FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Estequen 50 mg/1.000 mg comprimidos de liberación modificada
Estequen 100 mg/1.000 mg comprimidos de liberación modificada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Estequen 50 mg/1.000 mg comprimidos de liberación modificada:
Cada comprimido contiene sitagliptina hidrocloruro monohidrato equivalente a 50 mg de sitagliptina y 1.000 mg de metformina hidrocloruro.

Estequen 100 mg/1.000 mg comprimidos de liberación modificada:
Cada comprimido contiene sitagliptina hidrocloruro monohidrato equivalente a 100 mg de sitagliptina y 1.000 mg de metformina hidrocloruro.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación modificada (comprimido).

Estequen 50 mg/1.000 mg comprimidos de liberación modificada:
Comprimido de color blanco, forma ovalada, biconvexo, de aproximadamente 22,2 mm x 10,8 mm, con la inscripción "50" en una cara y "1000" en la otra cara.

Estequen 100 mg/1.000 mg comprimidos de liberación modificada:
Comprimido de color naranja, forma ovalada, biconvexo, de aproximadamente 22,2 mm x 10,8 mm, con la inscripción "100" en una cara y "1000" en la otra cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Para pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2:

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

Sitagliptina/Metformina está indicado como adyuvante a la dieta y el ejercicio junto con un agonista del receptor gamma activado de proliferador de peroxisoma (PPARγ) (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 PPARγ.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Sitagliptina/Metformina 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 antihiperglucémico con sitagliptina/metformina se debe individualizar basándose en la pauta posológica actual del paciente, su eficacia y tolerancia, sin superar la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg de sitagliptina y 2.000 mg de metformina.

En pacientes que ya están siendo tratados con metformina, la dosis inicial consiste en 100 mg de sitagliptina junto con la dosis de metformina que ya esté tomando el paciente una vez al día.

Pacientes que ya están siendo tratados con metformina en forma de liberación inmediata dos veces al día, pueden cambiar a la administración conjunta de sitagliptina/metformina una vez al día con la misma dosis total diaria de metformina.

Para pacientes que se les esté tratando con una dosis diaria de 1.000 mg de metformina en comprimidos (de liberación prolongada o liberación inmediata), se recomienda sitagliptina/metformina 100 mg/ 1.000 mg una vez al día. Para pacientes que ya se les esté tratando con una dosis diaria de 2.000 mg de metformina en comprimidos (de liberación prolongada o liberación inmediata), se recomienda sitagliptina/metformina 50/1.000 mg (2 comprimidos una vez al día) como terapia de mantenimiento.

Para pacientes que ya se les esté tratando con una dosis diaria de 1.500 mg de metformina hidrocloruro (de liberación prolongada o inmediata), se puede proponer el cambio a la administración simultánea de un comprimido de sitagliptina/metformina 50/500 mg y un comprimido de sitagliptina/metformina 50/1.000 mg.

Para pacientes que ya se les esté tratando con una dosis diaria superior a 2.000 mg de metformina hidrocloruro, no se recomienda el cambio a la combinación de sitagliptina y metformina.

Para pacientes que no toleran tomar 2 comprimidos una vez al día de sitagliptina/metformina 50/1.000 mg, se puede proponer el tomar un comprimido de sitagliptina/metformina 50/1.000 mg dos veces al día con las comidas.

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

Posología para pacientes que no se controlen adecuadamente con su dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia
En pacientes no controlados adecuadamente con metformina en monoterapia, la dosis inicial habitual consiste en 100 mg de sitagliptina una vez al día junto con la dosis de metformina que ya esté tomando el paciente.

Posología para pacientes que ya se les esté tratando con la combinación de sitagliptina y metformina
En pacientes que cambian desde la administración conjunta de sitagliptina y metformina, Sitagliptina/Metformina 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 100 mg de sitagliptina al día y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente. Cuando sitagliptina/metformina se usa en combinación con una sulfonilurea, puede ser necesaria una dosis menor de la sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

Para las diferentes dosis de metformina, sitagliptina/metformina está disponible en concentraciones de 50 mg de sitagliptina junto con 500 mg de metformina hidrocloruro, 50 mg de sitagliptina junto con 1.000 mg de metformina hidrocloruro, o en concetracciones de 100 mg de sitagliptina junto con 1.000 mg de metformina hidrocloruro.

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

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

Se deben revisar los factores que puedan incrementar el riesgo de acidosis láctica (ver sección 4.4) antes de considerar el inicio con metformina en pacientes con TFG < 60 ml/min.

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

TFG ml/min	**Metformina (de liberación prolongada)**	**Sitagliptina**
60-89	La dosis máxima diaria es de 2.000 mg Se puede considerar la reducción de la dosis en relación al deterioro de la función renal.	La dosis máxima diaria es 100 mg.
45-59	La dosis máxima diaria es de 2.000 mg La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	La dosis máxima diaria es 100 mg.
30-44	La dosis máxima diaria es de 1.000 mg La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	La dosis máxima diaria es 50 mg.
< 30	Metformina está contraindicada.	La dosis máxima diaria es 25 mg.

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

Pacientes de edad avanzada
Como la metformina y la sitagliptina se excretan por el riñón, sitagliptina/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 la metformina, especialmente en las personas de edad avanzada (ver las secciones 4.3 y 4.4).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

Forma de administración
Vía oral.
Tragar los comprimidos junto con un vaso de agua. No masticar.
Sitagliptina/metformina se debe administrar con las comidas para reducir las reacciones adversas gastrointestinales asociadas a la metformina.

4.3. Contraindicaciones

Sitagliptina/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 cardiaca 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/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 la sitagliptina (con o sin tratamiento de apoyo), pero muy raramente han sido notificados casos de pancreatitis necrosante o hemorrágica y/o muerte. Si hay sospecha de pancreatitis, tanto la administración de sitagliptina/metformina como la de otros medicamentos potencialmente sospechosos debe ser interrumpida; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento con sitagliptina/metformina. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

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

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

Pacientes con enfermedades mitocondriales conocidas o con sospecha de enfermedades mitocondriales
En los pacientes con enfermedades mitocondriales conocidas, como el síndrome de encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios similares a ictus (MELAS) y la diabetes de herencia materna y sordera (MIDD), no se recomienda el uso de metformina debido al riesgo de exacerbación de la acidosis láctica y de complicaciones neurológicas que pueden provocar un empeoramiento de la enfermedad.

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

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

Hipoglucemia
Los pacientes que reciben sitagliptina/metformina 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/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/metformina se debe interrumpir.

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

Cambio en el estado clínico de pacientes con diabetes tipo 2 previamente controlada
Cualquier paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada con sitagliptina/metformina 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 electrólitos 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.

Deficiencia de vitamina B12
La metformina puede reducir los niveles séricos de vitamina B12. El riesgo de niveles bajos de vitamina B12 aumenta al aumentar la dosis de metformina, la duración del tratamiento y/o en pacientes con factores de riesgo que se sabe causan deficiencia de vitamina B12. En caso de sospecha de deficiencia de vitamina B12 (como anemia o neuropatía), se deben controlar los niveles séricos de vitamina B12. Podría ser necesario un control periódico de la vitamina B12 en pacientes con factores de riesgo de deficiencia de vitamina B12. El tratamiento con metformina debe continuarse mientras sea tolerado y no esté contraindicado, y se debe proporcionar un tratamiento correctivo adecuado para la deficiencia de vitamina B12 de acuerdo con las directrices clínicas actuales.

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración conjunta de dosis múltiples de sitagliptina junto con metformina no alteró significativamente la farmacocinética de la sitagliptina ni de la metformina en pacientes con diabetes tipo 2.

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

Uso concomitante no recomendado

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

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

El uso concomitante de medicamentos que interfieren con los sistemas frecuentes de transporte tubular renal implicados en la eliminación renal de metformina (p. ej., el transportador 2 de catión orgánico [OCT2]/inhibidores de extrusión de multifármacos y toxinas [MATE] tales como ranolazina, vandetanib, dolutegravir y cimetidina) podría aumentar la exposición sistémica a metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Considerar los beneficios y los riesgos del uso concomitante. Cuando se coadministran tales medicamentos, se debe considerar realizar una vigilancia estrecha del control glucémico, el ajuste de dosis dentro de la posología recomendada y cambios en el tratamiento diabético.

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

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

Efectos de otros medicamentos sobre la sitagliptina

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

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

Los estudios de transporte *in vitro* demostraron que la sitagliptina es un sustrato de la glucoproteína P y del transportador de aniones orgánicos-3 (OAT3). El transporte de la sitagliptina mediado por OAT3 fue inhibido *in vitro* por el probenecid, aunque el riesgo de interacciones clínicamente significativas se considera que es bajo. No se ha evaluado *in vivo* la administración concomitante de inhibidores de OAT3.

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

Efectos de la sitagliptina sobre otros medicamentos

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

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

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

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

No se debe utilizar sitagliptina/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 la sitagliptina como la metformina se excretan en la leche de ratas lactantes. La metformina se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Se desconoce si la sitagliptina se excreta en la leche materna. Por tanto, no se debe usar sitagliptina/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/metformina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, al conducir o utilizar máquinas, se debe tener en cuenta que se han notificado mareos y somnolencia con la utilización de sitagliptina.

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

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
No se han realizado ensayos clínicos terapéuticos con los comprimidos de sitagliptina/metformina, pero se ha demostrado la bioequivalencia del medicamento de referencia que contiene sitagliptina/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 %).

Sitagliptina y metformina
Tabla de reacciones adversas
A continuación se enumeran las reacciones adversas por término preferido de MedDRA, por el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia absoluta (Tabla 1). Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Tabla 1: 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
Disminución/deficiencia de vitamina B12[†]	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	
somnolencia	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
enfermedad pulmonar intersticial[*]	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	
diarrea	Poco frecuente
náuseas	Frecuente
flatulencia	Frecuente
estreñimiento	Poco frecuente
dolor abdominal superior	Poco frecuente
vómitos	Frecuente
pancreatitis aguda[*,†,‡]	Frecuencia no conocida
pancreatitis hemorrágica mortal y no mortal y pancreatitis necrosante[*,†]	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
prurito[*]	Poco frecuente
angioedema[*,†]	Frecuencia no conocida
erupción cutánea[*,†]	Frecuencia no conocida
urticaria[*,†]	Frecuencia no conocida
vasculitis cutánea[*,†]	Frecuencia no conocida
enfermedades exfoliativas de la piel incluyendo síndrome de Stevens-Johnson[*,†]	Frecuencia no conocida
penfigoide bulloso[*]	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
artralgia[*]	Frecuencia no conocida
mialgia[*]	Frecuencia no conocida
dolor en una extremidad[*]	Frecuencia no conocida
dolor de espalda[*]	Frecuencia no conocida
artropatía[*]	Frecuencia no conocida

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Reacción adversa	Frecuencia de la reacción adversa
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).

Las categorías de frecuencia se basan en la información disponible de la Ficha Técnica de metformina en la UE.

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

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 m^2) 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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Durante ensayos clínicos controlados en pacientes sanos, fueron administradas dosis únicas de hasta 800 mg de sitagliptina. En uno de los ensayos clínicos, se observaron aumentos mínimos del QTc, no considerados clínicamente relevantes, con una dosis de 800 mg de sitagliptina. No se dispone de experiencia de tratamiento en ensayos clínicos con dosis superiores a 800 mg. En ensayos a dosis múltiples fase I, no se observaron reacciones adversas clínicas relacionadas con la dosis con la administración de sitagliptina a dosis de hasta 600 mg al día durante períodos de hasta 10 días y 400 mg al día durante períodos de hasta 28 días.

Una sobredosis elevada de metformina (o riesgos coexistentes de acidosis láctica) puede producir acidosis láctica, que se considera una emergencia médica y se debe tratar en el hospital. El método más eficaz para eliminar el lactato y la metformina es la hemodiálisis.

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

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

Sitagliptina
Mecanismo de acción
Sitagliptina hidrocloruro monohidrato 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, la sitagliptina aumenta los niveles de dos hormonas incretinas activas conocidas, el péptido-1 parecido al glucagón (GLP-1) y el polipéptido insulinotrópico 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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

la secreción de glucagón. La sitagliptina es un inhibidor potente y muy selectivo de la enzima DPP-4 y, a concentraciones terapéuticas, no inhibe las enzimas estrechamente relacionadas DPP-8 ó DPP-9. La sitagliptina difiere en estructura química y acción farmacológica de los análogos de la GLP-1, la insulina, las sulfonilureas o las meglitinidas, las biguanidas, los agonistas del receptor gamma activado por proliferadores del peroxisoma (PPARγ), 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, la sitagliptina mejoró el control glucémico tanto cuando se usó en monoterapia como en tratamiento de combinación en pacientes adultos con diabetes tipo 2.

En ensayos clínicos, la 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, la 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 PPARγ
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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 2. La adición de sitagliptina a insulina proporcionó mejoras significativas en los parámetros glucémicos. No hubo cambios significativos en el peso corporal desde el valor basal en ningún grupo.

Tabla 2: 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)

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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) ‖: 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 antihiperglucémico previo y valor basal.
‡ p< 0,001 en comparación con placebo o placebo + terapia combinada.
‖ 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 la 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 la 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

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

La metformina puede actuar a través de tres mecanismos:

- Mediante reducción de la producción de glucosa hepática, inhibiendo la gluconeogénesis y la glucogenólisis.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

- En el músculo, aumentando moderadamente la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación y la utilización de glucosa periférica
- Retrasando la absorción de glucosa intestinal.

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

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

En 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 ≥ 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 m^2) 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 m^2. 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 m^2).

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.

El criterio de valoración principal cardiovascular fue una combinación del primer evento confirmado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal u hospitalización por angina inestable. Los criterios de valoración secundarios cardiovasculares incluyeron el primer evento confirmado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal; aparición de los componentes individuales del criterio de valoración principal compuesto; la mortalidad por cualquier causa; y la hospitalización por insuficiencia cardiaca 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 cardiaca comparado con el tratamiento habitual sin sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 (Tabla 3).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

	Sitagliptina 100 mg		Placebo			
	N (%)	Tasa de incidencia por 100 pacientes-año*	N (%)	Tasa de incidencia por 100 pacientes-año*	Cociente de riesgos (Hazard Ratio) (IC del 95 %)	Valor de p†
Análisis de la población por intención de tratar						
Número de pacientes	**7.332**		**7.339**			
Criterio de valoración principal compuesto (Muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal u hospitalización por angina inestable)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	<0,001
Criterio de valoración secundario compuesto (Muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	<0,001
Resultado secundario						
Muerte cardiovascular	380	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89-	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 cardiaca‡	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 × (número total de pacientes con ≥ 1 acontecimiento durante el período de exposición elegible dividido por el total de pacientes-año de seguimiento).

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

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Población pediátrica
La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con sitagliptina/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/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/metformina
El estudio de bioequivalencia en pacientes sanos demostró que los comprimidos de terapia combinada de sitagliptina/metformina hidrocloruro son bioequivalentes a la administración conjunta de sitagliptina fosfato y metformina hidrocloruro como comprimidos individuales.

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

Sitagliptina
Absorción
Después de la administración oral de una dosis de 100 mg a pacientes sanos, la sitagliptina se absorbió rápidamente, produciéndose concentraciones plasmáticas máximas (mediana de $T_{máx}$) 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 la sitagliptina es de aproximadamente el 87 %. Como la administración de sitagliptina con una comida rica en grasas no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética del fármaco, la sitagliptina puede administrarse con o sin alimentos.

El AUC plasmático de la sitagliptina aumentó de forma proporcional a la dosis. No se estableció la proporcionalidad a la dosis para $C_{máx}$ 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 de equilibrio después de una dosis intravenosa única de 100 mg de sitagliptina a pacientes sanos es de aproximadamente 198 litros. La fracción de sitagliptina unida reversiblemente a las proteínas plasmáticas es baja (38 %).

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

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

Eliminación
Después de la administración de una dosis oral de [^{14}C]sitagliptina a pacientes sanos, aproximadamente el 100 % de la radiactividad administrada se eliminó en las heces (13 %) o la orina (87 %) en la semana siguiente a la administración. La semivida ($t_{½}$) terminal aparente después de una dosis oral de 100 mg de sitagliptina fue de aproximadamente 12,4 horas. La sitagliptina se acumula sólo mínimamente con múltiples dosis. El aclaramiento renal fue de aproximadamente 350 ml/min.

La eliminación de la sitagliptina se produce fundamentalmente por excreción renal y conlleva secreción tubular activa. La sitagliptina es un sustrato del transportador de aniones orgánicos humano 3 (hOAT-3) que puede participar en la eliminación renal de la sitagliptina. No se ha establecido la importancia clínica de hOAT-3 en el transporte de la sitagliptina. La sitagliptina es también un sustrato de la glucoproteína P, que puede estar implicada también en la mediación de la eliminación renal de la sitagliptina. Sin embargo, la ciclosporina, un inhibidor de la glucoproteína P, no redujo el aclaramiento renal de la sitagliptina. La sitagliptina no es un sustrato de los transportadores OCT2 o OAT1 o PEP1T1/2. *In vitro*, la sitagliptina no inhibió el transporte mediado por OAT3 (CI50 = 160 μM) o la glucoproteína P (hasta 250 μM) a concentraciones plasmáticas terapéuticamente relevantes. En un ensayo clínico, la sitagliptina tuvo un efecto pequeño sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina, lo que indica que la sitagliptina podría ser un inhibidor leve de la glucoproteína P.

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

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

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

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

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

Pacientes de edad avanzada
No se requiere realizar un ajuste de la dosis en base a la edad de los pacientes. La edad no tuvo un impacto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de la sitagliptina de acuerdo con un análisis

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 considera una diferencia clínicamente significativa en comparación a pacientes adultos con la relación plana de PK/PD entre la dosis de 50 mg y 100 mg.
No se han realizado estudios con sitagliptina en pacientes pediátricos < 10 años.

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

Metformina
Absorción
Después de una dosis oral de un comprimido de liberación prolongada, la absorción de metformina es significativamente retrasada en comparación a un comprimido de liberación inmediata con un T_{max} de 7 horas (el T_{max} del comprimido de liberación inmediata es 2,5 h).

En estado de equilibrio, al igual que la formulación de liberación inmediata, C_{max} y AUC no aumentan de forma proporcional a la dosis administrada. Después de la administración de una dosis oral unica de 2.000 mg de metformina comprimidos de liberación prolongada, se observó un AUC similar al observado tras la administración de 1.000 mg de metformina en comprimidos de liberación inmediata dos veces al dia.

La variabilidad intrasujeto de C_{max} y AUC de metformina de liberación prolongada es comparable a la observada con metformina en comprimidos de liberación inmediata.
Cuando el comprimido de liberación prolongada se administra en ayunas, el AUC disminuye en un 30 % (tanto la C_{max} como el T_{max} no se ven afectadas).
La absorción media de metformina en formulación de liberación prolongada casi no se ve alterada por la composición de la comida.
No se observa acumulación tras la administración repetida de hasta 2.000 mg de metformina en forma de comprimidos de liberación prolongada.

Después de la administración oral unica de un comprimido de liberación prolongada de 1.000 mg de metformina junto con comida, se alcanza una concentración plasmática máxima media de aproximadamente 1.170 ng/ml con una mediana de tiempo de 6,75 horas (rango de 4 a 12 horas).
Cuando se administra un comprimido de liberación prolongada de 1.000 mg con comida, el AUC aumenta hasta un 62% (prolongación de 2 horas del $T_{max,}$ sin cambio significativo en C_{max}).

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

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Eliminación
El aclaramiento renal de la metformina es > 400 ml/min, lo que indica que la metformina se elimina por filtración glomerular y secreción tubular. Después de una dosis oral, la semivida de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 6,5 h. Cuando la función renal está afectada, el aclaramiento renal se reduce en proporción al de la creatinina y por tanto, se prolonga la semivida de eliminación, conduciendo a niveles aumentados de metformina en el plasma.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

Capa de liberación prolongada de metformina
Hipromelosa
Estearato de magnesio

Capa de liberación inmediata de sitagliptina
Hidrogeno fosfato de calcio
Celulosa microcristalina
Estearil fumarato sódico
Croscarmelosa sódica

Estequen 100 mg/1.000 mg
Recubrimiento- Opadry II naranja
Poli (alcohol vinílico) parcialmente hidrolizado
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 4000
Talco
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)

Estequen 50 mg/1.000 mg
Recubrimiento- Opadry II amarillo
Poli (alcohol vinílico)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 4000
Talco

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de PVC/PVDC/ aluminio.
Envases de 14, 28, 30, 56, 60, 98, 112, 180 y 200 comprimidos de liberación modificada.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Teva GmbH
Graf-Arco-Str. 3 Ulm, 89079
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Abril 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

04/2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/)

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS