis superiores a 800 mg. En estudios 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 metformina es la hemodiálisis.

En estudios clínicos, aproximadamente el 13,5 % de la dosis se eliminó durante una sesión de hemodiálisis de duración de 3 a 4 horas. Puede valorarse la necesidad de realizar una hemodiálisis prolongada si se considera clínicamente adecuado. Se desconoce si sitagliptina es dializable por diálisis peritoneal.

En caso de que se produzca una sobredosis, es razonable emplear las medidas de apoyo habituales, p. ej., eliminar el material no absorbido del tubo digestivo, emplear monitorización clínica (incluyendo la obtención de un electrocardiograma) e instaurar tratamiento de apoyo si es necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos usados en diabetes, combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales, código ATC: A10BD07

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

Sitagliptina

Mecanismo de acción

Fumarato de sitagliptina es un inhibidor muy selectivo, potente y activo por vía oral de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Los inhibidores de la DPP-4 son una clase de medicamentos que actúan como potenciadores de la incretina. Al inhibir la enzima

DPP-4, sitagliptina aumenta los niveles de dos hormonas incretinas activas conocidas, el péptido-1 parecido al glucagón (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP). Las incretinas son parte de un sistema endógeno implicado en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Cuando las concentraciones de glucosa en la sangre son normales o elevadas, GLP-1 y GIP aumentan la síntesis y la liberación de insulina de las células beta pancreáticas. La GLP-1 también reduce la secreción de glucagón de las células alfa pancreáticas, conduciendo a una reducción de la producción de glucosa hepática. Cuando los niveles de glucemia son bajos, no se potencia la liberación de insulina y no se suprime la secreción de glucagón. Sitagliptina es un inhibidor potente y muy selectivo de la enzima DPP-4 y, a concentraciones terapéuticas, no inhibe las enzimas estrechamente relacionadas DPP-8 o DPP-9. Sitagliptina difiere en estructura química y acción farmacológica de los análogos de la GLP-1, la insulina, las sulfonilureas o las meglitinidas, las biguanidas, los agonistas del receptor gamma activado por proliferadores del peroxisoma (PPAR γ), los inhibidores de la alfa-glucosidasa y los análogos de la amilina.

En un ensayo de dos días en pacientes sanos, la administración de sitagliptina en monoterapia incrementó las concentraciones de GLP-1 activo, mientras que la administración de metformina en monoterapia incrementó las concentraciones tanto de GLP-1 activo como de GLP-1 total en un grado similar. La co-administración de sitagliptina y metformina tuvo un efecto aditivo sobre las concentraciones de GLP-1 activo. La administración de sitagliptina, pero no metformina, incrementó las concentraciones de GIP activo.

Eficacia clínica y seguridad

En general, sitagliptina mejoró el control glucémico tanto cuando se usó en monoterapia como en tratamiento de combinación en pacientes adultos con diabetes tipo 2.

En estudios clínicos, sitagliptina en monoterapia mejoró el control glucémico con reducciones significativas de la hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) y la glucosa en ayunas y posprandial. Se observó reducción de la glucosa plasmática en ayunas (GPA) a las 3 semanas, el primer momento en el que se midió la GPA. La incidencia observada de hipoglucemia en los pacientes tratados con sitagliptina fue similar a la de placebo. El peso corporal no aumentó respecto al basal con el tratamiento con sitagliptina. Se observaron mejoras en marcadores indirectos de la función de las células beta, incluida la HOMA- β (Valoración del modelo de homeostasia β , *Homeostasis Model Assessment- β*), el cociente de proinsulina a insulina y las medidas de la respuesta de las células beta a partir de la prueba de tolerancia a alimentos con muestreo frecuente.

Ensayos clínicos de sitagliptina en combinación con metformina

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

En un ensayo factorial de 24 semanas, controlado con placebo, de tratamiento inicial, la administración de 50 mg de sitagliptina dos veces al día en combinación con metformina (500 mg o 1 000 mg dos veces al día) proporcionó mejoras significativas en los parámetros glucémicos en comparación con cualquiera de las dos monoterapias. La disminución del peso corporal con la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la observada con metformina en monoterapia o con placebo; no hubo cambios respecto a la situación basal en los pacientes que recibieron sitagliptina en monoterapia. La incidencia de hipoglucemia fue similar entre los grupos de tratamiento.

Ensayo de sitagliptina en combinación con metformina y con una sulfonilurea

Se diseñó un ensayo de 24 semanas de duración, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y la seguridad de la administración conjunta de sitagliptina (100 mg una vez al día) con glimepirida (en monoterapia o en combinación con metformina). La adición de sitagliptina al tratamiento combinado

de glimepirida y metformina proporcionó mejoras significativas en los parámetros glucémicos. Los pacientes tratados con sitagliptina tuvieron un aumento del peso corporal moderado (+ 1,1 kg) en comparación con los pacientes que recibieron placebo.

Ensayo de sitagliptina en combinación con metformina y un agonista PPAR γ

Se diseñó un ensayo a 26 semanas controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de sitagliptina (100 mg una vez al día) añadida a la combinación de pioglitazona y metformina. La adición de sitagliptina a pioglitazona y metformina mejoró significativamente los parámetros glucémicos. El cambio en el peso corporal desde el valor basal fue similar al de los pacientes tratados con sitagliptina en relación a placebo. La incidencia de hipoglucemia fue similar tanto en pacientes tratados con sitagliptina como con placebo.

Ensayo de sitagliptina en combinación con metformina e insulina

Se diseñó un ensayo a 24 semanas controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de sitagliptina (100 mg una vez al día) añadida a la insulina (a dosis estable al menos durante 10 semanas) con o sin metformina (al menos 1 500 mg). La dosis media diaria en pacientes que tomaban insulina pre-mezclada fue de 70,9 U/día. La dosis media diaria en pacientes que tomaban insulina no pre-mezclada (acción intermedia/acción prolongada) fue de 44,3 U/día. Los datos del 73% de pacientes que también tomaron metformina se muestran en la Tabla 3. La adición de sitagliptina proporcionó mejoras significativas en los parámetros glucémicos. No hubo cambios significativos en el peso corporal desde el valor basal en ningún grupo.

Tabla 3: Resultados en HbA_{1c} en los estudios controlados con placebo de terapia de combinación de sitagliptina y metformina*

Estudio	Valor basal medio de HbA _{1c} (%)	Variación media respecto al HbA _{1c} basal (%)	Variación media corregida con placebo en la HbA _{1c} (%) (IC del 95 %)
100 mg de sitagliptina una vez al día añadida al tratamiento de metformina establecido ⁱⁱ (N=453)	8,0	-0,7 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-0,8, -0,5)
100 mg de sitagliptina una vez al día añadida a la terapia combinada de glimepirida + metformina ⁱⁱ (N=115)	8,3	-0,6 [†]	-0,9 ^{†,‡} (-1,1, -0,7)
Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento en curso con pioglitazona + metformina [†] (N=152)	8,8	-1,2 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-1,0, -0,5)
Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento en curso de insulina + metformina ⁱⁱ (N=223)	8,7	-0,7 [§]	-0,5 ^{§,‡} (-0,7, -0,4)
Tratamiento inicial (dos veces al día) ⁱⁱ : 50 mg de sitagliptina + 500 mg de metformina (N=183)	8,8	-1,4 [†]	-1,6 ^{†,‡} (-1,8, -1,3)

Estudio	Valor basal medio de HbA _{1c} (%)	Variación media respecto al HbA _{1c} basal (%)	Variación media corregida con placebo en la HbA _{1c} (%) (IC del 95 %)
Tratamiento inicial (dos veces al día) ⁱⁱ : 50 mg de sitagliptina + 1 000 mg de metformina (N=178)	8,8	-1,9 [†]	-2,1 ^{†,‡} (-2,3, -1,8)

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

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

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

ⁱⁱ HbA_{1c} (%) en la semana 24.

^{*} HbA_{1c} (%) en la semana 26.

[§] Media de mínimos cuadrados ajustada por el uso de insulina en la Visita 1 (pre-mezclada frente a no pre-mezclada [acción intermedia o acción prolongada]), y el valor basal

En un ensayo de 52 semanas, comparando la eficacia y la seguridad de la adición de 100 mg de sitagliptina una vez al día o de glipizida (una sulfonilurea) en pacientes cuya glucemia no se controlara adecuadamente con el tratamiento de metformina en monoterapia, los efectos de sitagliptina fueron similares a la glipizida en la reducción de la HbA_{1c} (valoración media -0,7 % respecto al valor basal en la semana 52, con una HbA_{1c} basal de aproximadamente el 7,5 % en ambos grupos). La dosis media de glipizida empleada en el grupo comparador fue de 10 mg al día y aproximadamente el 40 % de los pacientes precisaron una dosis de glipizida ≤ 5 mg/día durante todo el ensayo. Sin embargo, en el grupo de sitagliptina hubo más pacientes que abandonaron el tratamiento por falta de eficacia que los que lo hicieron en el grupo de glipizida. Los pacientes tratados con sitagliptina mostraron una disminución media significativa del peso corporal respecto al valor basal (-1,5 kg) en comparación con un aumento de peso significativo en los pacientes que recibieron glipizida (+ 1,1 kg). En este estudio, el cociente de proinsulina a insulina, un marcador de la eficiencia de la síntesis y la liberación de insulina, mejoró con sitagliptina y se deterioró con el tratamiento con glipizida. La incidencia de hipoglucemia en el grupo de sitagliptina (4,9 %) fue significativamente menor que en el grupo de glipizida (32,0 %).

Un ensayo controlado con placebo de 24 semanas y con 660 pacientes fue diseñado para evaluar la eficacia en el ahorro de insulina y la seguridad de sitagliptina (100 mg una vez al día) añadida a insulina glargina con o sin metformina (al menos 1 500 mg) durante la intensificación del tratamiento con insulina. Entre los pacientes que tomaban metformina, la HbA_{1c} basal fue de 8,70 % y la dosis de insulina basal fue de 37 UI/día. Se enseñó a los pacientes a ajustar sus dosis de insulina glargina en función de los valores de glucosa en ayunas obtenidos por punción en el dedo. Entre los pacientes que tomaban metformina, en la semana 24, el aumento de la dosis diaria de insulina fue de 19 UI/día en los pacientes tratados con sitagliptina y de 24 UI/día en los pacientes tratados con placebo. La reducción de la HbA_{1c} en los pacientes tratados con sitagliptina, metformina e insulina fue de -1,35 % en comparación con el - 0,90 % en los pacientes tratados con placebo, metformina e insulina, una diferencia de - 0,45 % [IC del 95 %: - 0,62; - 0,29]. La incidencia de hipoglucemia fue de 24,9 % en los pacientes tratados con sitagliptina, metformina e insulina y de 37,8 % en los pacientes tratados con placebo, metformina e insulina. La diferencia se debió principalmente a un mayor porcentaje de pacientes en el grupo placebo que experimentaron 3 o más episodios de hipoglucemia (9,1 vs 19,8 %). No hubo diferencia en la incidencia de hipoglucemia grave.

Metformina

Mecanismo de acción

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

Metformina puede actuar a través de tres mecanismos:

- Mediante reducción de la producción de glucosa hepática, inhibiendo la gluconeogénesis y la glucogenólisis.
- En el músculo, aumentando moderadamente la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación y la utilización de glucosa periférica

- Retrasando la absorción de glucosa intestinal.

Metformina estimula la síntesis de glucógeno intracelular actuando sobre la sintetasa de glucógeno. Metformina aumenta la capacidad de transporte de tipos específicos de transportadores de glucosa de la membrana (GLUT-1 y GLUT-4).

Eficacia clínica y seguridad

En humanos, metformina tiene efectos favorables sobre el metabolismo de los lípidos con independencia de su acción sobre la glucemia. Esto se ha demostrado a dosis terapéuticas en ensayos clínicos controlados, a medio o largo plazo: metformina reduce el colesterol total, el cLDL y los niveles de triglicéridos.

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, $p = 0,017$
- 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, ($p = 0,01$).

El TECOS fue un estudio aleatorizado en 14 671 pacientes en la población por intención de tratar con una HbA_{1c} de $\geq 6,5$ a $8,0$ % con enfermedad cardiovascular establecida que recibió sitagliptina (7 332) 100 mg al día (o 50 mg al día si la TFGe basal era ≥ 30 y < 50 ml/min/1,73 m²) o placebo (7 339) añadido al tratamiento habitual con el fin de conseguir los objetivos regionales estándares de HbA_{1c} y de los factores de riesgo cardiovascular. No se incluyeron en el estudio los pacientes con una TFGe < 30 ml/min/1,73 m². La población del estudio incluyó 2.004 pacientes de ≥ 75 años de edad y 3 324 pacientes con insuficiencia renal (TFGe < 60 ml/min/1,73 m²).

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

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

Tras una mediana de seguimiento de 3 años, sitagliptina, añadido al tratamiento habitual, no aumentó el riesgo de acontecimientos cardiovasculares adversos importantes o el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca comparado con el tratamiento habitual sin sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 (Tabla 4).

Tabla 4: Tasas de la variable cardiovascular compuesta y de las variables secundarias claves

	Sitagliptina 100 mg		Placebo		Cociente de riesgos (Hazard Ratio) (IC del 95 %)	Valor de p [†]
	N (%)	Tasa de incidencia a por 100 pacientes-año*	N (%)	Tasa de incidencia por 100 pacientes-año*		
Análisis de la población por intención de tratar						
Número de pacientes	7 332		7 339			
Variable principal compuesta (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
Variable secundaria compuesta (Muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	<0,001
Resultado secundario						
Muerte cardiovascular	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Todos los infartos de miocardio (mortales y no mortales)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Todos los accidentes cerebrovasculares (mortales y no mortales)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Hospitalización por angina inestable	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Muerte por cualquier causa	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Hospitalización por insuficiencia cardíaca [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

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

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

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

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con sitagliptina/hidrocloruro de metformina en todos los grupos de población pediátrica con diabetes mellitus tipo 2 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

Se evaluó la seguridad y la eficacia de la adición de sitagliptina en pacientes pediátricos de 10 a 17 años con diabetes tipo 2 y control glucémico inadecuado con metformina, con o sin insulina, en dos estudios durante 54 semanas. La adición de sitagliptina (administrada como sitagliptina + metformina

o sitagliptina + metformina de liberación prolongada (XR)) se comparó con la adición de placebo a metformina o metformina XR.

Si bien en el análisis conjunto de estos dos estudios se demostró la superioridad de la reducción de HbA_{1c} para sitagliptina + metformina/sitagliptina + metformina XR sobre metformina en la semana 20, los resultados de los estudios individuales fueron inconsistentes. Además, no se observó una mayor eficacia de sitagliptina + metformina/sitagliptina + metformina XR en comparación con metformina en la semana 54. Por lo tanto, sitagliptina/hidrocloruro de metformina no se debe usar en pacientes pediátricos de 10 a 17 años debido a su escasa eficacia (ver sección 4.2 para obtener información sobre uso pediátrico).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Sitagliptina/hidrocloruro de metformina

El estudio de bioequivalencia en pacientes sanos demostró que los comprimidos de terapia combinada de sitagliptina/hidrocloruro de metformina son bioequivalentes a la administración conjunta de sitagliptina e hidrocloruro de metformina como comprimidos individuales.

Las siguientes afirmaciones reflejan las propiedades farmacocinéticas de los principios activos individuales de Sitagliptina/Hidrocloruro de metformina SUN.

Sitagliptina

Absorción

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

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

Distribución

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

Biotransformación

Sitagliptina se elimina mayoritariamente de forma inalterada en la orina y el metabolismo es una vía menor. Aproximadamente, el 79 % de 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 sitagliptina. Se detectaron seis metabolitos a niveles traza y no se espera que contribuyan a la actividad inhibidora de la DPP-4 plasmática de sitagliptina. Los estudios *in vitro* indicaron que la enzima principal responsable del metabolismo limitado de sitagliptina es CYP3A4, con contribución de CYP2C8.

Los datos *in vitro* demostraron que sitagliptina no es un inhibidor de las isoenzimas CYP, CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 o 2B6 y no es inductor de CYP3A4 y CYP1A2.

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 ($t_{1/2}$) terminal aparente después de una dosis oral de 100 mg de sitagliptina fue de aproximadamente 12,4 horas. Sitagliptina se acumula sólo mínimamente con múltiples dosis. El aclaramiento renal fue de aproximadamente 350 ml/min.

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

Características en pacientes

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

Insuficiencia renal

Se realizó un ensayo a dosis única, abierto, para evaluar la farmacocinética de una dosis reducida de sitagliptina (50 mg) en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal crónica en comparación con pacientes control sanos normales. El ensayo incluyó a pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, así como pacientes con ERT en hemodiálisis. Además, los efectos de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal leve, moderada o grave (incluso ERT) fueron evaluados mediante análisis de farmacocinética poblacional.

Comparado con los voluntarios sanos normales de control, el AUC plasmático de sitagliptina aumentó aproximadamente 1,2 veces y 1,6 veces en pacientes con insuficiencia renal leve ($\text{TFG} \geq 60$ a < 90 ml/min) y pacientes con insuficiencia renal moderada ($\text{TFG} \geq 45$ a < 60 ml/min), respectivamente. Debido a que los aumentos de esta magnitud no son clínicamente significativos, no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes.

En los pacientes con insuficiencia renal moderada ($\text{TFG} \geq 30$ a < 45 ml/min), el AUC plasmático de sitagliptina aumentó aproximadamente 2 veces y aproximadamente 4 veces en los pacientes con insuficiencia renal grave ($\text{TFG} < 30$ ml/min), incluso en los pacientes con ERT en hemodiálisis. Sitagliptina se eliminó moderadamente por hemodiálisis (13,5 % durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas de duración comenzando 4 horas después de la dosis).

Insuficiencia hepática

No es necesario realizar un ajuste de la dosis de sitagliptina en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (puntuación ≤ 9 en la escala Child-Pugh). No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación > 9 en la escala Child-Pugh). Sin embargo, como sitagliptina se elimina fundamentalmente por vía renal, no se espera que la insuficiencia hepática grave afecte a la farmacocinética de 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 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 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 $T_{\text{máx}}$ es de 2,5 h. La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 mg de metformina es de aproximadamente el 50-60 % en pacientes sanos. Después de una dosis oral, la fracción no absorbida recuperada en las heces fue del 20-30 %.

Después de la administración oral, la absorción de metformina es saturable e incompleta. Se supone que la farmacocinética de la absorción de metformina no es lineal. A las dosis y pautas posológicas habituales de metformina, se alcanzan concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio a las 24-48 horas y generalmente son menores de 1 $\mu\text{g/ml}$. En estudios clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos de metformina ($C_{\text{máx}}$) no superaron los 4 $\mu\text{g/ml}$, incluso con las dosis máximas.

La comida reduce la magnitud y retrasa ligeramente la absorción de metformina. Después de la administración de una dosis de 850 mg, se observó una concentración plasmática máxima un 40 % menor, una reducción del 25 % en el AUC y una prolongación de 35 minutos del tiempo hasta la obtención de la concentración plasmática máxima. Se desconoce la relevancia clínica de esta disminución.

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

El aclaramiento renal de metformina es > 400 ml/min, lo que indica que 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.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

sitagliptina de aproximadamente 6 veces la exposición en humanos y una exposición a metformina de 2,5 veces la exposición en humanos.

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

Sitagliptina

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

No se ha demostrado que sitagliptina sea genotóxica en estudios preclínicos. Sitagliptina no resultó carcinógena en ratones. En ratas, hubo un aumento de la incidencia de adenomas hepáticos y carcinoma con niveles de exposición sistémicos 58 veces superiores al nivel de exposición en humanos. Como se ha demostrado que la hepatotoxicidad se correlaciona con la inducción de neoplasias hepáticas en ratas, este aumento de la incidencia de tumores hepáticos en ratas, probablemente fue secundario a toxicidad hepática crónica producida por la administración de esta dosis alta. Debido al elevado margen de seguridad (19 veces a este nivel sin efecto), estos cambios neoplásicos no se consideran relevantes para la situación en humanos.

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

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

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

Metformina

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Hidroxipropilcelulosa (E463)
Hidrogenofosfato de calcio (E341)
Crospovidona (E1202)
Aceite de ricino hidrogenado
Dibehenato de glicerol
Estearato de magnesio (E470b)

Recubrimiento con película

Hipromelosa
Hidroxipropilcelulosa (E463)
Dióxido de titanio (E171)
Talco (E553b)
Ácido esteárico
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frascos de PEAD (polietileno de alta densidad) con gel de sílice /desecante de carbón.
Envases de 28, 56 comprimidos recubiertos con película en frasco con cierre a prueba de niños o 200 comprimidos recubiertos con película en frasco con tapón de rosca.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132JH Hoofddorp
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sitagliptina/Hidrocloruro de metformina SUN 50 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película
EU/1/23/1720/001
EU/1/23/1720/002
EU/1/23/1720/003

Sitagliptina/Hidrocloruro de metformina SUN 50 mg/1 000 mg comprimidos recubiertos con película
EU/1/23/1720/004
EU/1/23/1720/005
EU/1/23/1720/006

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132JH Hoofddorp
Países Bajos

Terapia S.A.
Str. Fabricii nr. 124
Cluj-Napoca, 400632
Rumanía

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERNA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sitagliptina/Hidrocloruro de metformina SUN 50 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película sitagliptina/hidrocloruro de metformina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene fumarato de sitagliptina equivalente a 50 mg de sitagliptina y 850 mg de hidrocloruro de metformina

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene aceite de ricino hidrogenado
Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

28 comprimidos recubiertos con película

56 comprimidos recubiertos con película

200 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(E)S, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1720/001
EU/1/23/1720/002
EU/1/23/1720/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

sitagliptina/hidrocloruro de metformina sun 50 mg/850 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Etiqueta del frasco

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sitagliptina/Hidrocloruro de metformina SUN 50 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película sitagliptina/hidrocloruro de metformina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene fumarato de sitagliptina equivalente a 50 mg de sitagliptina y 850 mg de hidrocloruro de metformina

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene aceite de ricino hidrogenado
Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

comprimidos recubiertos con película

28 comprimidos recubiertos con película

56 comprimidos recubiertos con película

200 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(E)S, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Logo Sun Pharma

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERNA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sitagliptina/Hidrocloruro de metformina SUN 50 mg/1 000 mg comprimidos recubiertos con película sitagliptina/hidrocloruro de metformina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene fumarato de sitagliptina equivalente a 50 mg de sitagliptina y 1 000 mg de hidrocloruro de metformina

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene aceite de ricino hidrogenado
Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

comprimidos recubiertos con película

28 comprimidos recubiertos con película

56 comprimidos recubiertos con película

200 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(E)S, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1720/004
EU/1/23/1720/005
EU/1/23/1720/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

sitagliptina/hidrocloruro de metfomina sun 50 mg/1 000 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Etiqueta del frasco

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sitagliptina/Hidrocloruro de metformina SUN 50 mg/1 000 mg comprimidos recubiertos con película sitagliptina/hidrocloruro de metformina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene fumarato de sitagliptina equivalente a 50 mg de sitagliptina y 1 000 mg de hidrocloruro de metformina

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene aceite de ricino hidrogenado
Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

comprimidos recubiertos con película

28 comprimidos recubiertos con película

56 comprimidos recubiertos con película

200 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(E)S, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Logo Sun Pharma

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Sitagliptina/Hidrocloruro de metformina SUN 50 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película

Sitagliptina/Hidrocloruro de metformina SUN 50 mg/1 000 mg comprimidos recubiertos con película
sitagliptina/hidrocloruro de metformina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Sitagliptina/Hidrocloruro de metformina SUN y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Sitagliptina/Hidrocloruro de metformina SUN
3. Cómo tomar Sitagliptina/Hidrocloruro de metformina SUN
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Sitagliptina/Hidrocloruro de metformina SUN
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Sitagliptina/Hidrocloruro de metformina SUN y para qué se utiliza

Sitagliptina/Hidrocloruro de metformina SUN contiene dos medicamentos distintos, llamados sitagliptina y metformina.

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

Actúan conjuntamente para controlar los niveles de azúcar en la sangre en pacientes adultos con una forma de diabetes llamada “diabetes mellitus tipo 2”. Este medicamento ayuda a aumentar los niveles de insulina producida después de una comida y reduce la cantidad de azúcar producida por su cuerpo.

Junto con la dieta y el ejercicio, este medicamento le ayuda a bajar su nivel de azúcar en la sangre. Este medicamento se puede usar sólo o con ciertos medicamentos para la diabetes (insulina, sulfonilureas o glitazonas).

¿Qué es la diabetes tipo 2?

La diabetes tipo 2 es una enfermedad en la que su cuerpo no produce insulina suficiente y la insulina que produce su cuerpo no funciona tan bien como debería. Su cuerpo puede también producir demasiado azúcar. Cuando esto ocurre, se acumula azúcar (glucosa) en la sangre. Esto puede conducir a problemas médicos graves, como enfermedades que afectan al corazón (cardíacas), enfermedades que afectan al riñón (renales), ceguera y amputaciones.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Sitagliptina/Hidrocloruro de metformina SUN

No tome Sitagliptina/Hidrocloruro de metformina SUN

- si es alérgico a sitagliptina, a metformina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)

- si tiene una reducción grave de la función renal
- si tiene diabetes no controlada con, por ejemplo, hiperglucemia grave (glucosa alta en sangre), náuseas, vómitos, diarrea, pérdida rápida de peso, acidosis láctica (ver “Riesgo de acidosis láctica” a continuación) o cetoacidosis. La cetoacidosis es un trastorno en el que las sustancias llamadas “cuerpos cetónicos” se acumulan en la sangre, lo que puede conducir a un pre-coma diabético. Los síntomas incluyen dolor de estómago, respiración rápida y profunda, somnolencia o que su aliento desarrolle un aroma afrutado poco habitual
- si tiene una infección grave o está deshidratado
- si le van a hacer una radiografía para la que deben inyectarle un contraste. Necesitará dejar de tomar Sitagliptina/Hidrocloruro de metformina SUN en el momento de la radiografía y durante 2 o más días después, tal como le indique su médico, dependiendo del funcionamiento de sus riñones
- si ha tenido recientemente un ataque al corazón o tiene problemas circulatorios graves, como “shock” o dificultades para respirar
- si tiene problemas de hígado (hepáticos)
- si bebe alcohol en exceso (ya sea cada día o sólo de vez en cuando)
- si se encuentra en periodo de lactancia.

No tome Sitagliptina/Hidrocloruro de metformina SUN si le afecta cualquiera de las circunstancias anteriores y consulte con su médico acerca de otras formas de controlar su diabetes. Si no está seguro, consulte con su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Sitagliptina/Hidrocloruro de metformina SUN.

Advertencias y precauciones

Han sido comunicados casos de inflamación del páncreas (pancreatitis) en pacientes tratados con sitagliptina/hidrocloruro de metformina (ver sección 4).

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

Riesgo de acidosis láctica

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

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

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

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

Los síntomas de la acidosis láctica incluyen:

- vómitos
- dolor de estómago (dolor abdominal)
- calambres musculares
- sensación general de malestar, con un cansancio intenso
- dificultad para respirar
- reducción de la temperatura corporal y de la frecuencia de los latidos del corazón

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

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Sitagliptina/Hidrocloruro de metformina SUN:

- si padece o ha padecido una enfermedad del páncreas (como pancreatitis)
- si padece o ha padecido cálculos biliares, adicción al alcohol o tiene los niveles en sangre muy altos de triglicéridos (un tipo de grasa). Estas situaciones médicas pueden incrementar su probabilidad de desarrollar pancreatitis (ver sección 4)
- si tiene diabetes tipo 1. Esta enfermedad también puede llamarse diabetes dependiente de insulina
- si tiene o ha tenido una reacción alérgica a sitagliptina, metformina o Sitagliptina/Hidrocloruro de metformina SUN (ver sección 4)
- si a la vez que Sitagliptina/Hidrocloruro de metformina SUN está tomando una sulfonilurea o insulina, otros medicamentos para la diabetes, porque puede sufrir bajadas de los niveles de azúcar en la sangre (hipoglucemia). Puede que su médico considere necesario reducir la dosis de la sulfonilurea o insulina que está tomando

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

Si no está seguro de si le afecta alguna de las circunstancias anteriores, consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Sitagliptina/Hidrocloruro de metformina SUN.

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

Niños y adolescentes

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

Otros medicamentos y Sitagliptina/Hidrocloruro de metformina SUN

Si necesita que se le administre en su torrente sanguíneo una inyección de un medio de contraste que contiene yodo, por ejemplo, en el contexto de una radiografía o de una exploración, debe dejar de tomar Sitagliptina/Hidrocloruro de metformina SUN antes de la inyección o en el momento de la misma. Su médico decidirá cuándo debe interrumpir el tratamiento con Sitagliptina/Hidrocloruro de metformina SUN y cuándo reiniciarlo.

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

- medicamentos (tomados por vía oral, inhalación o inyección) utilizados para tratar enfermedades que producen inflamación, como el asma y la artritis (corticosteroides)
- medicamentos que incrementan la producción de orina (diuréticos)
- medicamentos utilizados para tratar el dolor y la inflamación (AINEs e inhibidores de la COX-2, como ibuprofeno y celecoxib)
- ciertos medicamentos para tratar la hipertensión (inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina II)
- medicamentos específicos para el tratamiento del asma bronquial (simpaticomiméticos β)
- agentes de contraste yodados o medicamentos que contengan alcohol
- ciertos medicamentos utilizados para tratar problemas de estómago como cimetidina
- ranolazina, un medicamento utilizado para tratar la angina de pecho
- dolutegravir, un medicamento utilizado para tratar la infección por VIH

- vandetanib, un medicamento utilizado para tratar un tipo específico de cáncer de tiroides (cáncer medular de tiroides)
- digoxina (para tratar el latido cardiaco irregular y otros problemas del corazón). Se puede necesitar comprobar el nivel de digoxina en su sangre si está tomando Sitagliptina/Hidrocloruro de metformina SUN.

Toma de Sitagliptina/Hidrocloruro de metformina SUN con alcohol

Evite la ingesta excesiva de alcohol mientras toma Sitagliptina/Hidrocloruro de metformina SUN, ya que esto puede incrementar el riesgo de acidosis láctica (ver sección “Advertencias y precauciones”).

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. No debe tomar este medicamento durante el embarazo o si se encuentra en periodo de lactancia. Ver sección 2, “No tome Sitagliptina/Hidrocloruro de metformina SUN”.

Conducción y uso de máquinas

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

Tomar este medicamento junto con los medicamentos llamados sulfonilureas o con insulina puede producir hipoglucemia, que puede afectar a su capacidad para conducir y usar máquinas o trabajar sin un punto de apoyo seguro.

Sitagliptina/Hidrocloruro de metformina SUN contiene aceite de ricino hidrogenado

Este medicamento puede provocar molestias de estómago y diarrea porque contiene aceite de ricino hidrogenado.

3. Cómo tomar Sitagliptina/Hidrocloruro de metformina SUN

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

- Tome un comprimido:
 - dos veces al día por vía oral
 - con alimentos para reducir la probabilidad de que sienta molestias en el estómago
- Puede que su médico tenga que aumentar la dosis para controlar los niveles de azúcar en la sangre.
- Si usted tiene una función renal reducida, su médico le puede recetar una dosis menor.

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

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

Si toma más Sitagliptina/Hidrocloruro de metformina SUN del que debe

Si toma más de la dosis recetada de este medicamento, póngase en contacto con su médico inmediatamente. Vaya al hospital si usted tiene síntomas de acidosis láctica tales como sensación de frío o malestar, náuseas o vómitos intensos, dolor de estómago, pérdida inexplicable de peso, calambres musculares o respiración agitada (ver sección “Advertencias y precauciones”).

Si olvidó tomar Sitagliptina/Hidrocloruro de metformina SUN

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

Si interrumpe el tratamiento con Sitagliptina/Hidrocloruro de metformina SUN

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

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

DEJE de tomar Sitagliptina/Hidrocloruro de metformina SUN y acuda al médico inmediatamente si nota cualquiera de los siguientes efectos adversos graves:

- Dolor intenso y persistente en el abdomen (zona del estómago) que puede llegar hasta la espalda con o sin náuseas y vómitos, ya que estos pueden ser signos de una inflamación del páncreas (pancreatitis).

Sitagliptina/Hidrocloruro de metformina puede causar un efecto adverso muy raro (puede afectar hasta 1 de cada 10 000 personas), pero muy grave, llamado acidosis láctica (ver sección “Advertencias y precauciones”). Si esto le ocurre, debe **dejar de tomar Sitagliptina/Hidrocloruro de metformina SUN y ponerse en contacto con un médico o el hospital más cercano inmediatamente**, ya que la acidosis láctica puede conducir al coma.

Si usted tiene una reacción alérgica grave (frecuencia no conocida), incluyendo erupción cutánea, urticaria, ampollas en la piel/descamación de la piel e hinchazón de la cara, labios, lengua y garganta que puede causar dificultad al respirar o tragar, deje de tomar este medicamento y consulte con su médico inmediatamente. Su médico le prescribirá un medicamento para tratar la reacción alérgica y le cambiará el medicamento para el tratamiento de la diabetes.

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

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas): nivel bajo de azúcar en sangre, náuseas, gases, vómito

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): dolor de estómago, diarrea, estreñimiento, somnolencia

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

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

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

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

Frecuentes: hinchazón de manos o piernas

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

Muy frecuentes: niveles bajos de azúcar en la sangre

Poco frecuentes: sequedad de boca, dolor de cabeza

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

Frecuentes: niveles bajos de azúcar en la sangre, dolor de cabeza, infección de las vías respiratorias superiores, congestión o mucosidad nasal y dolor de garganta, artrosis, dolor en el brazo o la pierna

Poco frecuentes: mareos, estreñimiento, picor

Rara: reducción del número de plaquetas

Frecuencia no conocida: problemas de riñón (que en ocasiones requieren diálisis), vómitos, dolor en las articulaciones, dolor muscular, dolor de espalda, enfermedad intersticial de los pulmones, penfigoide bulloso (un tipo de ampolla en la piel)

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

Muy frecuentes: náuseas, vómitos, diarrea, dolor de estómago y pérdida del apetito. Estos síntomas pueden aparecer cuando usted empieza a tomar metformina y habitualmente desaparecen

Frecuentes: sabor metálico

Muy raros: reducción de los niveles de vitamina B12, hepatitis (un problema del hígado), urticaria, enrojecimiento de la piel (erupción) o picor

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice Vwww.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.


5. Conservación de Sitagliptina/Hidrocloruro de metformina SUN

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Deposite los envases y los

medicamentos que no necesita en el Punto SIGRE  de la farmacia. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Sitagliptina/Hidrocloruro de metformina SUN

- Los principios activos son sitagliptina y metformina.
 - o Cada comprimido recubierto con película de Sitagliptina/Hidrocloruro de metformina SUN 50 mg/850 mg contiene fumarato de sitagliptina equivalente a 50 mg de sitagliptina y 850 mg de hidrocloruro de metformina.

- Cada comprimido recubierto con película de Sitagliptina/Hidrocloruro de metformina SUN 50 mg/1 000 mg contiene fumarato de sitagliptina equivalente a 50 mg de sitagliptina y 1 000 mg de hidrocloruro de metformina.
- Los demás componentes son:
 - Núcleo del comprimido: hidroxipropilcelulosa (E463), hidrogenofosfato de calcio (E341), crospovidona (E1202), aceite de ricino hidrogenado (ver sección 2), dibehenato de glicerol, estearato de magnesio (E470b).
 - Recubrimiento con película: hipromelosa, hidroxipropilcelulosa (E463), dióxido de tritanio (E171), talco (E553b), ácido esteárico, óxido de hierro rojo (E172) y óxido de hierro amarillo (E172).

Aspecto del producto y contenido del envase

- Los comprimidos recubiertos con película de Sitagliptina/Hidrocloruro de metformina SUN 50 mg/850 mg son de forma ovalada, de color rosa, de dimensiones aproximadas 20 mm x 10 mm x 6 mm, y con la inscripción “SC1” en una cara.
- Los comprimidos recubiertos con película de Sitagliptina/Hidrocloruro de metformina SUN 50 mg/1 000 mg son de forma ovalada, de color marrón a marrón-rojizo, de dimensiones aproximadas 22 mm x 11 mm x 7 mm y con la inscripción “SC7” en una cara.

Frascos de polietileno de alta densidad (PEAD) con con gel de sílice /desecante de carbón.
Envases de 28 y 56 comprimidos recubiertos con película en frasco con cierre a prueba de niños o 200 comprimidos en frasco con cierre de rosca.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132JH Hoofddorp
Países Bajos

Responsable de la fabricación

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132JH Hoofddorp
Países Bajos

Terapia S.A.
Str. Fabricii nr. 124
Cluj-Napoca, 400632
Rumanía

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/
Danmark/Esti/Ελλάδα/Hrvatska/Ireland/Ísland/
Κύπρος/Latvija/Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/
Malta/Nederland/Norge/Österreich/Portugal/
Slovenija/Slovenská republika/Suomi/Finland/Sverige**
Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland/Pays-Bas/Niederlande/Нидерландия/Nizozemsko/
Nederlandene/Holland/Ολλανδία/Nizozemska/The Netherlands/Holland/

Ολλανδία/Nīderlande/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/Hollandia/
L-Olanda/Nederland/Nederland/Niederlande/Paises Baixos/
Nizozemska/Holandsko/Alankomaat/Nederländerna/Nederländerna
Tel./τηλ./tlf./τηλ./Sími/τηλ./Tlf./Puh./
+31 (0)23 568 5501

Deutschland

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Deutschland
Tel. +49 (0) 214 40399 0

España

Sun Pharma Laboratorios, S.L.
Rambla de Catalunya 53-55
08007 Barcelona
España
tel. +34 93 342 78 90

France

Sun Pharma France
11-15, Quai de Dion Bouton
92800 Puteaux
France
Tel. +33 1 41 44 44 50

Italia

Sun Pharma Italia Srl
Viale Giulio Richard, 3
20143 Milano
Italia
tel. +39 02 33 49 07 93

Polska

Ranbaxy (Poland) Sp. Z o. o.
ul. Kubickiego 11
02-954 Warszawa
Polska
Tel. +48 22 642 07 75

România

Terapia S.A.
Str. Fabricii nr 124
Cluj-Napoca, Județul Cluj
România
Tel. +40 (264) 501 500

United Kingdom (Northern Ireland)

Sun Pharma UK Limited
6-9 The Square
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1FW
United Kingdom
Tel. +44 (0) 208 848 8688

Fecha de la última revisión de este prospecto: .

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.