FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sitagliptina/Metformina Pharmazac 50 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Sitagliptina/Metformina Pharmazac 50 mg/1000 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Sitagliptina/Metformina Pharmazac 50 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido contiene sitagliptina hidrocloruro equivalente a 50 mg de sitagliptina y 850 mg de metformina hidrocloruro.

Sitagliptina/Metformina Pharmazac 50 mg/1000 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido contiene sitagliptina hidrocloruro equivalente a 50 mg de sitagliptina y 1000 mg de metformina hidrocloruro.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Sitagliptina/Metformina Pharmazac 50 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Comprimidos recubiertos con película de color rosa con unas medidas de 20,2 mm x 9,9 mm, con «L50» grabado en una cara y con la otra cara lisa.

Sitagliptina/Metformina Pharmazac 50 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Comprimidos recubiertos con película de color rojo con unas medidas de 21,4 mm x 10,5 mm, con «H50» grabado en una cara y con la otra cara lisa.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Para pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2:

Sitagliptina/Metformina está indicado como adyuvante a la dieta y al 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, una terapia triple combinada) 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 peroxisomal (PPARγ) (es decir, una tiazolidinediona) como terapia triple combinada 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología
La dosis del tratamiento antihiperglucémico con Sitagliptina/Metformina debe ser individualizada basándose en el régimen actual del paciente, la efectividad y la tolerabilidad, sin exceder la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg de sitagliptina.

Adultos con un funcionamiento renal normal (GFR ≥ 90 mL/min)

Para pacientes controlados de manera inadecuada con la dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia
Para los pacientes que no están controlados de manera adecuada con metformina solamente, la dosis normal inicial debe proporcionar dosis de sitagliptina de 50 mg dos veces al día (100 mg en total en la dosis diaria) además de la dosis de metformina que ya toman.

Para pacientes que ya se les esté tratando con la combinación de sitagliptina y metformina
Para pacientes que cambian de la administración conjunta de sitagliptina y metformina, este medicamento se debe iniciar a la dosis de sitagliptina y metformina que ya están tomando.

Para pacientes controlados de manera inadecuada en una terapia combinada dual con la dosis máxima tolerada de metformina y 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 dosis que ya se estaba tomando el paciente. Cuando sitagliptina/Metformina se usa en combinación con una sulfonilurea, puede ser necesario una dosis más baja de sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver la sección 4.4).

Para pacientes controlados de manera inadecuada en una terapia combinada dual con la dosis tolerada máxima de metformina y un agonista de PPARγ.
La dosis consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la a la que ya se estaba tomando el paciente.

Para pacientes controlados de manera inadecuada en una terapia de combinación doble con 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 dosis que ya se estaba tomando el pacient. Cuando sitagliptin/metformina se usa en combinación con insulina, se puede necesitar una dosis más baja de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver la sección 4.4).

Para las diferentes dosis de metformina, sitagliptina/metformina en dosis de 50 mg de sitagliptina y 850 mg de metformina hidrocloruro o 1000 mg de metformina hidrocloruro.

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

Poblaciones especiales
Insuficiencia renal
No se necesita un ajuste de la dosis para pacientes con trastornos renales leves (tasa de filtración glomerular [TFG] ≥ 60 mL/min). Se debe evaluar la tasa de filtración glomerular antes de iniciar el tratamiento con productos que contengan metformina y al menos una vez al año a partir de entonces. Los

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

pacientes que tengan un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal más frecuentemente, por ejemplo una vez cada 3-6 meses.

Sería preferible que la dosis diaria máxima de metformina se dividiera entre 2-3 dosis diarias. Se deben revisar los factores que aumentan el riesgo de padecer acidosis láctica (ver sección 4.4) antes de considerar la iniciación con metformina en pacientes con tasa de filtración glomerular < 60 mL/min.

Si no hay una dosis adecuada de sitagliptina/metformina disponible, se deben usar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija.

GFR mL/min	**Metformina**	**Sitagliptina**
60-89	*La dosis máxima diaria es 3.000 mg. Se puede considerar una reducción de la dosis en relación a la disminución de la función renal.*	*La dosis diaria máxima es 100 mg.*
45-59	*La dosis diaria máxima es 2.000 mg. La dosis inicial es la mitad de la dosis máxima como máximo.*	*La dosis diaria máxima es 100 mg.*
30-44	*La dosis diaria máxima es 1.000 mg. La dosis inicial es la mitad de la dosis máxima como máximo.*	*La dosis diaria máxima es 50 mg.*
< 30	*La metformina está contraindicada.*	*La dosis diaria máxima es 25 mg.*

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

Pacientes de edad avanzada
Debido a que la metformina y la sitagliptina se excretan por los riñones, se debe usar este medicamento con precaución a medida que avanza la edad. Es necesario controlar la función renal para ayudar a prevenir la acidosis láctica relacionada con la metformina, especialmente en las personas mayores (ver las secciones 4.3 y 4.4).

Población pediátrica
No se debe usar sitagliptina/metformina en niños y adolescentes entre los 10 y los 17 años debido a que la eficacia es insuficiente. 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 hidrocloruro en pacientes pediátricos menores de 10 años.

Forma de administración
Se debe administrar sitagliptina/metformina dos veces al día 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 loss 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 la acidosis láctica, cetoacidosis diabética).
- Precoma diabético.
- Insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular < 30 mL/min) (ver la sección 4.4).
- Problemas agudos con capacidad de alterar la función renal como:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- Deshidratación.
- Infección grave.
- Shock.
- Administración intravascular de agentes de contraste yodados (ver la sección 4.4).

- Enfermedad crónica o aguda que puede provocar 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
No se debe usar sitagliptina/metformina en pacientes con diabetes del tipo 1 y no se debe usar para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Pancreatitis aguda
Se ha asociado el uso de inhibidores de la DPP-4 con el riesgo de desarrollar una pancreatitis aguda. Se debe informar a los pacientes del síntoma característico de la pancreatitis aguda: un dolor abdominal grave y persistente. Se ha observado una resolución 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 nocrosante o hemorrágica y/o muerte. Si se sospecha que puede haber pancreatitis, se debe discontinuar el uso de sitagliptina/metformina y otros medicamentos potencialmente sospechosos. Si se confirma la pancreatitis aguda no se debe reiniciar el tratamiento consitagliptina/metformina. Se deben extremar las precauciones en pacientes con un historial de pancreatitis.

Acidosis láctica
La acidosis láctica, una complicación metabólica poco frecuente pero grave, se produce en la mayoría de las veces por un empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o sepsis. La acumulación de metformina se produce cuando hay un empeoramiento agudo de la función renal y aumenta el riesgo de padecer acidosis láctica.

En caso de deshidratación (vómitos intensos, diarrea, fiebre o reducción de la ingesta de liquidos) se debe interrumpir el uso de metformina temporalmente y se recomienda ponerse en contacto con un profesional sanitario.

Los medicamentos que pueden alternar de manera aguda la función renal (como los antihipertensivos, los diuréticos y los medicamentos antiinflamatorios no esteroides) se deben iniciar con precaución en 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 la hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que pueden provocar acidosis láctica (ver las secciones 4.3 y 4.5).

Se debe informar a los pacientes y/o los cuidadores del riesgo de padecer acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia seguido de un coma. Si se presentan síntomas sospechosos, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediatamente. Los resultados de diagnóstico del laboratorio son una disminución del pH de la sangre, (< 7,35), un aumento de los niveles de lactato en sangre (> 5 mmol/L) y un aumento del hiato aniónico y del cociente lactato/piruvato.

Función renal
Se debe evaluar la tasa de filtración glomerular antes de iniciar el tratamiento y de manera regular después (ver la sección 4.2). El uso de sitagliptina/metformina está contraindicado en pacientes con TFG < 30

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

mL/min y se debe interrumpir temporalmente en presencia de trastornos que alteren la función renal (ver la sección 4.3).

Hipoglucemia
Los pacientes que reciban sitagliptina/metformina en combinación con una sulfonilurea o con insulina tienen el riesgo de padecer hipoglucemia. Por lo tanto, puede ser necesaria una reducción de la dosis de sulfonilurea o de la insulina.

Reacciones de hipersensibilidad
Se han notificado casos posteriores a la comercialización de reacciones de hipersensibilidad graves en pacientes tratados con sitagliptina. Estas reacciones incluyen anafilaxis, angioedema, y enfermedades exfoliativas de la piel que incluyen el síndrome Stevens-Johnson. La aparición de estas reacciones se producen en los 3 primeros meses después del inicio del tratamiento con sitagliptina y algunos casos se han presentado después de la primera dosis. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, se debe suspender el uso de sitagliptina/metformina, se deben valorar las posibles causas de la reacción y se debe instaurar un tratamiento alternativo para la diabetes (ver la sección 4.8).

Penfigoide bulloso
Se han presentado casos de penfigoide bulloso en informes de postcomercialización en pacientes que tomaban inhibidores de la DPP-4, incluyendo la sitagliptina. En caso de sospecha de penfigoide bulloso, el uso de sitagliptina/metformina se debe interrumpir.

Cirugía
Se debe discontinuar el uso de sitagliptina/metformina en el momento de la cirugía bajo anestesia general, espinal o epidural. Se debe reiniciar la terapia pasadas 48 horas después de la cirugía o cuando se reanude la nutrición oral, siempre y cuando se haya reevaluado la función renal y se haya observado que es estable.

Administración de medios de contraste yodados
La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por contraste que puede ocasionar la acumulación de metformina y un aumento del riesgo de padecer acidosis láctica. Se debe interrumpir el uso de sitagliptina/metformina antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta 48 horas después, como mínimo, siempre que se haya reevaluado la función renal y se haya comprobado que esestable (ver la sección 4.3 y 4.5).

Cambio del estado clínico de pacientes que previamente padecían diabetes de tipo 2 controlada
Un paciente que previamente padecía diabetes de tipo 2 bien controlada con sitagliptina/metformina y que desarrolla anomalías en las pruebas de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente enfermedades imprecisas o poco definidas), se debe evaluar rápidamente para comprobar la aparición de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos séricos y cetonas, glucemia en sangre y, si está indicado, niveles de pH en sangre, lactato, piruvato y metformina. Si se produce cualquier forma de acidosis, se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente y se deben iniciar otras medidas correctoras adecuadas.

Dıficit de vitamina B12
La metformina puede reducir los niveles sıricos de vitamina B12. El riesgo de niveles bajos de vitamina B12 aumenta con el incremento de la dosis de metformina, la duraciσn del tratamiento y/o en pacientes con factores de riesgo conocidos que causan dıficit de vitamina B12. En caso de sospecha de dıficit de vitamina B12 (como anemia o neuropatva), se debe vigilar los niveles sıricos de vitamina B12. Podrva ser necesario el control periσdico de la vitamina B12 en pacientes con factores de riesgo de dıficit de vitamina B12. Se debe continuar el tratamiento con metformina mientras se tolere, no estı contraindicado y se proporcione un tratamiento correctivo apropiado para el dıficit de vitamina B12 en lvnea con las actuales guvas clvnicas.

Excipientes:
Sodio:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) de sodio por comprimido, esto esencialmente «exento de sodio».

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) y metformina (1.000 mg dos veces al día) no altera de manera significativa la farmacocinética de la sitagliptina o la metformina en pacientes que padecen diabetes de tipo 2.

No se han llevado a cabo estudios de interacción farmacocinéticas con sitagliptina/metformina, sin embargo, sí se han realizado estos estudios con los principios activos individualmente, es decir con la sitagliptina y la metformina por separado.

No se recomienda el uso concomitante

Alcohol
La intoxicación por alcohol está asociada a un aumento del riesgo de padecer acidosis láctica, especialmente en los caos de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática.

Medios de contraste yodados
Se debe interrumpir el uso de sitagliptina/metformina 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 la sección 4.3 y 4.4).

Combinaciones que requieren precauciones de empleo
Algunosmedicamentos pueden afectar de forma adversa a la función renal, y pueden aumentar el riesgo de padecer acidosis láctica, por ejemplo los medicamentos antiinflamatorios no esteroides, incluyendo inhibidores selectivos de ciclooxigenasa–II, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II y diuréticos, especialmente diuréticos de asa. Cuando se empieza a utilizar o se utilizan estos productos en combinación con la metformina, se debe realizar un seguimiento estrecho de la función renal.

El uso concomitante de medicamentos que interfiere con el sistema de transporte tubular renal común implicado en la eliminación renal de la metformina (p. ej., inhibidores del transportador de cationes orgánicos -2 [OCT2, por sus siglas en inglés]/inhibidores de extrusión de múltiples fármacos y toxinas [MATE, por sus siglas en inglés], como la ranolazina, el vandetanib, el dolutegravir o la cimetidina) podría aumentar la exposición sistémica a la metformina y aumentar así el riesgo de padecer acidosis láctica. Hay que considerar los beneficios y los riesgos del uso concomitante. Cuando estos productos se administran de manera conjunta se debe realizar un seguimiento estrecho del control glucémico, y se deben considerar ajustes de la dosis en la posología recomendada y cambios en el tratamiento diabético.

Los glucocorticoides (administrados tabto por vías locales como sistémicas) agonistas-β2 y diuréticos tienen actividad hiperglucémica intrínseca. Se debe informar al paciente y se deben realizar controles de la glucosa en sangre más frecuentemente, especialmente al inicio del tratamiento con estos medicamentos. En caso necesario, se debe ajustar la dosis del medicamento antihiperglucémico durante la terapia con cualquiera de los otros medicamentos y al suspenderlos.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) pueden disminuir los niveles de glucosa en sangre. En caso necesario, se debe ajustar la dosis del medicamento antihiperglucémicos durante la terapia con el IECA y al suspenderlo.

Efectos de otros productos medicinales en la sitagliptina
Los datos *in vitro* y clínicos a continuación sugieren que el riesgo de padecer interacciones clínicamente significativas después de la administración conjunta de otros medicamentos es bajo.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los estudios *in vitro* indican que la enzima principal responsable del metabolismo limitado de la sitagliptina es el CYP3A4, con contribución del CYP2C8. En pacientes con un funcionamiento renal normal, el metabolismo, incluyendo a través de CYP3A4, juega un papel pequeño 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. Por este motivo, es posible que inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej.,ketoconazol, itraconazol, ritonavir o claritromicina) puedan alterar la farmacocinética de la sitagliptina de los pacientes que padecen un trastorno renal grave o una enfermedad renal en etapa terminal. No se han evaluado en un estudio clínico los efectos de los inhibidores CYP3A4 potentes en el marco del trastorno renal.

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

Ciclosporina: Se llevó a cabo un estudio para evaluar el efecto de la ciclosporina, un inhibidor potente de la glicoproteína-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 aumenta el área bajo la curva (AUC) y la concentración máxima ($C_{máx}$) de sitagliptina en aproximadamente un 29 % y un 68 % respectivamente. No se consideró que estos cambios en la farmacocinética de la sitagliptina fueran clínicamente significativos. El aclaramiento renal de la sitagliptina no se alteró de manera significativa. Por lo tanto, no se podrían esperar interacciones significativas con otros inhibidores de la glicoproteína-P.

Efectos de la sitagliptina sobre otros medicamentos
Digoxina: La sitagliptina tuvo un pequeño efecto en las concentraciones plasmáticas de digoxina. Después de la administración concomitante de 0,25 mg de digoxina con 100 mg de sitagliptina al día durante unos 10 días, el AUC plasmático de digoxina aumentó un 11 % de media, y la $C_{máx}$ un 18 % de media. No se recomienda un ajuste de la dosis de digoxina. Sin embargo, se deben controlar los pacientes con un riesgo de toxicidad a la digoxina cuando se administran de forma concomitante la sitagliptina y la digoxina.

Los datos *in vitro* sugieren que la sitagliptina no inhibe o induce la isoenzima CYP450. En estudios clínicos, la sitagliptina no altera de manera significativa la farmacocinética de la metformina, la gliburida, la simvastatina, la rosiglitazona, la warfarina o los anticonceptivos orales, hay evidencia *in vitro* de una baja propensión para producir interacciones con sustratos de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, y el transportador de cationes orgánicos (OCT, por sus siglas en inglés). La sitagliptina puede ser una inhibidora leve de la glicoproteína-P *in vivo*.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
No hay datos adecuados del uso de sitagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva a altas dosis de sitagliptina (ver sección 5.3).

Datos limitados sugieren que el uso de metformina en mujeres embrazadas no está asociado con un aumento del riesgo de que aparezcan malformaciones congénitas. Los estudios en animales no han indicado efectos dañinos en el embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, yparto o desarrollo postnatal (ver también la sección 5.3).

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

Lactancia

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

No se han llevado a cabo estudios en animales durante la lactancia con los principios activos combinadas de este medicamento. En estudios llevados a cabo 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 lo tanto, no se debe usar sitagliptina/metformina en aquellas pacientes que se encuentren en periodo de lactancia (ver la sección 4.3).

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Janumet sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, al conducir o utilizar maquinaria debe tener presente que se han notificado casos de mareos y somnolencia al tomar sitagliptina.

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

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
No se han realizado estudio clínicos terapéuticos con los comprimidos de sitagliptina/metformina, sin embargo se ha demostrado la bioequivalencia de sitagliptina/metformina con la administración conjunta de sitagliptina y metformina (ver la sección 5.2).
Se han notificado casos de reacciones adversas graves, incluyendo pancreatitis y reacciones de hipersensibilidad. Se han notificado casos de hipoglucemia en combinación con una sulfonilurea (13,8 %) e insulina (10,9 %).

Tabla de reacciones adversas
Sitagliptina y metformina

Las reacciones adversas son enumeradas a continuación según la preferencia terminológica del Diccionario Médico para Actividades Reguladoras (MedDRA) según la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia absoluta (Tabla 1). Las frecuencias se definen como: muy frecuente (≥ 1/10); frecuente (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuente (≥ 1/1,000 a < 1/100); raro (≥ 1/10,000 a < 1/1,000); muy raro (< 1/10,000) frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Frecuencia de las reacciones adversas identificadas de estudios clínicos controlados con placebo de sitagliptina y metformina en monoterapia, y en la experiencia postcomercialización.

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 las reacciones anafilácticas *,†	Frecuencia no conocida
Trastornos alimentarios y del metabolismo	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Hipoglucemia †	Frecuente
disminución/déficit de Vitamina B12†	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	
Somnolencia	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	
Enfermedad pulmonar intersticial *	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	
Diarrea	Poco frecuente
Náuseas	Frecuente
Flatulencias	Frecuente
Estreñimiento	Poco frecuente
Dolor en la parte superior del abdomen	Poco frecuente
Vómitos	Frecuente
Pancreatitis aguda *,†,‡	Frecuencia no conocida
Pancreatitis necrotizante y hemorrágica mortal y no mortal *,†	Frecuencia no conocida
Trastornos del tejido subcutáneo y de la piel	
Purito *	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 el síndrome de Stevens-Johnson *,†	Frecuencia no conocida
Penfigoide bulloso *,†	Frecuencia no conocida
Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético	
Artralgia *	Frecuencia no conocida
Mialgia *	Frecuencia no conocida
Dolor en las extremidades	Frecuencia no conocida
Dolor en la espalda *	Frecuencia no conocida
Artropatía *	Frecuencia no conocida
Trastornos urinarios y renales	
Deterioro de la función renal *	Frecuencia no conocida
Insuficiencia renal aguda *	Frecuencia no conocida

*Se identificaron las reacciones adversas a partir de la observación posterior a la comercialización.

† Ver la sección 4.4.
‡ Ver el Estudio de seguridad cardiovascular *TECOS a continuación*.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas
Se han observado algunas reacciones adveras de manera más frecuente en estudios que combinan el uso de sitagliptina y metformina con otros medicamentos antidiabéticos que en estudios de sitagliptina y metformina solos. Estas incluyen la hipoglucemia (muy frecuente con sulfonilurea o insulina),

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

estreñimiento (frecuente con sulfonilurea), edema periférico (frecuente con pioglitazona) y cefalea y boca seca (poco frecuente con insulina).

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

Entre estos pacientes, se han presentado casos de efectos adversos independientemente de la relación causal con el medicamento que se produjeron en al menosel 5 %, incluyendo las infecciones del tracto respiratorio superior y la nasofaringitis. Además, se notificaron casos de artrosis y de dolor en las extremidades con poca frecuencia (> 0,5 % superior entre los usuarios de sitagliptina que en el grupo de control).

Metformina
Se han presentado síntomas gastrointestinales de manera muy frecuente en estudios clínicos y con el uso postcomercialización de metformina. Pueden aparecer síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida de apetito más frecuentemente durante el inicio de la terapia y se resuelven de manera espontánea en la mayoría de los casos. Las reacciones adversas adicionales asociadas con la metformina incluyen un sabor metálico (frecuente); acidosis láctica, trastornos de la función hepática, hepatitis, urticaria, eritema y purito (muy raras). Las categorías de frecuencia se basan en la información disponible de la Ficha Técnica de metformina disponibles en la UE.

Población pediátrica
En estudios clínicos con sitagliptina/ metformina hidrocloruro en pacientes pediátricos entre los 10 y los 17 años con diabetes mellitus de tipo 2, el perfil de reacciones adversas fue comparable generalmente al que se observa en adultos. En pacientes pediátricos con o sin insulina de base, la sitagliptina se asoció a un aumento del riesgo de padecer hipoglucemia.

Estudio de seguridad cardiovascular TECOS
Las pruebas para evaluar los resultados cardiovasculares con Sitagliptina (TECOS, por sus siglas en inglés) incluyeron 7332 pacientes tratados con sitagliptina, 100 mg diarios (o 50 mg diarios si la filtración glomerular estimada de los valores basales fue de ≥ 30 y < 50 mL/min/1,73 m^2), y 7339 pacientes tratados con placebo en la población estudiada con intención de tratar. Ambos tratamientos fueron añadidos a los estándares regionales de objetivos de salud para los factores de riesgo para la hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) y enfermedades cardiovasculares. La incidencia general de efectos adversos graves en pacientes que reciben sitagliptina fue similar a la de los pacientes que recibían el placebo.

En la población estudiada con intención de tratar, entre los pacientes que usaban insulina y/o sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia severa fue del 2,7 % en pacientes tratados con sitagliptina y del 2,5 % en pacientes tratados con placebo; entre los pacientes que no utilizaban insulina y/o sulfonilurea en la visita inicial, la incidencia de hipoglucemia severa fue del 1,0 % en los pacientes tratados con sitagliptina y del 0,7 % en
pacientes tratados con placebo. La incidencia de casos confirmados de pancreatitis fue del 0,3 % en pacientes tratados con sitagliptina y del 0,2 % en 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 estudios clvnicos controlados en pacientes sanos, se administraron dosis únicas de hasta 800 mg de sitagliptina. Se observaron aumentos mínimos de intervalos QT corregidos, no considerados clínicamente relevantes, en un estudio con una dosis de 800 mg de sitagliptina. No hay experiencias con dosis por

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

encima de los 800 mg en estudios clínicos. En la Fase 1 de estudios de múltiples dosis, no se observaron reacciones adversas clínicamente relacionadas con la dosis de sitagliptina con dosis de hasta 600 mg al día durante períodos de hasta 10 días y 400 mg al día por períodos de hasta 28 días.

Una sobredosis elevada de metformina (o los riesgos coexistentes de acidosis láctica) pueden provocar acidosis láctica, que es una emergencia médica que debe ser tratada en el hospital. El método más efectivo para eliminar el lactato y la metformina es la hemodiálisis.

En estudios clínicos, aproximadamente el 13,5 % de la dosis se eliminó en una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas. Se puede considerar una hemodiálisis más prolongada si es adecuado clínicamente. Se desconoce si la sitagliptina es dializable por diálisis peritoneal.

En caso de sobredosis, es razonable utilizar las medidas de soporte normales, por ejemplo, eliminar el material que no haya sido absorbido del tracto gastrointestinal, utilizar un seguimiento clínico (incluyendo la obtención de un electrocardiograma) e instituir una terapia de apoyo si es necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo Farmacoterapéutico: Fármacos 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, el sitagliptina hidrocloruro, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), y metformina hidrocloruro, un miembro de la clase de biguanidas.

<u>Sitagliptina</u>
Mecanismo de acción
Sitagliptina hidrocloruro es un inhibidor activo por vía oral, potente y muy selectivo de la enzima de la dipeptidil peptidasa 4 para el tratamiento de la diabetes de tipo 2. Los inhibidores de la DPP4 son un tipo de agentes que actúan como potenciadores de la incretina. Al inhibir la enzima dipeptidil peptidasa 4, la sitagliptina aumenta los niveles de dos hormonas incretinas activas, el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y el polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP). Las incretinas forman parte de un sistema endógeno implicado en la regulación fisiológica de homeostasis de la glucosa. Cuando las concentraciones de glucosa en sangre son normales o elevadas, el GLP-1 y el GIP aumentan la síntesis y liberación de insulina en las células beta pancreáticas. El GLP-1 también reduce la secreción de glucagón de las células alfa pancreáticas, lo que lleva a una reducción de la producción hepática de glucosa. Cuando los niveles de glucosa en sangre son bajos, no aumenta la liberación de insulina y la secreción de glucagón no es suprimida. La sitagliptina es un inhibidor potente y muy selectivo de la enzima DPP-4 y no inhibe las enzimas estrechamente relacionadas DPP-8 o DPP-9 en concentraciones terapéuticas. La sitagliptina se diferencia en estructura química y acción farmacológica de los análogos del GLP-1, la insulina, las sulfonilureas o meglitinidas, biguanidas, agonistas de receptores gamma activados por los proliferadores peroxisomales (PPARγ),), inhibidores de la alfa-glucosidasa y los análogos de la amilina.

En un estudio de dos días en sujetos sanos, la sitagliptina en monoterapia aumenta las concentraciones activas del GLP-1, mientras que la metformina en monoterapia aumenta las concentraciones activas y totales del GLP-1 con un alcance similar.
La administración conjunta de sitagliptina y metformina tuvo un efecto aditivo en concentraciones activas de GLP-1. La sitagliptina, pero no la metformina, aumenta las concentraciones de GIP activo.

Eficacia clínica y seguridad
En general, la sitagliptina mejora el control glucémico cuando se usa en monoterapia o en tratamiento combinado en pacientes adultos con diabetes tipo 2.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En estudios clínicos, la sitagliptina en monoterapia mejora el control glucémico con reducciones significantes de la hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) y la glucosa en ayunas y postprandial. Se observó una reducción de la glucosa plasmática en ayunas (FGP, por sus siglas en inglés) a las 3 semanas, la primera vez que se midió la FGP. La incidencia observada de hipoglucemia en pacientes tratados con sitagliptina fue similar al placebo. El peso corporal no aumentó desde el inicio del estudio con la terapia de sitagliptina. Se observaron mejoras en los criterios de valoración sustitutivos del funcionamiento celular, incluyendo la evaluación del modelo homeostático-β (HOMA-β), ratio proinsulina a insulina, y medidas de la capacidad de respuesta de las células beta de las pruebas de tolerancia de las comidas muestreado con frecuencia.

Ensayos clínicos de sitagliptina en combinación con metformina

En un período de 24 semanas, el estudio clínico controlado con placebo para evaluar la eficacia y la seguridad al añadir 100 mg de sitagliptina una vez al día al tratamiento de metformina en curso, la sitagliptina proporciona mejoras significativas en parámetros glucémicos comparados con el placebo. El cambio desde el inicio del estudio en el peso corporal fue similar en pacientes tratados con sitagliptina en comparación con el placebo. En este estudio hubo una incidencia similar de la hipoglucemia que notificaron los pacientes tratados con sitagliptina o con placebo.

En un período de 24 semanas, un estudio factorial controlado con placebo de terapia inicial, con sitagliptina 50 mg dos veces al día en combinación con metformina (500 mg o 1000 mg dos veces al día) proporcionó mejoras significativas en los parámetros glucémicos comparado con cualquier monoterapia. La disminución del peso corporal con la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la observada con metformina sola o el placebo, no hubo ningún cambio desde el inicio del estudio para pacientes que tomaban sitagliptina solamente. La incidencia de la hipoglucemia fue similar entre los grupos de tratamiento.

Estudio de la sitagliptina en combinación con la metformina y una sulfonilurea

Se diseñó un estudio controlado con placebo de 24 semanas para evaluar la eficacia y la seguridad de la sitagliptina (100 mg una vez al día) añadido a la glimepirida (sola o en combinación con metformina). La incorporación de sitagliptina a la glimepirida proporcionó mejoras significativas en parámetros glucémicos.

Los pacientes tratados con sitagliptina tuvieron un aumento moderado del peso corporal (+1,1 kg) comparado con los pacientes tratados con placebo.

Estudio de la sitagliptina en combinación con la metformina y un agonista de receptores gamma activados por los proliferadores peroxisomales (PPARγ)

Se diseñó un estudio controlado con placebo de 26 semanas para evaluar la eficacia y la seguridad de la sitagliptina (100 mg una vez al día) añadido a la combinación de la pioglitazona y la metformina. La incorporación de la sitagliptina al tratamiento con pioglitazona y metformina proporcionó mejoras significativas en parámetros glucémicos. El cambio desde el inicio del estudio en el peso corporal fue similar en pacientes tratados con sitagliptina en comparación con el placebo. La incidencia de la hipoglucemia fue similar en pacientes tratados con sitagliptina o placebo.

Estudio de la sitagliptina en combinación con la metformina y la insulina

Se diseñó un estudio controlado con placebo de 24 semanas para evaluar la eficacia y la seguridad de la sitagliptina (100 mg una vez al día) añadido a la insulina (una dosis estable durante 10 semanas como mínimo) con o sin metformina (1500 mg como mínimo). En pacientes que toman insulina premezclada, la dosis media fue de 70,9 U/día. En pacientes que toman insulina no premezclada (de acción intermedia/prolongada), la dosis media fue de 44,3 U/día. Los datos del 73 % de los pacientes que tomaban metformina se presentan en la Tabla 2. La incorporación de sitagliptina a la insulina proporciona mejoras significativas en parámetros glucémicos. No hubo un cambio significativo desde el inicio del estudio en el peso corporal en cualquiera de los grupos.

Tabla 2: Los resultados de la HbA_{1c} en estudios de terapia combinados de sitagliptina y metformina controlados con placebo *

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Estudio	Media de los valores basales de la HbA_{1c} (%)	Cambio medio de los valores basales de la HbA_{1c} (%)	Cambio medio corregido con placebo en la HbA_{1c} (%) (95 % CI)
Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida a la terapia en curso de metformina□ (N=453)	8,0	-0,7†	-0,7†,‡ (-0,8, -0,5)
Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida a la terapia en curso de glimepirida + metformina□ (N=115)	8,3	-0,6†	-0,9†,‡ (-1,1 - 0,7)
Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida a la terapia en curso de pioglitazona + metformina□ (N=152)	8,8	-1,2†	-0,7†,‡ (-1,0 - 0,5)
Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida a la terapia en curso de insulina + metformina □ (N=223)	8,7	-0,7§	-0,5§,‡ (-0,7 - 0,4)
Terapia inicial (dos veces al día)□: Sitagliptina 50 mg + metformina 500 mg (N=183)	8,8	-1,4†	-1,6†,‡ (-1,8, -1,3)
Terapia inicial (dos veces al día)□: Sitagliptina 50 mg + metformina 1000 mg (N=178)	8,8	-1,9†	-2,1†,‡ (-2,3 -1,8)

* Toda la población de pacientes tratados (un análisis de la intención de tratar).
† Medias por mínimos cuadrados ajustados para el estado de la terapia previo a los antihiperglucémicos y los valores basales.
‡ $p < 0.001$ comparado con placebo o placebo + tratamiento combinado.
□ HbA_{1c} (%) en la semana 24.
¶ HbA_{1c} (%) en la semana 26.
§ Media por mínimos cuadrados ajustado para la insulina en la Visita 1 (premezclados versus no premezclados [de acción intermedia o prolongada] y los valores basales.

En la semana 52 del estudio, comparando la eficacia y la seguridad de añadir sitagliptina 100 mg una vez al día o glipizida (una sulfonilurea) en pacientes con un control glucémico inadecuado o en la monoterapia de metformina, sitagliptina fue similar a glipizida en reducir la HbA_{1c} (-0,7 % cambio medio de las visitas basales en la semana 52, con los valores basales de la HbA_{1c} de aproximadamente el 7,5 % en ambos grupos). La dosis de glipizida media usada en el grupo de comparación fue de 10 mg al día con aproximadamente el 40 % de los pacientes que requieren una dosis de glipizida de ≤ 5 mg/día durante el estudio. Sin embargo, más pacientes en el grupo de la sitagliptina interrumpieron el tratamiento debido a la falta de eficacia que en el grupo de la glipizida. Los pacientes tratados con sitagliptina presentaron una disminución significativa del peso corporal respecto a los valores basales (-1,5 kg) comparado con un aumento de peso significativo en los pacientes a los que se les administró 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 la

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

insulina, mejoró con sitagliptina y se deterioró con el tratamiento de glipizida. La incidencia de la hipoglucemia en el grupo de la sitagliptina (4,9 %) fue significativamente inferior que en el grupo de la glipizida (32, 0 %).

Se diseñó un estudio controlado con placebo de 24 semanas con la participación de 660 pacientes para evaluar la eficacia de la liberación de la insulina y la seguridad de la sitagliptina (100 mg una vez al día) añadido a la insulina glargina con o sin metformina (1500 mg como mínimo) durante la intensificación del tratamiento de insulina. Entre los que tomaban metformina, el valor basal de la HbA_{1c} era del 8,70 % y la dosis de insulina en la visita basal era de 37 IU/día. Se dio instrucciones a los pacientes de ajustar su dosis de insulina glargina según los valores de glucosa en ayunas obtenidos por punción en el dedo. Entre los pacientes que tomaban metformina, en la semana 24, el aumento en la dosis de insulina diaria era de 19 IU/día en pacientes tratados con sitagliptina y de 24 IU/día en pacientes tratados con placebo. La reducción en la HbA_{1c} para los pacientes tratados con sitagliptina, metformina e insulina era de -1,35 % comparado con el -0,90 % para los pacientes tratados con placebo, metformina e insulina, una diferencia del -0,45 % [95 % CI: -0,62, -0,29]. La incidencia de la hipoglucemia era del 24,9 % para los pacientes tratados con sitagliptina, metformina e insulina y del 37,8 % para los pacientes tratados con placebo, metformina e insulina. La diferencia era principalmente debido al alto porcentaje de pacientes en el grupo de placebo que experimentaron 3 o más episodios de hipoglucemia (9,1 versus 19,8 %). No hubo ninguna diferencia en la incidencia de hipoglucemia severa.

Metformina

Mecanismo de acción

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

La metformina puede actuar a través de tres mecanismos:

- Al reducir la producción de glucosa hepática al inhibir la gluconeogénesis y la glucogenólisis.
- En el músculo, al aumentar modestamente la sensibilidad a la insulina, mejorar la utilización y la absorción de la glucosa periférica.
- Al retrasar la absorción de la glucosa intestinal,

La metformina estimula la síntesis de glucógeno intercelular al actuar sobre la glucógeno sintasa. También aumenta la capacidad de transporte de tipos específicos de los transportadores de glucosa (GLUT-1 y GLUT-4).

Eficacia clínica y seguridad

En humanos, independientemente de su acción en la glucemia, la metformina tiene efectos favorables en el metabolismo de los lípidos. Esto se ha mostrado en dosis terapéuticas en estudios clínicos controlados a medio o largo plazo: la metformina reduce el colesterol total, los niveles de colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDLc) y los triglicéridos.

El estudio prospectivo aleatorio (UKPDS) ha establecido el beneficio a largo plazo del control intensivo de la glucosa en sangre en la diabetes de tipo 2. Los análisis de los resultados en pacientes con sobrepeso tratados con metformina después de no conseguir mejoras en los resultados con dieta solamente mostró:

- Una reducción significativa del riesgo absoluto de cualquier complicación relacionada con la diabetes en el grupo de la metformina (29,8 casos/1000 pacientes-años) versus la dieta sola (43,3 casos/1000 pacientes--años), p=0,0023, y versus los grupos de monoterapia de sulfonilurea e insulina juntos (40,1 casos/1000 pacientes-años), p=0,0034.
- Una reducción significativa del riesgo absoluto de padecer cualquier mortalidad relacionada con la diabetes: metformina, 7,5 casos/1000 pacientes-años, dieta solo 12,7 casos/1000 pacientes-años, p=0,017.
- Una reducción significativa del riesgo absoluto de la mortalidad general: metformina13,5 casos/1000 paciente-años versus la dieta sola 20,6 casos/1000 pacientes-años, (p=0,011), y versus los grupos de monoterapia de sulfonilurea e insulina juntos 18,9 casos/1000 pacientes-años (p=0.021).
- Una reducción significativa en el riesgo absoluto de padecer un infarto de miocardio: metformina

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

11 casos/1000 pacientes-años, dieta solo 18 casos/1000 pacientes-años, (p=0,01).

TECOS fue un estudio aleatorio en 14.671 pacientes en la población estudiada con intención de tratar con la HbA_{1c} de ≥ 6,5 a 8,0 % con una enfermedad cardiovascular establecida que recibieron sitagliptina (7332) 100 mg diariamente (o 50 mg diariamente si el valor estimado del índice de filtración glomerular basal era de ≥ 30 y < 50 mL/min/1,73 m^2) o placebo (7339) añadido a los estándares regionales de atención usuales para los factores de riesgo cardiovasculares y la HbA_{1c}.
No participaron en el estudio los pacientes con eTFG< 30 mL/min/1,73 m^2. La población del estudio incluía 2004 pacientes ≥ 75 años de edad y 3324 pacientes con trastornos renales (eTFG < 60 mL/min/1,73 m^2).

Durante el transcurso del estudio, la diferencia de la media estimada general (SD) en la HbA_{1c} entre los grupos de placebo y sitagliptina fue de 0,29 % (0,01), 95 % CI (-0,32 -0,27); p < 0,001.

El criterio de valoración cardiovascular primario fue compuesto por la primera incidencia de una muerte cardiovascular, un infarto de miocardio no mortal, un accidente cerebrovascular o la hospitalización por una angina inestable. Los criterios de valoración cardiovasculares secundarios incluyen la primera incidencia de una muerte cardiovascular, un infarto de miocardio no mortal o un accidente cerebrovascular no mortal: la primera incidencia de los componentes individuales del compuesto primario; todas las causas de mortalidad; e ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca congestiva.

Después de un seguimiento medio por un período de hasta 3 años, la sitagliptina, cuando se añade al tratamiento habitual, no aumenta el riesgo de padecer accidentes cardiovasculares adversos graves o el riesgo de ser hospitalizado por insuficiencia cardíaca comparado con el tratamiento habitual sin sitagliptina en pacientes con diabetes del tipo 2 (Tabla 3).

Tabla 3: Tasas de resultados cardiovasculares compuestos y resultados clave secundarios

	Sitagliptina 100 mg		**Placebo**			
	N (%)	**Tasa de incidencia por 100 Pacientes-años***	**N (%)**	**Tasa de incidencia por 100 Pacientes-años***	**Ratio de riesgos (95 % CI)**	**p-valor†**
Análisis en la población con intención de tratar						
Número de pacientes	**7332**		**7339**		0,98 (0,89–1,08)	<0,001
	Sitagliptina 100 mg		**Placebo**			
	N (%)	**Tasa de incidencia por 100 Pacientes-años***	**N (%)**	**Tasa de incidencia por 100 Pacientes-años***	**Ratio de riesgos (95% CI)**	**p-valor†**
Criterio de valoración compuesto primario (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, o	839	4,1	851	4,2		

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

hospitalización por una angina inestable)	(11,4)		(11,6)			
Criterio de valoración compuesto secundario (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal.	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 (fatales y no fatales)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81-1,11)	0,487
Todos los accidentes cerebrovasculares (fatales y no fatales)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79-1,19)	0,760
Hospitalización por una 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-años se calcula como 100 x (el número de pacientes total con ≥ 1 casos durante el período de exposición elegible por el total de pacientes-años de seguimiento).
† Basado en un modelo Cox estratificado por región. Para los criterios de valoración compuestos, los p-valores corresponden a una prueba de no-inferioridad que busca mostrar que la ratio de riesgos es menor a 1,3. Para todos los otros criterios de valoración, los p-valores corresponden a una prueba de diferencias en ratios de riesgos.
‡ El análisis de hospitalización por insuficiencia cardíaca fue ajustado por un historial de insuficiencia cardíaca en la visita basal.

Población pediátrica
La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios realizados con sitagliptina/metformina para todos los subgrupos de población pediátrica con diabetes mellitus de tipo 2 (ver la sección 4,2 para obtener información sobre el uso pediátrico).

Se evaluó la seguridad y la eficacia de añadir sitagliptina en pacientes pediátricos en edades entre los 10 y los 17 años con diabetes del tipo 2 y un control glucémico inadecuado en metformina sin o con insulina evaluado en dos estudios a lo largo de 54 semanas. Se comparó el añadir la sitagliptina (administrada como sitagliptina + metformina o metformina de liberación prolongada) al añadir placebo a la metformina o a la metformina de liberación prolongada.

Mientras que una superioridad de la reducción de la HbA_{1c} fue demostrada para sitagliptina + metformina/sitagliptina + metformina de liberación prolongada por encima de la metformina en la semana 20 en el análisis combinado de estos dos estudios, los resultados de los estudios individuales fueron inconsistentes. Además, la mayor eficacia de la sitagliptina + metformina/sitagliptina + metformina de liberación prolongada comparada con la metformina no se observó en la semana 54. Por lo tanto, la sitagliptina/ metformina hidrocloruro no se debe usar en pacientes pediátricos con edades comprendidas entre los 10 y los 17 años debido a una eficacia insuficiente (ver la sección 4,2 para obtener información sobre el uso pediátrico).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Un estudio de bioequivalencia en sujetos sanos demostró que la combinación de comprimidos de sitagliptina/ metformina hidrocloruro es bioequivalente a la administración conjunta de fosfato de sitagliptina y metformina hidrocloruro en comprimidos individuales.

Las siguientes afirmaciones reflejan las propiedades farmacocinéticas de las sustancias activas individuales de sitagliptina/metformina hidrocloruro.

Sitagliptina

Absorción

Después de la administración oral de una dosis de 100-mg a pacientes sanos, la sitagliptina fue absorbida rápidamente, con el pico de concentración plasmática (T_{max} mediana) que se produce entre 1 a 4 horas después de la dosis, la concentración de plasma en elAUCplasmático fue de 8,52 µM•hr,, la C_{max} fue de 950 nM. La biodisponibilidad absoluta de la sitagliptina es del 87 %. Debido a que la administración conjunta de una comida rica en grasa con sitagliptina no tuvo ningún efecto en la farmocinética, la sitagliptina se puede administrar con o sin alimentos.

El AUC plasmático de sitagliptina aumentó de una manera proporcional a la dosis. La proporcionalidad de la dosis no se estableció por C_{max} y C_{24hr} (C_{max} aumentó más que la manera proporciona la dosis y C_{24hr} aumentó menos que la manera 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 en sujetos sanos es de 198 litros aproximadamente. La fracción de sitagliptina que se une de forma reversible a las proteínas de plasma es baja (38 %).

Biotransformación

La sitagliptina es principalmente eliminada de forma inalterada en la orina, y el metabolismo es una ruta menor. Aproximadamente el 79 % de la sitagliptina se excreta sin cambios en la orina.

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

Los datos *in vitro* muestran que la sitagliptina no es un inhibidor de enzimas del citocromo (CYP) CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 o 2B6, y no es un inductor de CYP3A4 y CYP1A2.

Eliminación

Después de la administración de una dosis de sitagliptina [^{14}C] oral en sujetos sanos, aproximadamente el 100 % de la radioactividad administrada fue eliminada en las heces (13 %) o en la orina (87 %) durante la semana posterior a la administración de la dosis. La semivida terminal aparente $t_{½}$ después de una dosis oral de 100 mg de sitagliptina fue de 12,4 horas aproximadamente. La sitagliptina se acumula solo mínimamente con múltiples dosis. La depuración renal fue de aproximadamente 350 mL/min.

La eliminación de la sitagliptina se produce principalmente por vía renal en la excreción e implica secreción tubular activa. La sitagliptina es un sustrato para el transportador-3 de aniones orgánicos humano (hOAT-3, por sus siglas en inglés) que interviene en la eliminación renal de la sitagliptina. No se ha establecido la relevancia clínica del hOAT-3 en el transporte de la sitagliptina. La sitagliptina es también un sustrato de glucoproteína-p, que puede estar implicado en mediar con la eliminación renal de la sitagliptina. Sin embargo, la ciclosporina, un inhibidor de la glucoproteína-p, no reduce la depuración renal de sitagliptina. La sitagliptina no es un sustrato para los transportadores de OCT2 o OAT1 o PEPT1/2. *In*

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

vitro, la sitagliptina no inhibe el transporte mediado de OAT3 (IC50=160 μM) o la glucoproteína-p (hasta 250 μM) en concentraciones de plasma significativas terapéuticamente. En un estudio clínico la sitagliptina tuvo un pequeño efecto en las concentraciones de digoxina en el plasma indicando que la sitagliptina puede ser un inhibidor de la glucoproteína-p.

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

Insuficiencia renal
Un estudio abierto a dosis única se llevó a cabo para evaluar la farmocinética para reducir la dosis de sitagliptina (50 mg) en pacientes con varios grados de insuficiencia renal crónica comparado con sujetos sanos. El estudio incluye pacientes, con un trastorno renal leve, moderado y grave, así como pacientes con enfermedad renal terminal o hemodiálisis. Además, los efectos de un trastorno renal en la farmocinética de la sitagliptina en pacientes con diabetes de tipo 2 y trastornos renales leves, moderados o graves (incluyendo los pacientes con una enfermedad renal en etapa terminal) fueron evaluados usando los análisis farmocinéticos de la población.

Comparado con los sujetos sanos, el AUC plasmático de sitagliptina aumentó aproximadamente 1,2 veces y 1,6 veces en pacientes con insuficiencia renal leve (GFR ≥ 60 a < 90 mL/min) y pacientes con insuficiencia renal moderada (GFR ≥ 45 a < 60 mL/min), respectivamente. Debido a que los aumentos de esta magnitud no son relevantes clínicamente, no es necesario reajustar la dosis en estos pacientes.
En los pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG ≥ 30 a < 45 mL/min), el AUC plasmático aumentó el doble en pacientes con insuficiencia renal moderada (y se cuadruplicó aproximadamente en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 mL/min), incluyendo los pacientes con una enfermedad renal terminal en hemodiálisis. La sitagliptina se eliminó moderadamente por hemodiálisis (13,5 % en una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas de duración, comenzando 4 horas después de la dosis).

Insuficiencia hepática
No es necesario un ajuste de la dosis para la sitagliptina en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderado (Escala Child-Pugh ≤ 9). No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave (Escala Child-Pugh > 9). Sin embargo, debido a que la sitagliptina se elimina renalmente principalmente, no se espera que la insuficiencia hepática grave afecte a lafarmocinética de la sitagliptina.

Pacientes de edad avanzada
No se requiere un ajuste de la dosis basado en la edad. La edad no tiene un impacto clínicamente significativo en la farmocinética de la sitagliptina basado en un análisis farmocinético de la población de datos de Fase I y de Fase II. Los pacientes de edad avanzada (de 65 a 80 años) tienen concentraciones de sitagliptina en plasma 19 % más altas aproximadamente que las personas más jóvenes.

Población pediátrica
Se investigó la farmocinética de la sitagliptina (dosis únicas de 50 mg, 100 mg o 200 mg) en pacientes pediátricos (de 10 a 17 años) con diabetes de tipo 2. En esta población, el AUC ajustado a la dosis de sitagliptina en plasma fue aproximadamente un 18 % más bajo comparado con los pacientes adultos con diabetes de tipo 2 para una dosis de 100 mg. No se han llevado a cabo estudios con sitagliptina en pacientes pediátricos < 10 años de edad.

Otras características de pacientes
No es necesario un ajuste de la dosis basado en el género, la raza, o el índice de masa corporal (IMC). Estas características no tuvieron un efecto clínico significativo en la farmocinética de la sitagliptina de acuerdo conun análisis farmocinético combinado de los datos obtenidos en fase I y con un análisis farmacocinético poblacional de los datos obtenidos en Fase I y Fase II.

<u>Metformina</u>
Absorción

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Después de una dosis oral de metformina, se alcanza la T_{max} en 2,5 horas. La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de metformina de 500 mg es del 50-60 % aproximadamente 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 farmocinética de la absorción de la metformina no es linear. En las dosis y las pautas posológicas habituales de la metformina, se alcanzan las concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio a las 24-48 horas y son generalmente inferiores a 1 µg/mL. En estudios clínicos controlados, los niveles plasmáticos de metformina máximos (C_{max}) no superaron los 5 µg/mL, incluso con las dosis máximas.

Los alimentos disminuyen la extensión y retrasan ligeramente la absorción de la metformina. Después de la administración de una dosis de 850 mg, se ha observado una disminución del 40 % de la concentración plasmática máxima, una disminución del 25 % en el AUC y una prolongación de 35 minutos del tiempo hasta obtener la concentración plasmática máxima. Se desconoce la relevancia clínica de esta disminución.

Distribución
La unión a proteínas plasmáticas es insignificante. La metformina se reparte en los eritrocitos. La concentración máxima en sangre es menor que la concentración máxima plasmática y aparece en el mismo momento aproximadamente. Los glóbulos rojos seguramente representan un compartimiento secundario de la distribución. El volumen de distribución (Vd) medio está entre 63 – 276 L.

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

Eliminación
el aclaramiento renal de la metformina es > 400 ml/min, lo que indica que la metformina se elimina por filtración glomerular y secreción tubular. Después de una dosis oral, la semivida de eliminación terminal aparente es de 6,5 horas aproximadamente. Cuando hay un trastorno de la función renal, el aclaramiento renal disminuye en proporción al de la creatina y , por tanto, se prolonga la semivida de eliminación, lo que lleva a un aumento de los niveles aumentados de metformina en el plasma.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No se han llevado a cabo estudios en animales con sitagliptina/metformina.

En estudios de 16 semanas en los que se trató a perros ya sea con metformina en monoterapia o con una combinación de metformina y sitagliptina, no se observó una toxicidad adicional de la combinación. Se observó un nivel de efecto nulo (NOEL) a exposiciones de sitagliptina de aproximadamente 6 veces la exposición humana y de metformina de aproximadamente 2,5 veces la exposición humana.
Los datos siguientes son hallazgos en estudios realizados con sitagliptina o metformina individualmente.

<u>Sitagliptina</u>
Se observó toxicidad renal y hepática en roedores en exposiciones sistémicas con niveles de exposición 58 veces superiores a los humanos.
Mientras que no se observó ningún efecto con niveles de exposición 19 veces superiores a los niveles de exposición en humanos. Se observaron anormalidades en los dientes incisivos en ratas con exposiciones 67 veces superiores a los niveles de exposición clínicos;
El NOEL para estos resultados fue 58 veces basado en el estudio en ratas de 14 semanas. Se desconoce la relevancia de estos resultados para los humanos. Se observaron síntomas físicos transitorios relacionados con el tratamiento, algunos de los cuales sugieren una toxicidad neuronal, como respiración con la boca abierta, salivación, emesis de espuma blanca, ataxia, temblores, disminución de la actividad y/o postura encorvada en perros con exposición de aproximadamente 23 veces los niveles de exposición clínicos. Además, se observó una degeneración músculo esquelética muy ligera o ligera histológicamente en dosis que resultan en niveles de exposición sistémica 23 veces superiores a los niveles de exposición en

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

humanos. Se observó un NOEL para estos resultados en una exposición 6 veces el nivel de exposición clínico.

No se ha demostrado que la sitagliptina sea genotóxica en estudios preclínicos. La sitagliptina no fue carcinogénica en ratones. En ratas, hubo un aumento de la incidencia de adenomas hepáticos y carcinomas en niveles de exposición sistemática 58 veces al nivel de exposición humano. Debido que no se ha demostrado que la hepatotoxicidad se correlacione con la inducción de neoplasia hepática en ratas, este aumento de la incidencia de tumores hepáticos en ratas seguramente fue secundario a la toxicidad hepática crónica en estas dosis altas. Debido al margen de seguridad alto (19 veces a este NOEL), estos cambios neoplásicos no se consideran relevantes para la situación en humanos.

No se observaron efectos sobre la fertilidad de ratas masculinas y femeninas, al suministrar sitagliptina antes, durante y después del apareamiento.

En los estudios de desarrollo pre y post natal realizados en ratas a las que se les administraba sitagliptina no se observaron efectos adversos.

Los estudios de toxicidad reproductivos mostraron un ligero aumento de la incidencia relacionada con el tratamiento de malformaciones de las costillas fetales (costillas ausentes, hipoplásicas y onduladas) en los descendientes de ratas a niveles de exposición sistemática 29 veces superiores a los niveles de exposición humanos. La toxicidad materna se ha observado en conejos con niveles de exposición humanos 29 veces superiores a los niveles de exposición en humanos. Debido a los altos márgenes de seguridad, estos hallazgos no sugieren un riesgo significativo para la reproducción humana. La sitagliptina se secreta en cantidades considerables en la leche de las ratas lactantes (cociente leche/plasma: 4:1).

Metformina
Los datos preclínicos para la metformina no revelaron un peligro especial para los humanos según los estudios convencionales de la seguridad farmacológica, la toxicidad por dosis repetidas, la genotoxicidad, el potencial carcinogénico y la toxicidad para la reproducción.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido
celulosa microcristalina 102 (E460)
Croscarmelosa sódica
Povidona (E1201)
Laurilsulfato de sodio
Fumarato de estearilo y sodio

Recubrimiento pelicular
Alcohol polivinílico (E1203)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talco (E553b)
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro negro (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.3. Periodo de validez

27 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30 ºC.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster (Aluminio-PVC/PE/PVDC).
Envases de 14, 28, 56 y 196 comprimidos recubiertos con película, envases múltiples que contienen 196 (2 envases de 98) y 168 (2 envases de 84) comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Pharmazac S.A.
31 Naousis Str., 104 47
Atenas, Grecia
tel.: +30 210 3418889-97
pharmazac@pharmazac.com

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Julio 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/2024

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/)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios