

## FICHA TÉCNICA

# DIABELINA® M

**Sitagliptina 50 mg / Metformina 500 mg  
Comprimido Recubierto**

### COMPOSICION

Cada comprimido recubierto contiene:

Sitagliptina (como clorhidrato)	50 mg
Metformina clorhidrato	500 mg

Excipientes: povidona k30, lauril sulfato de sodio, ácido esteárico, polivinil alcohol, dióxido de titanio, macrogol 3000, talco, colorante rojo FD&C N°40 (40%) en laca alumínica, colorante amarillo D&C N° 10 (18%) en laca alumínica, behenato de glicerilo, celulosa microcristalina PH 102, c.s.

### INDICACIONES

Diabelina M® (clorhidrato de sitagliptina y metformina clorhidrato) están indicados como complemento a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 cuando el tratamiento con sitagliptina y metformina es adecuado.

[ver *Propiedades farmacodinámicas, Ensayos clínicos y Dosis y vía de administración*].

### DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN

**La acumulación de metformina puede provocar una acidosis láctica potencialmente mortal. Los factores de riesgo incluyen insuficiencia renal, edad avanzada y el uso de dosis altas de metformina superiores a 2000 mg al día.**

*Los comprimidos recubiertos con película de Sitagliptina/Metformina 50/500, contienen clorhidrato de sitagliptina monohidrato. El producto innovador contiene fosfato de sitagliptina monohidrato. Todos los datos clínicos de esta información del producto (incluidos los datos farmacocinéticos, farmacodinámicos y de ensayos clínicos) se basan en fosfato de sitagliptina monohidrato. Se ha establecido la bioequivalencia con respecto a la sitagliptina entre las dos formas de sal.*

#### **General**

La dosis del tratamiento antihiper glucémico con Sitagliptina/Metformina debe individualizarse en función del régimen actual del paciente, su eficacia y tolerabilidad, sin superar la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg de sitagliptina y 2000 mg de metformina.

Por lo general, Sitagliptina/Metformina debe administrarse dos veces al día con las comidas, con un aumento gradual de la dosis, para reducir los efectos secundarios gastrointestinales (GI) debidos a la metformina. A los pacientes solo se les debe prescribir una dosis de Sitagliptina/Metformina a la vez.

#### **Dosis**

La dosis inicial de Sitagliptina/Metformina debe basarse en el régimen actual del paciente. Sitagliptina/Metformina debe administrarse dos veces al día con las comidas.

### **Como tratamiento inicial**

En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, cuya hiperglucemia no se controla adecuadamente con dieta y ejercicio únicamente, cuando la terapia dual es adecuada, la dosis diaria total inicial recomendada de Sitagliptina/Metformina es de 100 mg de sitagliptina y 1000 mg de clorhidrato de metformina. A los pacientes con un control glucémico inadecuado con esta dosis se les debe aumentar la dosis de metformina hasta un máximo de 100 mg de sitagliptina/2000 mg de clorhidrato de metformina al día.

### **Para pacientes que no están adecuadamente controlados con sitagliptina en monoterapia**

Para pacientes que no están adecuadamente controlados con sitagliptina sola, la dosis inicial recomendada de Sitagliptina/Metformina es de 100 mg de sitagliptina y 1000 mg de hidrocloreto de metformina al día. Se puede ajustar la dosis de los pacientes hasta 100 mg de sitagliptina/2000 mg de hidrocloreto de metformina al día para lograr el control glucémico. Los pacientes que toman sitagliptina en monoterapia con dosis ajustadas para insuficiencia renal no deben cambiar a Sitagliptina/Metformina (ver *Contraindicaciones*).

### **Para pacientes que no están adecuadamente controlados con metformina en monoterapia**

Para pacientes que no están adecuadamente controlados con metformina sola, la dosis inicial habitual de Sitagliptina/Metformina debe proporcionar una dosis diaria total de sitagliptina de 100 mg más la dosis de metformina que ya esté tomando.

### **Para pacientes que cambian de sitagliptina coadministrada con metformina**

Para pacientes que cambian de sitagliptina coadministrada con metformina, Sitagliptina/Metformina puede iniciarse con la dosis de sitagliptina y metformina que ya se esté tomando.

### **Para pacientes que no se controlan adecuadamente con la terapia de combinación dual con metformina y una sulfonilurea**

La dosis inicial habitual de Sitagliptina/Metformina debe proporcionar una dosis diaria total de sitagliptina de 100 mg y la dosis de metformina que ya esté tomando. Los pacientes pueden requerir dosis más bajas de sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia inducida por sulfonilurea (ver *Advertencias y precauciones*).

### **Para pacientes que no están adecuadamente controlados con una terapia de combinación dual con metformina e insulina**

La dosis inicial habitual de Sitagliptina/Metformina debe proporcionar una dosis diaria total de sitagliptina de 100 mg. Para determinar la dosis inicial del componente de metformina, se debe considerar el nivel de control glucémico del paciente y la dosis actual de metformina. Los pacientes que actualmente reciben o inician un tratamiento con insulina pueden requerir dosis más bajas de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver *Advertencias y precauciones, Sitagliptina, Hipoglucemia*).

### **Recomendaciones de uso en insuficiencia renal**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe]  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Se debe evaluar la TFGe antes de iniciar el tratamiento con Sitagliptina/Metformina y al menos una vez al año a partir de entonces. En pacientes con mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en ancianos, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, p. ej. cada 3-6 meses.

La dosis máxima diaria de metformina se debe dividir preferiblemente en 2-3 dosis diarias. Se deben revisar los factores que pueden aumentar el riesgo de acidosis láctica (ver *Advertencias*

y precauciones) antes de considerar el inicio de metformina en pacientes con una TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Ver la tabla a continuación para la dosis diaria recomendada.

Sitagliptina/Metformina se prescribe dos veces al día.

Sitagliptina/Metformina está contraindicado en pacientes con una TFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (ver *Contraindicaciones y Advertencias y precauciones*).

Sitagliptina/Metformina no se recomienda en pacientes con una TFG ≥ 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> porque estos pacientes requieren una dosis menor de sitagliptina que la disponible en el producto de combinación fija.

eGFR mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	Metformina	Sitagliptina
60-89	La dosis máxima diaria es de 3000 mg. Se puede considerar una reducción de la dosis en relación con el deterioro de la función renal.	La dosis máxima diaria es de 100 mg.
45-59	La dosis máxima diaria es de 2000 mg. La dosis inicial es como máximo la mitad de la dosis máxima.	La dosis máxima diaria es de 100 mg.
30-44	La dosis máxima diaria es de 1000 mg. La dosis inicial es como máximo la mitad de la dosis máxima.	La dosis máxima diaria es de 50 mg.
<30	La metformina está contraindicada.	La dosis máxima diaria es de 25 mg.

### **Interrupción del tratamiento en procedimientos de obtención de imágenes con contraste yodado**

Interrumpa el tratamiento con Sitagliptina/Metformina en el momento o antes de un procedimiento de obtención de imágenes con contraste yodado en pacientes con una TFG estimada ≥ 30 a < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática, alcoholismo o insuficiencia cardíaca; o en pacientes a los que se les administrará contraste yodado intraarterial. Reevalúe la TFG estimada 48 horas después del procedimiento de obtención de imágenes; reinicie el tratamiento con Sitagliptina/Metformina si la función renal es aceptable (ver *Advertencias y precauciones*).

### **Pacientes de edad avanzada**

Dado que la metformina y la sitagliptina se excretan por vía renal, Sitagliptina/Metformina se deben utilizar con precaución a medida que aumenta la edad. Es necesario controlar la función renal para ayudar a prevenir la acidosis láctica asociada a la metformina, especialmente en ancianos (ver *Advertencias y precauciones, Metformina, Acidosis láctica*).

### **Población pediátrica**

Sitagliptina/metformina no deben utilizarse en niños y adolescentes de 10 a 17 años debido a su eficacia insuficiente. No se han estudiado sitagliptina/metformina en niños menores de 10 años.

### **Terapias previas**

No se han realizado estudios que examinen específicamente la seguridad y eficacia de sitagliptina/metformina en pacientes tratados previamente con otros agentes antihiper glucémicos orales y que cambiaron a sitagliptina/metformina. Cualquier cambio en el tratamiento de la

diabetes tipo 2 debe realizarse con cuidado y con una monitorización adecuada, ya que pueden producirse cambios en el control glucémico.

### **Forma de administración**

Vía oral.

### **CONTRAINDICACIONES**

Sitagliptina/metformina está contraindicado en pacientes con:

- Insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver *Advertencias y precauciones*).
- Hipersensibilidad conocida al clorhidrato de sitagliptina, al clorhidrato de metformina o a cualquier otro componente de Sitagliptina/Metformina (ver *Advertencias y precauciones, Sitagliptina, Reacciones de hipersensibilidad y Efectos adversos, Experiencia postcomercialización*).
- Acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis diabética, con o sin coma.
- Sitagliptina/metformina debe suspenderse temporalmente en pacientes sometidos a estudios radiológicos que impliquen la administración intravascular de materiales de contraste yodados, porque el uso de dichos productos puede provocar una alteración aguda de la función renal (ver *Advertencias y precauciones; Metformina*).
- Actualmente, sitagliptina/metformina no están indicados para su uso en niños menores de 18 años.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

No se debe utilizar sitagliptina/metformina en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

**Pancreatitis:** Se han notificado casos de pancreatitis aguda, incluyendo pancreatitis hemorrágica o necrotizante mortal y no mortal (ver *Reacciones adversas*), en pacientes que toman sitagliptina. Se debe informar a los pacientes del síntoma característico de la pancreatitis aguda: dolor abdominal persistente e intenso. Se ha observado la resolución de la pancreatitis tras la interrupción del tratamiento con sitagliptina. Si se sospecha pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con sitagliptina/metformina y otros medicamentos potencialmente sospechosos.

**Monitorización de la función renal:** Se sabe que la metformina y la sitagliptina se excretan sustancialmente por el riñón. El riesgo de acumulación de metformina y acidosis láctica aumenta con el grado de deterioro de la función renal. La sitagliptina/metformina están contraindicadas en pacientes con deterioro renal grave y con una TFG estimada < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (ver *Dosis y vía de administración; Contraindicaciones; Advertencias y precauciones, Metformina, Acidosis láctica*).

Antes de iniciar el tratamiento con sitagliptina/metformina y al menos una vez al año a partir de entonces, se debe evaluar la función renal. En pacientes en los que se prevé el desarrollo de disfunción renal, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia y se debe suspender la administración de sitagliptina/metformina si hay evidencia de deterioro renal.

### **Sitagliptina**

**Hipoglucemia:** En ensayos clínicos de sitagliptina en monoterapia y como parte de una terapia combinada con agentes que no se sabe que produzcan hipoglucemia (es decir, metformina o pioglitazona), las tasas de hipoglucemia notificadas con sitagliptina fueron similares a las tasas en pacientes que tomaron placebo. Como es habitual con otros agentes antihiper glucémicos, se

ha observado hipoglucemia cuando se utilizó sitagliptina en combinación con insulina o una sulfonilurea (ver *Reacciones adversas*). Por lo tanto, para reducir el riesgo de hipoglucemia inducida por sulfonilurea o insulina, se puede considerar una dosis menor de sulfonilurea o insulina (ver *Dosis y vía de administración*).

***Reacciones de hipersensibilidad:*** Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves en pacientes tratados con sitagliptina, uno de los componentes de Sitagliptina/Metformina, después de su comercialización. Estas reacciones incluyen anafilaxia, angioedema y afecciones cutáneas exfoliativas, incluido el síndrome de Stevens-Johnson. Debido a que estas reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, por lo general no es posible estimar de forma fiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco. La aparición de estas reacciones se produjo en los 3 primeros meses posteriores al inicio del tratamiento con sitagliptina, y algunos informes se produjeron después de la primera dosis. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, suspenda sitagliptina/metformina, evalúe otras posibles causas del evento e instaure un tratamiento alternativo para la diabetes (consulte *Contraindicaciones y Efectos adversos, Experiencia poscomercialización*).

***Artralgia:*** ha habido informes poscomercialización de dolor articular, que puede ser intenso, en pacientes que toman inhibidores de DPP-4. La aparición de los síntomas después del inicio del tratamiento puede ser rápida o puede ocurrir después de períodos más prolongados. Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que presenten o experimenten una exacerbación de los síntomas articulares durante el tratamiento con inhibidores de DPP-4.

***Penfigoide ampolloso:*** se han notificado casos poscomercialización de penfigoide ampolloso que requirieron hospitalización con el uso de inhibidores de DPP-4. En los casos notificados, los pacientes generalmente se recuperaron con un tratamiento inmunosupresor tópico o sistémico y la interrupción del inhibidor de DPP-4. Informe a los pacientes que informen sobre la aparición de ampollas o erosiones mientras reciben sitagliptina/metformina. Si se sospecha penfigoide ampolloso, se debe suspender la administración de sitagliptina/metformina y se debe considerar la derivación a un dermatólogo para el diagnóstico y el tratamiento adecuado.

## **Metformina**

***Acidosis láctica:*** La acidosis láctica es una complicación metabólica rara, pero grave, que puede ocurrir debido a la acumulación de metformina durante el tratamiento con sitagliptina/metformina; cuando ocurre, es mortal en aproximadamente el 50% de los casos. La acidosis láctica también puede ocurrir en asociación con una serie de afecciones fisiopatológicas, incluida la diabetes mellitus, y siempre que haya hipoperfusión tisular significativa e hipoxemia. La acidosis láctica se caracteriza por niveles elevados de lactato en sangre (> 5 mmol/L), disminución del pH sanguíneo, alteraciones electrolíticas con un aumento del anión gap y un aumento de la relación lactato/piruvato. Cuando se sospecha que la metformina es la causa de la acidosis láctica, generalmente se encuentran niveles plasmáticos de metformina > 5 microgramos/ml.

La incidencia notificada de acidosis láctica en pacientes que reciben clorhidrato de metformina es muy baja (aproximadamente 0,03 casos/1000 pacientes-año, con aproximadamente 0,015 casos mortales/1000 pacientes-año). En más de 20.000 pacientes-año de exposición a metformina en ensayos clínicos, no hubo informes de acidosis láctica. Los casos notificados se han producido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa, incluida la enfermedad renal intrínseca y la hipoperfusión renal, a menudo en el contexto de

múltiples problemas médicos/quirúrgicos concomitantes y múltiples medicaciones concomitantes (véase *Dosis y vía de administración, Recomendaciones para el uso en insuficiencia renal*). Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que requieren tratamiento farmacológico, en particular aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva aguda o inestable que presentan riesgo de hipoperfusión e hipoxemia, presentan un mayor riesgo de acidosis láctica.

El riesgo de acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal y la edad del paciente. Por lo tanto, el riesgo de acidosis láctica puede reducirse significativamente mediante la monitorización regular de la función renal en pacientes que toman metformina y mediante el uso de la dosis mínima eficaz de metformina. En particular, el tratamiento de los ancianos debe ir acompañado de una monitorización cuidadosa de la función renal (ver *Advertencias y precauciones, Uso en ancianos*). Además, la metformina debe suspenderse de inmediato en presencia de cualquier condición asociada con hipoxemia, deshidratación o sepsis. Debido a que la función hepática alterada puede limitar significativamente la capacidad de eliminar lactato, la metformina generalmente debe evitarse en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática. Se debe advertir a los pacientes contra la ingesta excesiva de alcohol, ya sea aguda o crónica, cuando toman metformina, ya que el alcohol potencia los efectos del clorhidrato de metformina en el metabolismo del lactato. Además, la metformina debe suspenderse temporalmente antes de cualquier estudio de radiocontraste intravascular y para cualquier procedimiento quirúrgico.

El inicio de la acidosis láctica a menudo es sutil y se acompaña solo de síntomas inespecíficos como malestar, mialgias, dificultad respiratoria, somnolencia creciente y malestar abdominal inespecífico. Puede haber hipotermia asociada, hipotensión y bradiarritmias resistentes con acidosis más marcada. El paciente y su médico deben ser conscientes de la posible importancia de dichos síntomas y se debe indicar al paciente que notifique al médico inmediatamente si aparecen. Se debe suspender la administración de metformina hasta que se aclare la situación. Pueden ser útiles los electrolitos séricos, las cetonas, la glucosa en sangre y, si está indicado, el pH sanguíneo, los niveles de lactato e incluso los niveles de metformina en sangre. Una vez que un paciente se estabiliza con cualquier nivel de dosis de metformina, es poco probable que los síntomas gastrointestinales, que son comunes durante el inicio del tratamiento, estén relacionados con el fármaco. La aparición posterior de síntomas gastrointestinales podría deberse a acidosis láctica u otra enfermedad grave.

Los niveles de lactato plasmático venoso en ayunas superiores al límite superior de lo normal pero inferiores a 5 mmol/L en pacientes que toman metformina no indican necesariamente una acidosis láctica inminente y pueden explicarse por otros mecanismos, como diabetes mal controlada u obesidad, actividad física intensa o problemas técnicos en el manejo de las muestras.

Se debe sospechar acidosis láctica en cualquier paciente diabético con acidosis metabólica sin evidencia de cetoacidosis (cetonuria y cetonemia).

La acidosis láctica es una urgencia médica que debe tratarse en un entorno hospitalario. En un paciente con acidosis láctica que esté tomando metformina, se debe suspender el medicamento inmediatamente y se deben instaurar medidas generales de apoyo rápidamente. Debido a que el clorhidrato de metformina es dializable (con un aclaramiento de hasta 170 ml/min en buenas condiciones hemodinámicas), se recomienda una hemodiálisis inmediata para corregir la acidosis y eliminar la metformina acumulada. Este tratamiento a menudo da como resultado una rápida reversión de los síntomas y recuperación (ver *Contraindicaciones*).

**Hipoglucemia:** La hipoglucemia no ocurre en pacientes que reciben metformina sola en las circunstancias habituales de uso, pero podría ocurrir cuando la ingesta calórica es deficiente, cuando el ejercicio extenuante no se compensa con suplementos calóricos o durante el uso concomitante con otros agentes hipoglucemiantes (como sulfonilureas e insulina) o etanol. Los pacientes ancianos, debilitados o desnutridos y aquellos con insuficiencia suprarrenal o pituitaria o intoxicación alcohólica son particularmente susceptibles a los efectos hipoglucémicos. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los ancianos y en las personas que toman fármacos bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos.

**Uso de medicamentos concomitantes que pueden afectar la función renal o la disposición de metformina:** Los medicamentos concomitantes que pueden afectar la función renal o producir cambios hemodinámicos significativos o pueden interferir con la disposición de metformina, como los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal (ver *Interacciones con otros medicamentos, Metformina*), deben utilizarse con precaución.

**Estudios radiológicos que implican el uso de materiales de contraste yodados intravasculares (por ejemplo, urograma intravenoso, colangiografía intravenosa, angiografía y tomografía computarizada (TC) con materiales de contraste intravasculares):** Los estudios de contraste intravascular con materiales yodados pueden conducir a una alteración aguda de la función renal y se han asociado con acidosis láctica en pacientes que reciben metformina (ver *Contraindicaciones*). Por lo tanto, en pacientes con una TFG estimada  $\geq 30$  a  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, en pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática, alcoholismo o insuficiencia cardíaca, o en pacientes a quienes se les administrará un contraste yodado intraarterial, la administración de sitagliptina/metformina debe suspenderse temporalmente en el momento del procedimiento o antes de este, y suspenderse durante 48 horas posteriores al procedimiento y reiniciarse solo después de que se haya reevaluado la función renal y se haya determinado que es aceptable (ver *Dosis y vía de administración*).

**Estados hipóxicos:** El colapso cardiovascular (shock) de cualquier causa, la insuficiencia cardíaca congestiva aguda, el infarto agudo de miocardio y otras afecciones caracterizadas por hipoxemia se han asociado con acidosis láctica y también pueden causar azoemia prerrenal. Cuando estos eventos ocurren en pacientes que reciben tratamiento con sitagliptina/metformina, el medicamento debe suspenderse de inmediato.

**Procedimientos quirúrgicos:** El uso de sitagliptina/metformina debe suspenderse temporalmente para cualquier procedimiento quirúrgico (excepto procedimientos menores no asociados con la ingesta restringida de alimentos y líquidos) y no debe reiniciarse hasta que el paciente haya reanudado la ingesta oral y se haya evaluado que la función renal es aceptable (ver *Dosis y vía de administración*).

**Consumo de alcohol:** Se sabe que el alcohol potencia el efecto de la metformina sobre el metabolismo del lactato. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes contra la ingesta excesiva de alcohol, aguda o crónica, mientras reciben sitagliptina/metformina.

**Función hepática alterada:** dado que la función hepática alterada se ha asociado con algunos casos de acidosis láctica, en general se debe evitar la administración de sitagliptina/metformina en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática.

**Deficiencia de vitamina B12:** la metformina puede reducir los niveles séricos de vitamina B12. El riesgo de niveles bajos de vitamina B12 aumenta con el incremento de 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 este contraindicado, y se debe proporcionar un tratamiento correctivo adecuado para la deficiencia de vitamina B12 de acuerdo con las directrices clínicas actuales.

En ensayos clínicos controlados de metformina de 29 semanas de duración, se observó una disminución a niveles subnormales de los niveles séricos de vitamina B12 previamente normales, sin manifestaciones clínicas, en aproximadamente el 7% de los pacientes. Sin embargo, dicha disminución, posiblemente debida a la interferencia con la absorción de B12 del complejo de factor intrínseco B12, se asocia muy raramente con anemia y parece ser rápidamente reversible con la interrupción de la metformina o la suplementación con vitamina B12. Se recomienda la medición anual de los parámetros hematológicos en pacientes que reciben sitagliptina/metformina, y cualquier anomalía aparente debe investigarse y tratarse adecuadamente.

Ciertas personas (aquellas con una ingesta o absorción inadecuada de vitamina B12 o calcio) parecen estar predispuestas a desarrollar niveles subnormales de vitamina B12. En estos pacientes, pueden ser útiles las mediciones de rutina de vitamina B12 sérica a intervalos de dos a tres años.

**Cambio en el estado clínico de pacientes con diabetes tipo 2 previamente controlada:** Un paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada con sitagliptina/metformina o que presente anomalías de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente enfermedad vaga y mal definida) debe ser evaluado de inmediato para detectar evidencia de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos y cetonas séricas, glucosa en sangre y, si está indicado, pH sanguíneo, lactato, piruvato y niveles de metformina. Si se produce acidosis de cualquiera de las formas, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con sitagliptina/metformina y se deben iniciar otras medidas correctivas apropiadas.

**Pérdida del control de la glucemia:** Cuando un paciente estabilizado con cualquier régimen para la diabetes se expone a situaciones de estrés como fiebre, traumatismo, infección o cirugía, puede producirse una pérdida temporal del control de la glucemia. En esos casos, puede ser necesario suspender la administración de sitagliptina/metformina y administrar insulina temporalmente. La administración de sitagliptina/metformina puede reiniciarse una vez que se haya resuelto el episodio agudo.

### **Uso en ancianos**

Dado que la sitagliptina y la metformina se excretan sustancialmente por el riñón y que el envejecimiento puede estar asociado con una función renal reducida, la administración de sitagliptina/metformina debe realizarse con precaución a medida que aumenta la edad. Se debe tener cuidado en la selección de la dosis y debe basarse en un control cuidadoso y regular de la función renal (ver *Advertencias y precauciones, Control de la función renal*).

#### **Sitagliptina**

En estudios clínicos, la seguridad y eficacia de sitagliptina en ancianos ( $\geq 65$  años) fueron comparables a las observadas en pacientes más jóvenes ( $< 65$  años).

#### **Metformina**

Los estudios clínicos controlados de metformina no incluyeron un número suficiente de pacientes ancianos para determinar si responden de forma diferente a los pacientes más jóvenes, aunque

otra experiencia clínica notificada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y los más jóvenes.

### **Uso pediátrico**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de sitagliptina/metformina en pacientes pediátricos menores de 18 años.

Sitagliptina/metformina no deben utilizarse en niños y adolescentes de 10 a 17 años debido a su eficacia insuficiente. Sitagliptina se asoció con un mayor riesgo de hipoglucemia en pacientes pediátricos con o sin insulina de base (ver *Reacciones adversas y Propiedades farmacodinámicas, Ensayos clínicos*).

No se han estudiado la sitagliptina/metformina en pacientes pediátricos menores de 10 años.

### **Efectos en las pruebas de laboratorio**

#### Sitagliptina

La incidencia de reacciones adversas de laboratorio fue similar en los pacientes tratados con sitagliptina y metformina (7,6 %) en comparación con los pacientes tratados con placebo y metformina (8,7 %). En la mayoría de los estudios, pero no en todos, se observó un pequeño aumento en el recuento de glóbulos blancos (aproximadamente 200 células/microL de diferencia en leucocitos frente a placebo; recuento basal medio de leucocitos de aproximadamente 6600 células/microL) debido a un pequeño aumento de los neutrófilos. Esta observación se observó en la mayoría de los estudios, pero no en todos. Este cambio en los parámetros de laboratorio no se considera clínicamente relevante.

#### Metformina

En ensayos clínicos controlados de metformina de 29 semanas de duración, se observó una disminución a niveles subnormales de los niveles séricos de vitamina B12 previamente normales, sin manifestaciones clínicas, en aproximadamente el 7% de los pacientes. Sin embargo, dicha disminución, posiblemente debida a la interferencia con la absorción de vitamina B12 del complejo B12-factor intrínseco, se asocia muy raramente con anemia y parece ser rápidamente reversible con la interrupción de la metformina o de la administración de suplementos de vitamina B12 (ver *Advertencias y precauciones, Metformina*).

## **INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

### **Sitagliptina y metformina**

La administración conjunta de dosis múltiples de sitagliptina (50 mg dos veces al día) y metformina (1000 mg dos veces al día) no alteró significativamente la farmacocinética de la sitagliptina ni de la metformina en pacientes con diabetes tipo 2.

No se han realizado estudios de interacción farmacocinética con sitagliptina/metformina; sin embargo, dichos estudios se han llevado a cabo con los componentes individuales.

### **Sitagliptina**

#### **Evaluación *in vitro* de interacciones farmacológicas**

La sitagliptina no es un inhibidor de las isoenzimas CYP CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 o 2B6 en concentraciones terapéuticas, y no es un inductor de CYP3A4. La sitagliptina es un

sustrato de la p-glicoproteína, pero no inhibe el transporte de digoxina mediado por la p-glicoproteína. En función de estos resultados, se considera poco probable que la sitagliptina cause interacciones con otros fármacos que utilizan estas vías.

La sitagliptina no se une ampliamente a las proteínas plasmáticas. Por lo tanto, la propensión de la sitagliptina a estar involucrada en interacciones farmacológicas clínicamente significativas mediadas por el desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas es muy baja.

### **Evaluación *in vivo* de interacciones farmacológicas**

#### *Efecto de la sitagliptina sobre otros fármacos*

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

*Sulfonilureas*: la farmacocinética de dosis única de glibenclamida, un sustrato de CYP2C9, no se alteró significativamente en sujetos que recibieron múltiples dosis de sitagliptina. No se esperarían interacciones clínicamente significativas con otras sulfonilureas (p. ej., glipizida, tolbutamida y glimepirida) que, al igual que la glibenclamida, se eliminan principalmente por CYP2C9.

*Ertugliflozina*: la administración de una dosis única de sitagliptina 100 mg no tuvo un efecto clínicamente significativo en la exposición a ertugliflozina 15 mg. Las razones de medias geométricas (GMR) y el IC del 90 % (expresados como porcentajes) para el AUC<sub>inf</sub> y la C<sub>max</sub> de ertugliflozina para la administración conjunta con sitagliptina frente a ertugliflozina sola fueron 102,27 % (99,72 %, 104,89 %) y 98,18 % (91,20 %, 105,70 %), respectivamente.

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

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

*Warfarina*: Las dosis diarias múltiples de sitagliptina no alteraron significativamente la farmacocinética, evaluada mediante la medición de los enantiómeros de warfarina S(-) o R(+), ni la farmacodinámica (evaluada mediante la medición del INR de protrombina) de una dosis única de warfarina. Dado que la S(-) warfarina se metaboliza principalmente por el CYP2C9, estos datos también respaldan la conclusión de que la sitagliptina no es un inhibidor del CYP2C9.

*Anticonceptivos orales*: la administración conjunta con sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética en estado estacionario de la noretindrona o el etinilestradiol.

*Digoxina*: la sitagliptina tuvo un efecto mínimo en la farmacocinética de la digoxina. Tras la administración de 0,25 mg de digoxina concomitantemente con 100 mg de sitagliptina

diariamente durante 10 días, el AUC plasmático de digoxina aumentó un 11% y la  $C_{max}$  plasmática un 18%. Estos aumentos no se consideran clínicamente significativos.

#### *Efecto de otros fármacos sobre la sitagliptina*

Los datos clínicos descritos a continuación sugieren que la sitagliptina no es susceptible a interacciones clínicamente significativas con medicamentos coadministrados:

**Ertugliflozina:** No se observó ningún cambio clínicamente significativo en la exposición a la sitagliptina después de la administración concomitante de una dosis única de 100 mg de sitagliptina con 15 mg de ertugliflozina en comparación con sitagliptina sola. La GMR y el IC del 90 % (expresados como porcentajes) para el AUC<sub>inf</sub> y la  $C_{max}$  de sitagliptina para la coadministración con ertugliflozina frente a sitagliptina sola fueron 101,67 % (98,40 %, 105,04 %) y 101,68 % (91,65 %, 112,80 %), respectivamente.

**Ciclosporina:** Se realizó un estudio para evaluar el efecto de la ciclosporina, un potente inhibidor de la p-glicoproteína, 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  $C_{max}$  de sitagliptina en aproximadamente un 29% y un 68%, respectivamente. Estos cambios modestos en la farmacocinética de sitagliptina no se consideraron clínicamente significativos. El aclaramiento renal de sitagliptina tampoco se alteró significativamente. Por lo tanto, no se esperarían interacciones significativas con otros inhibidores de la p-glicoproteína.

**Farmacocinética poblacional:** Se han realizado análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes con diabetes tipo 2. Los medicamentos concomitantes no tuvieron un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de sitagliptina. Los medicamentos evaluados fueron los que se administran comúnmente a pacientes con diabetes tipo 2, incluidos agentes reductores del colesterol (p. ej., estatinas, fibratos, ezetimiba), agentes antiplaquetarios (p. ej., clopidogrel), antihipertensivos (p. ej., inhibidores de la ECA, bloqueadores del receptor de angiotensina, betabloqueantes, bloqueadores de los canales de calcio, hidroclorotiazida), analgésicos y agentes antiinflamatorios no esteroideos (p. ej., naproxeno, diclofenaco, celecoxib), antidepresivos (p. ej., bupropión, fluoxetina, sertralina), antihistamínicos (p. ej., cetirizina), inhibidores de la bomba de protones (p. ej., omeprazol, lansoprazol) y medicamentos para la disfunción eréctil (p. ej., sildenafil).

#### **Metformina**

**Glibenclamida:** En un estudio de interacción de dosis única en pacientes con diabetes tipo 2, la administración conjunta de metformina y glibenclamida no produjo cambios en la farmacocinética ni en la farmacodinamia de la metformina. Se observaron disminuciones en el AUC y la  $C_{max}$  de la glibenclamida, pero fueron muy variables. La naturaleza de dosis única de este estudio y la falta de correlación entre los niveles sanguíneos de glibenclamida y los efectos farmacodinámicos hacen que la significación clínica de esta interacción sea incierta.

**Furosemida (frusemida):** Un estudio de interacción farmacológica de dosis única de metformina-furosemida (frusemida) en sujetos sanos demostró que los parámetros farmacocinéticos de ambos compuestos se vieron afectados por la administración conjunta. La furosemida (frusemida) aumentó la  $C_{max}$  plasmática y sanguínea de la metformina en un 22% y el AUC sanguíneo en un 15%, sin ningún cambio significativo en el aclaramiento renal de la metformina. Cuando se administró con metformina, la  $C_{max}$  y el AUC de la furosemida (frusemida) fueron un

31% y un 12% menores, respectivamente, que cuando se administró sola, y la semivida terminal disminuyó un 32%, sin ningún cambio significativo en la depuración renal de la furosemida. No se dispone de información sobre la interacción de la metformina y la furosemida cuando se administran de forma crónica.

***Nifedipina:*** Un estudio de interacción farmacológica de dosis única de metformina-nifedipina en voluntarios sanos normales demostró que la coadministración de nifedipina aumentó la C<sub>max</sub> y el AUC de metformina plasmática en un 20% y un 9%, respectivamente, y aumentó la cantidad excretada en la orina. El T<sub>max</sub> y la semivida no se vieron afectados. La nifedipina parece mejorar la absorción de la metformina. La metformina tuvo efectos mínimos sobre la nifedipina.

***Medicamentos que reducen el aclaramiento de metformina:*** el uso concomitante de medicamentos que interfieren con los sistemas comunes de transporte tubular renal involucrados en la eliminación renal de metformina (p. ej., transportador catiónico orgánico-2 [OCT2] / inhibidores de la extrusión de múltiples fármacos y toxinas [MATE] como ranolazina, vandetanib, dolutegravir y cimetidina) podría aumentar la exposición sistémica a metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Considere los beneficios y riesgos del uso concomitante.

***Otros:*** ciertos medicamentos tienden a producir hiperglucemia y pueden conducir a la pérdida del control glucémico. Estos medicamentos incluyen las tiazidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiazinas, productos tiroideos, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, medicamentos bloqueadores de los canales de calcio e isoniazida. Cuando se administran estos fármacos a un paciente que recibe sitagliptina/metformina, el paciente debe ser observado de cerca para mantener un control glucémico adecuado.

En voluntarios sanos, la farmacocinética de metformina y propranolol, y metformina e ibuprofeno no se vio afectada cuando se administraron conjuntamente en estudios de interacción de dosis única.

La metformina se une de manera insignificante a las proteínas plasmáticas y, por lo tanto, es menos probable que interactúe con fármacos que se unen en gran medida a las proteínas, como salicilatos, sulfonamidas, cloranfenicol y probenecid, en comparación con las sulfonilureas, que se unen ampliamente a las proteínas séricas.

## **Fertilidad, embarazo y lactancia**

### **Efectos sobre la fertilidad**

No se han realizado estudios con los componentes combinados de sitagliptina/metformina para evaluar los efectos sobre la fertilidad.

#### ***Sitagliptina***

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

#### ***Metformina***

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

### Uso en el embarazo (Categoría C)

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas con sitagliptina/metformina o sus componentes individuales; por lo tanto, no se conoce la seguridad de sitagliptina/metformina en mujeres embarazadas. Al igual que otros agentes antihiper glucémicos orales, no se recomienda el uso de sitagliptina/metformina durante el embarazo.

No se han realizado estudios en animales con los componentes combinados de sitagliptina/metformina para evaluar los efectos sobre la reproducción. Los siguientes datos se basan en los hallazgos de estudios realizados con sitagliptina o metformina individualmente.

#### *Sitagliptina*

La sitagliptina no fue teratogénica en ratas a dosis orales de hasta 250 mg/kg/día ni en conejos a los que se les administró hasta 125 mg/kg/día durante la organogénesis (hasta 32 y 22 veces, respectivamente, la exposición humana basada en la dosis diaria recomendada para adultos humanos de 100 mg). En ratas, se observó un ligero aumento en la incidencia de malformaciones costales fetales (costillas ausentes, hipoplásicas y onduladas) con dosis orales de 1000 mg/kg/día (aproximadamente 100 veces la exposición humana basada en la dosis diaria recomendada para humanos adultos de 100 mg). Se observaron ligeras disminuciones en el peso medio al nacer y en el aumento de peso corporal antes y después del destete en las crías de ratas que recibieron sitagliptina en una dosis oral de 1000 mg/kg/día desde el día 6 de gestación hasta el día 20 de lactancia. Sin embargo, los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta humana. La sitagliptina atraviesa la placenta en ratas y conejos.

#### *Metformina*

La metformina no fue teratogénica en ratas y conejos en dosis de hasta 600 mg/kg/día. Esta dosis es aproximadamente 3 y 6 veces la dosis diaria máxima recomendada para humanos de 2000 mg basada en comparaciones de la superficie corporal para ratas y conejos, respectivamente. La determinación de las concentraciones fetales demostró una barrera placentaria parcial a la metformina.

### Uso durante la lactancia

No se han realizado estudios en animales lactantes con los componentes combinados de sitagliptina/metformina. En estudios realizados con los componentes individuales, tanto la sitagliptina como la metformina se excretaron en la leche de ratas lactantes. En el caso de la sitagliptina, la excreción se produjo en una proporción leche/plasma de 4:1. El tratamiento de ratas con sitagliptina durante la gestación y la lactancia provocó una disminución de la ganancia de peso corporal de las crías (véase *Fertilidad, gestación y lactancia – Uso durante el embarazo*). Se desconoce si la sitagliptina se excreta en la leche materna; se ha observado cierta excreción de metformina en la leche materna.

Por lo tanto, sitagliptina/metformina no debe ser utilizada por una mujer que esté amamantando.

### **Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas**

No se han realizado estudios sobre los efectos de sitagliptina/metformina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, no se espera que sitagliptina/metformina afecten la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

## **REACCIONES ADVERSAS**

### **Ensayos clínicos**

En ensayos clínicos controlados con placebo, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia con metformina, la adición de sitagliptina 100 mg diarios fue bien tolerada. La incidencia general de experiencias adversas notificadas en pacientes que recibieron sitagliptina y metformina fue similar a la notificada en pacientes que recibieron placebo y metformina.

En un estudio factorial controlado con placebo adicional de 104 semanas de terapia inicial con sitagliptina en combinación con metformina, las reacciones adversas informadas (independientemente de la evaluación de causalidad del investigador) en  $\geq 5\%$  de los pacientes se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1. Terapia inicial con combinación de sitagliptina y metformina: reacciones adversas informadas (independientemente de la evaluación de causalidad del investigador) en  $\geq 5\%$  de los pacientes que recibieron terapia combinada (y mayor que en los pacientes que recibieron placebo)<sup>†</sup>**

Número de pacientes (%)				
	Placebo/metformina 1000 mg dos veces al día	Sitagliptina 100 mg una vez al día	Metformina 500 o 1000 mg dos veces al día <sup>††</sup>	Sitagliptina 50 mg dos veces al día + metformina 500 o 1000 mg dos veces al día <sup>††</sup>
	N = 176	N = 179	N = 364 <sup>††</sup>	N = 372 <sup>††</sup>
Diarrea	12 (6,8)	8 (4,5)	37 (10,1)	44 (11,8)
Náuseas	4 (2,3)	2 (1,1)	25 (6,9)	22 (5,9)
Bronquitis	8 (4,5)	3 (1,7)	14 (3,8)	27 (7,3)
Gripe	5 (2,8)	8 (4,5)	25 (6,9)	20 (5,4)
Infección de las vías respiratorias superiores	13 (7,4)	12 (6,7)	37 (10,2)	45 (12,1)
Infección de las vías urinarias	4 (2,3)	0 (0)	21 (5,8)	19 (5,1)
Artralgia	3 (1,7)	7 (3,9)	18 (4,9)	20 (5,4)
Dolor de espalda	9 (5,1)	9 (5,0)	16 (4,4)	24 (6,5)
Dolor de cabeza	7 (4,0)	6 (3,4)	21 (5,8)	27 (7,3)

<sup>†</sup> Población por intención de tratar

<sup>††</sup> Datos agrupados para los pacientes que recibieron dosis más bajas y más altas de metformina

Las reacciones adversas de la hipoglucemia se basaron en todos los informes de hipoglucemia; no se requirió una medición simultánea de la glucosa. La incidencia global de reacciones adversas preespecificadas de hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlada con dieta y ejercicio fue del 2,8% en pacientes que recibieron placebo, del 1,1% en pacientes que recibieron sitagliptina sola, del 1,9% en pacientes que

recibieron metformina sola y del 3,8% en pacientes que recibieron sitagliptina en combinación con metformina.

Con la combinación de sitagliptina y metformina, no se observaron cambios clínicamente significativos en los signos vitales ni en el ECG (incluido el intervalo QTc).

Se notificaron eventos adversos relacionados con el tratamiento en cantidades similares en todos los grupos de tratamiento. Durante el período de tratamiento de dos años, la interrupción del tratamiento debido a la pérdida de eficacia se notificó con mayor frecuencia en el grupo de 100 mg de sitagliptina que en otros grupos de tratamiento.

Las reacciones adversas notificadas en el 2% al 5% de los pacientes tratados con sitagliptina y metformina en este estudio y al menos 2 veces más frecuentemente que en los pacientes tratados con metformina se enumeran a continuación:

*Infecciones e infestaciones:* Bronquitis, sinusitis

*Trastornos del sistema nervioso:* Dolor de cabeza

*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:* Artralgia

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:* Dolor faringolaríngeo

*Trastornos del metabolismo y la nutrición:* Disminución/deficiencia de vitamina B2

### **Sitagliptina como terapia combinada adicional a la metformina**

En un ensayo controlado con placebo de 24 semanas de sitagliptina 100 mg administrada una vez al día agregada a un régimen de metformina dos veces al día (> 1500 mg), no se notificaron experiencias adversas independientemente de la evaluación del investigador de la causalidad en  $\geq 5\%$  de los pacientes y con mayor frecuencia que en los pacientes que recibieron placebo. La interrupción del tratamiento debido a experiencias clínicas adversas fue similar a la del grupo de tratamiento placebo (sitagliptina y metformina, 1,9%; placebo y metformina, 2,5%).

### *Hipoglucemia y experiencias adversas gastrointestinales*

En los estudios controlados con placebo de la terapia combinada con sitagliptina y metformina, la incidencia de hipoglucemia (independientemente de la evaluación del investigador sobre la causalidad) notificada en pacientes tratados con la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la notificada para pacientes tratados con metformina y placebo. Las experiencias adversas de hipoglucemia se basaron en todos los informes de hipoglucemia; no se requirió una medición simultánea de la glucosa. Las incidencias de experiencias adversas gastrointestinales preespecificadas en pacientes tratados con la combinación de sitagliptina y metformina fueron similares a las notificadas para pacientes tratados con metformina sola (ver Tabla 2).

**Tabla 2. Hipoglucemia y reacciones adversas gastrointestinales preespecificadas (independientemente de la evaluación de causalidad del investigador) notificadas en pacientes que recibieron terapia combinada**

	Número de pacientes (%)	
	Estudio de sitagliptina como complemento a metformina	
	Placebo y metformina $\geq 1500$ mg al día	Sitagliptina 100 mg y metformina $\geq 1500$ mg al día
	<b>N = 237</b>	<b>N = 464</b>
Hipoglucemia	5 (2,1)	6 (1,3)
Diarrea	6 (2,5)	11 (2,4)

Náuseas	2 (0,8)	6 (1,3)
Vómitos	2 (0,8)	5 (1,1)
Dolor abdominal	9 (3,8)	10 (2,2)

Con la combinación de sitagliptina y metformina no se observaron cambios clínicamente significativos en los signos vitales ni en el ECG (incluido el intervalo QTc).

Las reacciones adversas notificadas en el 2% al 5% de los pacientes tratados con sitagliptina y metformina en este estudio y al menos 2 veces más frecuentemente que en los pacientes tratados con metformina y placebo se enumeran a continuación:

*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: Artralgia*

### **Sitagliptina como terapia combinada adicional con metformina y una sulfonilurea**

En un ensayo de sitagliptina como terapia combinada adicional con metformina y una sulfonilurea (controlada con placebo durante 24 semanas, seguida de una fase de 30 semanas controlada con activo), la única experiencia adversa notificada independientemente de la evaluación del investigador de la causalidad en  $\geq 5\%$  de los pacientes y con más frecuencia que en los pacientes que recibieron placebo fue hipoglucemia (ver Tabla 3). La interrupción del tratamiento debido a experiencias clínicas adversas fue similar al grupo de control (a las 24 semanas, sitagliptina, metformina y sulfonilurea, 1,0 % frente a placebo, metformina y sulfonilurea 1,4 %; a las 54 semanas, sitagliptina, metformina y sulfonilurea, 1,4 % frente a placebo/pioglitazona, metformina y sulfonilurea 3,8 %).

**Tabla 3. Hipoglucemia (independientemente de la evaluación de causalidad por parte del investigador) notificada en pacientes que recibieron terapia combinada**

	Número de pacientes (%)	
	Estudio de sitagliptina como tratamiento adicional a metformina y sulfonilurea	
	Sitagliptina + metformina + sulfonilurea	Placebo + metformina + sulfonilurea
	N = 210	N = 212
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Hipoglucemia	31 (14,8) <sup>‡</sup>	10 (4,7) <sup>‡</sup>

<sup>‡</sup> Semanas 0-24.

Cuando se añadió sitagliptina a metformina y una sulfonilurea, durante las 54 semanas de duración del estudio se notificó hipoglucemia en 38 (18,1%) pacientes tratados con sitagliptina + metformina + sulfonilurea en comparación con 31 (14,6%) pacientes del grupo control (placebo + metformina + sulfonilurea durante 24 semanas seguido de pioglitazona + metformina + sulfonilurea durante 30 semanas). Los episodios sintomáticos evaluados como probables de hipoglucemia se notificaron como experiencias adversas independientemente de si se realizó o no una determinación de glucosa en sangre por punción en el dedo en el momento de los síntomas. Se observó hipoglucemia grave en 2 (1,0%) pacientes tratados con sitagliptina + metformina + sulfonilurea en comparación con un paciente (0,5%) tratado con placebo/pioglitazona + metformina + sulfonilurea.

Las reacciones adversas notificadas en el 2% al 5% de los pacientes tratados con sitagliptina, metformina y una sulfonilurea en este estudio y al menos 2 veces más comúnmente que en los pacientes tratados con placebo, metformina y una sulfonilurea se enumeran a continuación:

*Infecciones e infestaciones:* gripe, nasofaringitis

*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:* dolor en las extremidades

### **Sitagliptina en combinación con metformina e insulina**

En un estudio controlado con placebo de 24 semanas de duración de sitagliptina 100 mg una vez al día añadido al tratamiento combinado en curso con metformina e insulina de dosis estable (sitagliptina, N = 229; placebo, N = 233), la única experiencia adversa notificada independientemente de la evaluación de causalidad en  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados con sitagliptina y con más frecuencia que en los pacientes tratados con placebo fue hipoglucemia (ver Tabla 4); La incidencia de interrupción debido a reacciones adversas clínicas fue ligeramente superior a la del placebo (tasas de interrupción: añadido a insulina, con o sin metformina, 3,4% frente a placebo e insulina, con o sin metformina, 1,3%).

**Tabla 4. Hipoglucemia (independientemente de la evaluación de causalidad por parte del investigador) notificada en pacientes que recibieron terapia combinada**

	Número de pacientes (%)	
	Estudio de sitagliptina como tratamiento adicional a insulina y metformina	
	Sitagliptina 100 mg + insulina + metformina	Placebo + insulina + metformina
	N = 229	N = 233
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Hipoglucemia	35 (15,3)	19 (8,2)

Las reacciones adversas notificadas en el 2 % al 5 % de los pacientes tratados con sitagliptina, metformina e insulina en este estudio y al menos 2 veces más comúnmente que en los pacientes tratados con placebo, metformina e insulina se enumeran a continuación:

*Trastornos del sistema nervioso:* cefalea

### **Sitagliptina en combinación con Metformina y Ertugliflozina**

Seguridad de la sitagliptina utilizada en combinación con metformina y el inhibidor de SGLT2 Se ha evaluado la ertugliflozina en 796 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados durante 26 semanas en dos estudios. La incidencia y el tipo de reacciones adversas en estos dos estudios fueron consistentes con las observadas en estudios con los componentes individuales, sitagliptina, metformina y ertugliflozina.

### **Pancreatitis**

En un análisis agrupado de 19 ensayos clínicos doble ciego que incluyeron datos de 10.246 pacientes aleatorizados para recibir sitagliptina 100 mg/día (N=5.429) o el control correspondiente (activo o placebo) (N=4.817), la incidencia de eventos de pancreatitis aguda no adjudicados fue de 0,1 por 100 pacientes-año en cada grupo (4 pacientes con un evento en 4.708 pacientes-año para sitagliptina y 4 pacientes con un evento en 3.942 pacientes-año para el

control) (ver *Advertencias y precauciones, Pancreatitis*). (Véase también el estudio de seguridad cardiovascular TECOS a continuación).

En otro estudio de 24 semanas de pacientes que recibieron sitagliptina como terapia adicional mientras se sometían a una intensificación de la insulina (con o sin metformina), la única reacción adversa relacionada con el fármaco notificada en  $\geq 1\%$  en pacientes tratados con sitagliptina y metformina y con mayor frecuencia que en pacientes tratados con placebo y metformina fue vómitos (sitagliptina y metformina, 1,1%; placebo y metformina, 0,4%).

#### **Reacciones adversas notificadas con sitagliptina**

La experiencia adversa más común en la monoterapia con sitagliptina notificada independientemente de la evaluación del investigador de la causalidad en  $\geq 5\%$  de los pacientes y con mayor frecuencia que en los pacientes que recibieron placebo fue nasofaringitis.

#### **Reacciones adversas notificadas con metformina**

Las experiencias adversas establecidas más comunes ( $> 5\%$ ) debido al inicio de la terapia con metformina son diarrea, náuseas/vómitos, flatulencia, malestar abdominal, indigestión, astenia y dolor de cabeza.

#### **Estudio de seguridad cardiovascular TECOS**

El ensayo que evalúa los resultados cardiovasculares con sitagliptina (TECOS) incluyó a 7332 pacientes tratados con sitagliptina, 100 mg al día (o 50 mg al día si la TFG inicial era  $\geq 30$  y  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), y 7339 pacientes tratados con placebo en la población por intención de tratar. Ambos tratamientos se agregaron a la atención habitual con el objetivo de alcanzar los estándares regionales para la HbA1c y los factores de riesgo cardiovascular. La incidencia general de eventos adversos graves en pacientes que recibieron sitagliptina fue similar a la de los pacientes que recibieron placebo.

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

#### **Población pediátrica**

En un análisis agrupado de dos estudios clínicos controlados con placebo con sitagliptina/metformina en pacientes pediátricos de 10 a 17 años con diabetes mellitus tipo 2, el perfil de reacciones adversas fue comparable al observado en adultos. En pacientes pediátricos con o sin insulina de base, la sitagliptina se asoció con un mayor riesgo de hipoglucemia.

#### **Experiencia poscomercialización**

Se han identificado reacciones adversas adicionales durante el uso poscomercialización de sitagliptina/metformina, o sitagliptina, uno de los componentes de Sitagliptina/metformina. Estas reacciones se han notificado cuando sitagliptina/metformina, o sitagliptina se han utilizado solas o en combinación con otros agentes antihiper glucémicos. Debido a que estas reacciones se notifican voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

*Infecciones e infestaciones:* infección del tracto respiratorio superior; nasofaringitis

*Trastornos del sistema nervioso:* dolor de cabeza

*Trastornos gastrointestinales:* pancreatitis aguda, incluyendo pancreatitis hemorrágica y necrosante mortal y no mortal (ver *Advertencias y precauciones, Pancreatitis*); estreñimiento; vómitos

*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:* artralgia; mialgia; dolor en las extremidades; dolor de espalda

*Trastornos renales y urinarios:* empeoramiento de la función renal, incluyendo insuficiencia renal aguda (que a veces requiere diálisis)

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxia, angioedema, erupción cutánea, urticaria, vasculitis cutánea, prurito, penfigoide ampolloso (ver *Advertencias y precauciones, Penfigoide ampolloso*) y afecciones cutáneas exfoliativas, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson) con el uso de sitagliptina (ver *Contraindicaciones y Advertencias y precauciones– Reacciones de hipersensibilidad*).

### **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 de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del correo de Farmaval Perú S.A.: [rsam@savalcop.com](mailto:rsam@savalcop.com).

## **SOBREDOSIS**

### **Sitagliptina**

Durante los ensayos clínicos controlados en sujetos sanos, las dosis únicas de hasta 800 mg de sitagliptina fueron generalmente bien toleradas. En un estudio con una dosis de 800 mg de sitagliptina se observaron aumentos mínimos del intervalo QTc, que no se consideraron clínicamente relevantes (ver *Propiedades farmacodinámicas, Electrofisiología cardíaca*). No hay experiencia con dosis superiores a 800 mg en humanos. En estudios de dosis múltiples de fase I, no se observaron reacciones adversas clínicas relacionadas con la dosis con sitagliptina con dosis de hasta 600 mg por día durante períodos de hasta 10 días y 400 mg por día durante períodos de hasta 28 días.

En caso de sobredosis, es razonable emplear las medidas de apoyo habituales, por ejemplo, eliminar el material no absorbido del tracto gastrointestinal, realizar un seguimiento clínico (incluida la obtención de un electrocardiograma) e instaurar una terapia de apoyo si es necesario. La sitagliptina es moderadamente dializable. 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 la hemodiálisis prolongada si es clínicamente apropiada. No se sabe si la sitagliptina es dializable mediante diálisis peritoneal.

### **Metformina**

Se han producido casos de sobredosis de clorhidrato de metformina, incluida la ingestión de cantidades superiores a 50 gramos. Se ha notificado hipoglucemia en aproximadamente el 10% de los casos, pero no se ha establecido una asociación causal con el clorhidrato de metformina. Se ha notificado acidosis láctica en aproximadamente el 32% de los casos de sobredosis de metformina (véase *Advertencias y precauciones, Metformina*). La metformina es dializable con un aclaramiento de hasta 170 ml/min en buenas condiciones hemodinámicas. Por tanto, la

hemodiálisis puede ser útil para eliminar el fármaco acumulado en pacientes en los que se sospecha una sobredosis de metformina.

## **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **Propiedades farmacodinámicas**

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

Este medicamento combina dos medicamentos antihiper glucémicos con mecanismos de acción complementarios para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2: sitagliptina clorhidrato, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) y metformina clorhidrato, un miembro de las biguanidas.

### **Mecanismo de acción**

#### **Sitagliptina**

La sitagliptina es un miembro de una clase de agentes antihiper glucémicos orales llamados inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), que mejoran el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 al aumentar los niveles de hormonas incretinas activas.

Las hormonas incretinas, entre ellas el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP), se liberan en el intestino a lo largo del día y sus niveles aumentan en respuesta a una comida. Las incretinas forman parte de un sistema endógeno que participa en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Cuando las concentraciones de glucosa en sangre son normales o elevadas, el GLP-1 y el GIP aumentan la síntesis y liberación de insulina de las células beta pancreáticas mediante vías de señalización intracelular que implican al AMP cíclico. Se ha demostrado que el tratamiento con GLP-1 o con inhibidores de DPP-4 en modelos animales de diabetes tipo 2 mejora la respuesta de las células beta a la glucosa y estimula la biosíntesis y liberación de insulina. Con niveles más altos de insulina, aumenta la captación de glucosa en los tejidos. Además, el GLP-1 reduce la secreción de glucagón de las células alfa pancreáticas. La disminución de las concentraciones de glucagón, junto con los niveles más altos de insulina, conducen a una menor producción de glucosa hepática, lo que resulta en una disminución de los niveles de glucosa en sangre. Los efectos del GLP-1 y del GIP dependen de la glucosa, de modo que cuando las concentraciones de glucosa en sangre son bajas, no se observa estimulación de la liberación de insulina ni supresión de la secreción de glucagón por el GLP-1. Tanto en el caso del GLP-1 como del GIP, la estimulación de la liberación de insulina aumenta a medida que la glucosa aumenta por encima de las concentraciones normales. Además, el GLP-1 no altera la respuesta normal del glucagón a la hipoglucemia. La actividad del GLP-1 y del GIP está limitada por la enzima DPP-4, que hidroliza rápidamente las hormonas incretinas para producir productos inactivos. La sitagliptina impide la hidrólisis de las hormonas incretinas por la DPP-4, aumentando así las concentraciones plasmáticas de las formas activas del GLP-1 y del GIP. Al aumentar los niveles de incretina activa, la sitagliptina aumenta la liberación de insulina y disminuye los niveles de glucagón de manera dependiente de la glucosa. Este mecanismo dependiente de la glucosa es diferente del mecanismo observado con las sulfonilureas, por el cual la insulina se libera incluso cuando los niveles de glucosa son bajos y puede provocar hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 y en sujetos normales. En pacientes con diabetes tipo 2 con hiperglucemia, estos cambios en los niveles de insulina y glucagón conducen a una menor hemoglobina A1c (HbA1c) y menores

concentraciones de glucosa en ayunas y posprandial. La sitagliptina inhibe la DPP-4 con potencia nanomolar (CI50 18 nM). No inhibe las enzimas estrechamente relacionadas DPP-8 o DPP-9 en concentraciones terapéuticas. La inhibición de DPP-8 o DPP-9 se asocia con toxicidad en modelos animales preclínicos y alteración de la función inmunológica in vitro.

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

En estudios clínicos de fase III de 18 y 24 semanas de duración, el tratamiento con sitagliptina 100 mg al día en pacientes con diabetes tipo 2 mejoró significativamente la función de las células beta, según se evaluó mediante varios marcadores, incluidos HOMA- $\beta$  (Homeostasis Model Assessment- $\beta$ ), la relación proinsulina/insulina y las medidas de respuesta de las células beta a partir de la prueba de tolerancia a las comidas con muestreo frecuente. En estudios de fase II, sitagliptina 50 mg dos veces al día proporcionó una eficacia glucémica similar en comparación con sitagliptina 100 mg una vez al día.

En un estudio aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, doble simulación, cruzado de cuatro períodos de dos días en sujetos adultos sanos, se compararon los efectos sobre las concentraciones plasmáticas posprandiales de GLP-1 activo y total y glucosa después de la administración conjunta de sitagliptina y metformina con los de la administración de sitagliptina sola, metformina sola o placebo, cada uno administrado durante dos días. Las concentraciones medias ponderadas de GLP-1 activo incrementales 4 horas después de la comida aumentaron aproximadamente dos veces después de la administración de sitagliptina sola o metformina sola en comparación con placebo. El efecto sobre las concentraciones de GLP-1 activo después de la administración conjunta de sitagliptina y metformina fue aditivo, con concentraciones de GLP-1 activo aumentadas aproximadamente 4 veces en comparación con placebo. La sitagliptina sola aumentó únicamente las concentraciones de GLP-1 activo, lo que refleja la inhibición de DPP-4, mientras que la metformina sola aumentó las concentraciones de GLP-1 activo y total en un grado similar. Estos datos son consistentes con diferentes mecanismos para el aumento de las concentraciones de GLP-1 activo. Los resultados del estudio también demostraron que la sitagliptina, pero no la metformina, aumenta las concentraciones de GIP activo.

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

#### *Efectos sobre la presión arterial*

En un estudio aleatorizado, controlado con placebo, cruzado, en pacientes hipertensos que tomaban uno o más fármacos antihipertensivos (incluidos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de la angiotensina II, bloqueadores de los canales de calcio, betabloqueantes y diuréticos), la administración concomitante con sitagliptina fue generalmente bien tolerada. En estos pacientes, la sitagliptina tuvo un efecto moderado en la reducción de la presión arterial; 100 mg al día de sitagliptina redujeron la presión arterial sistólica ambulatoria media de 24 horas en aproximadamente 2 mmHg, en comparación con placebo. No se observaron reducciones en sujetos con presión arterial normal.

## Electrofisiología cardíaca

En un estudio aleatorizado, controlado con placebo, cruzado, se administró a 79 sujetos sanos una dosis oral única de sitagliptina 100 mg, sitagliptina 800 mg (8 veces la dosis recomendada) y placebo. Con la dosis recomendada de 100 mg, no se observó ningún efecto sobre el intervalo QTc obtenido en la concentración plasmática máxima ni en ningún otro momento durante el estudio. Tras la dosis de 800 mg, el aumento máximo del cambio medio corregido por placebo en el intervalo QTc desde el valor inicial a las 3 horas posteriores a la dosis fue de 8,0 ms. Este pequeño aumento no se consideró clínicamente significativo. Con la dosis de 800 mg, las concentraciones plasmáticas máximas de sitagliptina fueron aproximadamente 11 veces superiores a las concentraciones máximas tras una dosis de 100 mg.

En pacientes con diabetes tipo 2 a los que se les administró sitagliptina 100 mg (N=81) o sitagliptina 200 mg (N=63) diariamente, no se observaron cambios significativos en el intervalo QTc según los datos del ECG obtenidos en el momento de la concentración plasmática máxima esperada.

## Metformina

La metformina es un agente antihiper glucémico que mejora la tolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2, disminuyendo tanto la glucosa plasmática basal como la posprandial. Sus mecanismos de acción farmacológicos son diferentes a los de otras clases de agentes antihiper glucémicos orales. La metformina disminuye la producción hepática de glucosa, disminuye la absorción intestinal de glucosa y mejora la sensibilidad a la insulina al aumentar la captación y utilización periférica de glucosa. A diferencia de las sulfonilureas, la metformina no produce hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 ni en sujetos normales (excepto en circunstancias especiales, ver *Advertencias y precauciones, Metformina*) y no causa hiperinsulinemia. Con el tratamiento con metformina, la secreción de insulina permanece inalterada, mientras que los niveles de insulina en ayunas y la respuesta de insulina plasmática a lo largo del día pueden incluso disminuir.

## Ensayos clínicos

Los estudios clínicos de la administración conjunta de sitagliptina y metformina demostraron mejoras significativas en el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2. Ninguno de los estudios de eficacia clínica descritos a continuación se realizó con comprimidos de sitagliptina/metformina; sin embargo, se demostró la bioequivalencia de los comprimidos de sitagliptina/metformina con comprimidos de sitagliptina y clorhidrato de metformina de liberación inmediata administrados conjuntamente.

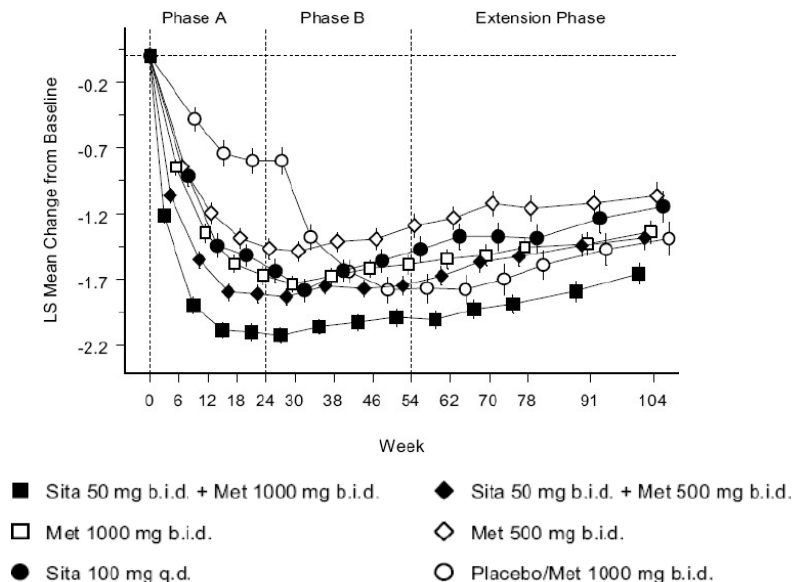
## **Sitagliptina y metformina como tratamiento inicial en pacientes con diabetes tipo 2**

Este estudio consistió en una fase A controlada con placebo de 24 semanas, una fase B controlada con fármaco activo de 30 semanas y una fase de extensión controlada con fármaco activo de 50 semanas, en la que se inscribieron 1091 pacientes con diabetes tipo 2 y un control glucémico inadecuado con dieta y ejercicio en un estudio factorial aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos diseñado para evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento inicial con la combinación de sitagliptina y metformina. Los pacientes que tomaban un agente antihiper glucémico (N = 541) se sometieron a un período de dieta, ejercicio y lavado del fármaco de hasta 12 semanas de duración. Después del período de lavado, los pacientes con un control glucémico inadecuado (A1c 7,5% a 11%) fueron aleatorizados después de completar un período de preinclusión con placebo simple ciego de 2 semanas. Los pacientes que no tomaban agentes antihiper glucémicos al ingresar al estudio (N = 550) con un control glucémico inadecuado (A1c

7,5% a 11%) ingresaron inmediatamente al período de preinclusión con placebo simple ciego de 2 semanas y luego fueron aleatorizados. Un total de 685 pacientes ingresaron al estudio de extensión de 50 semanas y, entre estos pacientes, 517 (74,5%) completaron el estudio. Aproximadamente un número igual de pacientes fueron aleatorizados para recibir terapia inicial con placebo; 100 mg de sitagliptina una vez al día; 500 mg o 1000 mg de metformina dos veces al día; o 50 mg de sitagliptina dos veces al día en combinación con 500 mg o 1000 mg de metformina dos veces al día. Los pacientes que recibieron terapia activa continuaron con su régimen de tratamiento asignado hasta el final del estudio, a menos que se requiriera rescate (glibenclamida). Los pacientes que recibieron placebo fueron cambiados a 1000 mg de metformina dos veces al día al comienzo de la Fase B.

La terapia de combinación inicial con sitagliptina 100 mg y metformina 1000 mg o 2000 mg diarios proporcionó mejoras sostenidas en HbA1c y FPG y PPG de 2 horas en comparación con cualquiera de las dosis de monoterapia correspondientes durante 104 semanas; (ver Figura 1 y Tabla 5). Se logró una mejora en FPG, con una reducción casi máxima de FPG, en el punto de tiempo de 3 semanas (el primer punto de tiempo evaluado después del inicio de la terapia) y se mantuvo con el tiempo. Se observó una ligera tendencia ascendente en la reducción de HbA1c durante la fase de extensión en cada grupo de tratamiento. Las mediciones de la función de las células beta, HOMA- $\beta$  y la relación proinsulina/insulina mostraron en general una mejoría mayor con la administración conjunta de sitagliptina y metformina en comparación con la monoterapia sola. Los efectos sobre los lípidos fueron en general neutros. La disminución del peso corporal en los grupos que recibieron sitagliptina en combinación con metformina fue similar a la de los grupos que recibieron metformina sola o placebo. Las reducciones medias desde el inicio en HbA1c en comparación con placebo fueron generalmente mayores para los pacientes con valores iniciales más altos de HbA1c. La mejora en HbA1c fue generalmente consistente entre los subgrupos definidos por género, edad, raza o IMC inicial. Las reducciones medias desde el inicio en HbA1c para pacientes que no tomaban un agente antihiper glucémico al ingresar al estudio fueron: sitagliptina 100 mg una vez al día, -1,14%; metformina 500 mg dos veces al día, -1,20%; metformina 1000 mg dos veces al día, -1,22%; sitagliptina 50 mg dos veces al día con metformina 500 mg dos veces al día, -1,65%; y sitagliptina 50 mg dos veces al día con metformina 1000 mg dos veces al día, -1,74%; y para los pacientes que recibieron placebo/metformina, -1,11%.

**Figura 1. Cambio medio desde el inicio para la HbA1c durante 104 semanas con sitagliptina y metformina, solas y en combinación, como terapia inicial en pacientes con diabetes tipo 2\***



\* Las comparaciones estadísticas se aplican únicamente a la Fase A; no es posible realizar comparaciones estadísticas formales para la Fase B y la fase de extensión.

**Tabla 5. Parámetros glucémicos y peso corporal en la visita final (estudio de 24 semanas) para sitagliptina y metformina, solas y en combinación como terapia inicial<sup>†</sup>**

	<b>Placebo</b>	<b>Sitagliptina 100 mg una vez al día</b>	<b>Metformina 500 mg dos veces al día</b>	<b>Sitagliptina 50 mg dos veces al día + Metformina 500 mg dos veces al día</b>	<b>Metformina 1000 mg dos veces al día</b>	<b>Sitagliptina 50 mg dos veces al día + Metformina 1000 mg dos veces al día</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)<sup>b</sup></b>	<b>N = 165</b>	<b>N = 175</b>	<b>N = 178</b>	<b>N = 183</b>	<b>N = 177</b>	<b>N = 178</b>
Valor inicial (media)	8,68	8,87	8,90	8,79	8,68	8,76
Cambio respecto al valor inicial (media ajustada <sup>‡</sup> )	0,17	-0,66	-0,82	-1,40	-1,13	-1,90
Diferencia respecto al placebo (media ajustada <sup>‡</sup> )	-	-0,83 <sup>§</sup>	-0,99 <sup>§</sup>	-1,57 <sup>§</sup>	-1,30 <sup>§</sup>	-2,07 <sup>§</sup>
Pacientes (%) que alcanzaron una HbA <sub>1c</sub> < 7 %	15 (9,1)	35 (20,0)	41 (23,0)	79 (43,2)	68 (38,4)	118 (66,3)
% Pacientes que recibieron medicación de rescate	32	21	17	8	12	2
<b>FPG (mmol/L)<sup>β</sup></b>	<b>N = 169</b>	<b>N = 178</b>	<b>N = 179</b>	<b>N = 183</b>	<b>N = 179</b>	<b>N = 180</b>
Valor inicial (media)	10,90	11,18	11,39	11,32	10,94	10,92
Cambio respecto del valor inicial (media ajustada <sup>‡</sup> )	0,32	-0,97	-1,52	-2,61	-1,63	-3,55
Diferencia respecto del placebo (media ajustada media <sup>‡</sup> )	-	-1,29 <sup>§</sup>	-1,84 <sup>§</sup>	-2,94 <sup>§</sup>	-1,95 <sup>§</sup>	-3,87 <sup>§</sup>
<b>PPG a las 2 horas (mmol/L)<sup>β</sup></b>	<b>N = 129</b>	<b>N = 136</b>	<b>N = 141</b>	<b>N = 147</b>	<b>N = 138</b>	<b>N = 152</b>
Valor inicial (media)	15,37	15,84	16,25	16,20	15,73	15,93
Cambio respecto del valor inicial (media ajustada <sup>‡</sup> )	0,02	-2,88	-2,96	-5,13	-4,33	-6,47

Diferencia respecto del placebo (media ajustada media <sup>†</sup> )		-2,90 <sup>§</sup>	-2,98 <sup>§</sup>	-5,15 <sup>§</sup>	-4,35 <sup>§</sup>	-6,49 <sup>§</sup>
<b>Peso corporal (kg)<sup>%</sup></b>	<b>N = 167</b>	<b>N = 175</b>	<b>N = 179</b>	<b>N = 184</b>	<b>N = 175</b>	<b>N = 178</b>
Valor inicial (media)	90,1	85,9	88,1	90,0	89,4	88,2
Cambio respecto del valor inicial (media ajustada <sup>‡</sup> )	-0,9	0,0	-0,9	-0,6	-1,1	-1,3
Diferencia respecto del placebo (media ajustada <sup>‡</sup> )		0,9 <sup>¶</sup>	0,1 <sup>#</sup>	0,4 <sup>#</sup>	-0,1 <sup>#</sup>	-0,3 <sup>#</sup>

† Población de todos los pacientes tratados (análisis por intención de tratar).

‡ Medias de mínimos cuadrados ajustadas por estado de tratamiento antihiper glucémico previo y valor basal.

§ p<0,001 en comparación con placebo.

% Población de todos los pacientes tratados (APaT), excluidos los pacientes que recibieron tratamiento de rescate glucémico.

¶ p=0,005 en comparación con placebo.

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

▷ Resultado de eficacia primario

β Resultado de eficacia secundario

Además, este estudio incluyó pacientes (N=117) con hiperglucemia más grave (HbA1c > 11% o glucosa en sangre > 15,54 mmol/L) que fueron tratados con sitagliptina de etiqueta abierta a 50 mg y metformina a 1000 mg dos veces al día durante 24 semanas, pero que no fueron elegibles para ingresar a la Fase B del estudio. En este grupo de pacientes, el valor basal de HbA1c fue de 11,15 %, la glucosa plasmática en ayunas fue de 17,45 mmol/L y la glucosa plasmática posprandial a las 2 horas fue de 24,48 mmol/L. Después de 24 semanas, se observaron disminuciones desde el valor basal de -2,94 % para la HbA1c, -7,03 mmol/L para la glucosa plasmática en ayunas y -11,54 mmol/L para la glucosa plasmática posprandial a las 2 horas. En esta cohorte abierta, se observó un aumento modesto en el peso corporal de 1,3 kg a las 24 semanas.

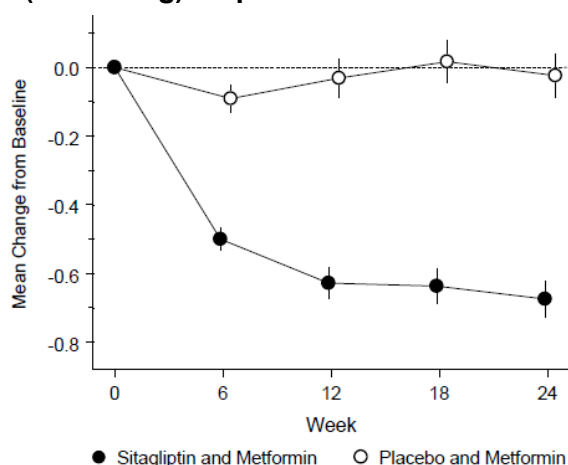
### **Terapia complementaria con sitagliptina en pacientes con un control inadecuado de la glucemia con metformina sola**

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de la combinación de sitagliptina y metformina en dos estudios clínicos doble ciego controlados con placebo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. En ambos estudios, los pacientes con un control inadecuado de la glucemia con dosis estables de metformina ≥ 1500 mg fueron asignados aleatoriamente para recibir sitagliptina 100 mg por día o placebo además del tratamiento en curso con metformina.

En un estudio, 701 pacientes recibieron 100 mg de sitagliptina o placebo una vez al día durante 24 semanas. Este estudio utilizó la reducción desde el inicio en la hemoglobina A1c (HbA1c) como variable de resultado principal. Los criterios de valoración secundarios preespecificados incluyeron la glucosa plasmática en ayunas y la glucosa plasmática posprandial a las 2 horas. La adición de sitagliptina al tratamiento en curso con metformina proporcionó mejoras significativas en comparación con la adición de placebo al tratamiento en curso con metformina en HbA1c (-0,65 %), FPG (-1,41 mmol/L) y PPG a las 2 horas (-2,81 mmol/L) (ver Figura 2 y

Tabla 6). Esta mejora en HbA1c en comparación con placebo no se vio afectada por el valor inicial de HbA1c, el tratamiento antihiper glucémico previo, el sexo, la edad, el IMC inicial, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de diabetes, la presencia de síndrome metabólico o los índices estándar de resistencia a la insulina (HOMA-IR) o secreción de insulina (HOMA-β). En comparación con los pacientes que tomaron placebo, los pacientes que tomaron sitagliptina demostraron ligeras disminuciones en el colesterol total, el colesterol no HDL y los triglicéridos. Se observó una disminución similar en el peso corporal para ambos grupos de tratamiento.

**Figura 2. Cambio medio desde el valor inicial para HbA1c (%) durante 24 semanas con sitagliptina 100 mg: dosis diaria total agregada a metformina (≥ 1500 mg) o placebo agregado a metformina (≥ 1500 mg) en pacientes con diabetes tipo 2<sup>†‡</sup>**



† Pacientes con control glucémico inadecuado con monoterapia con metformina.

‡ Población de todos los pacientes tratados. Medias de mínimos cuadrados ajustadas por tratamiento antihiper glucémico previo y valor basal.

**Tabla 6. Parámetros glucémicos y peso corporal en la visita final (estudio de 24 semanas) Sitagliptina como terapia complementaria en pacientes con control glucémico inadecuado con metformina<sup>†</sup>**

	Sitagliptina 100 mg una vez al día + Metformina	Placebo + Metformina
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 453</b>	<b>N = 224</b>
Valor inicial (media)	7,96	8,03
Cambio respecto al valor inicial (media ajustada <sup>‡</sup> )	-0,67	-0,02
Diferencia respecto al placebo + metformina (media ajustada <sup>‡</sup> )	-0,65 <sup>§</sup>	
Pacientes (%) que alcanzaron HbA1c < 7 %	213 (47,0)	41 (18,3)
<b>FPG (mmol/L)</b>	<b>N = 454</b>	<b>N = 226</b>
Valor inicial (media)	9,44	9,63
Cambio respecto al valor inicial (media ajustada <sup>‡</sup> )	-0,94	0,47
Diferencia respecto al placebo + metformina (media ajustada media <sup>‡</sup> )	-1,41 <sup>§</sup>	
<b>PPG a las 2 horas (mmol/L)</b>	<b>N = 387</b>	<b>N = 182</b>
Valor inicial (media)	15,24	15,12
Cambio respecto al valor inicial (media ajustada <sup>‡</sup> )	-3,44	-0,63

Diferencia respecto al placebo + metformina (media ajustada <sup>†</sup> )	-2,81 <sup>§</sup>	
<b>Peso corporal (kg)<sup>%</sup></b>	<b>N = 399</b>	<b>N = 169</b>
Valor inicial (media)	86,9	87,6
Cambio respecto al valor inicial (media ajustada <sup>†</sup> )	-0,7	-0,6
Diferencia respecto al placebo + metformina (media ajustada <sup>†</sup> )	-0,1 <sup>¶</sup>	

† Población de todos los pacientes tratados (análisis por intención de tratar).

‡ Medias de mínimos cuadrados ajustadas por terapia antihiper glucémica previa y valor basal.

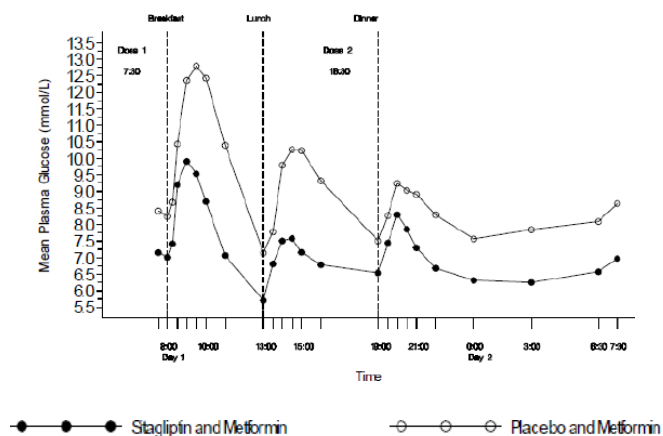
§ p<0,001 en comparación con placebo + metformina.

% Población de todos los pacientes tratados (APaT), excluidos los pacientes que recibieron terapia de rescate glucémico.

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

En un estudio independiente, se evaluaron los valores de glucosa plasmática de 24 horas. Este estudio utilizó la reducción de la glucosa media ponderada de 24 horas (WMG) como variable de resultado principal. Veintiocho pacientes recibieron 50 mg de sitagliptina o placebo dos veces al día durante 4 semanas además de su régimen de metformina dos veces al día. Después de 4 semanas de tratamiento, la diferencia en la eficacia de reducción de glucosa se evaluó como WMG en función de la recolección de múltiples muestras de sangre, incluidas las obtenidas antes y después de las comidas, así como durante la noche. La sitagliptina 50 mg coadministrada dos veces al día con metformina redujo significativamente la WMG de 24 horas (-1,82 mmol/L) en comparación con placebo coadministrado con metformina. Además, la sitagliptina administrada con metformina, en comparación con placebo administrado con metformina, redujo sustancialmente las concentraciones de glucosa en ayunas y demostró excursiones de glucosa más pequeñas después de las tres comidas (ver Figura 3). En las mediciones de glucosa recolectadas por los pacientes, el tratamiento con sitagliptina administrado con metformina también proporcionó reducciones significativas en comparación con el placebo administrado con metformina en la glucosa plasmática en ayunas media (-1,13 mmol/L), el promedio de glucosa de 7 puntos (-1,55 mmol/L) y las concentraciones de glucosa a las 2 horas (-2,03 mmol/L).

**Figura 3. Perfil de glucosa plasmática de 24 horas después de un tratamiento de 4 semanas con sitagliptina 50 mg dos veces al día y metformina (≥ 1500 mg) o placebo y metformina (≥ 1500 mg) en pacientes con diabetes tipo 2<sup>†</sup>**



†Pacientes con control glucémico inadecuado en monoterapia con metformina.

### **Estudio controlado con glipizida activa en combinación con metformina**

Se evaluó el mantenimiento a largo plazo del efecto en un ensayo doble ciego controlado con glipizida de 52 semanas de duración en pacientes con diabetes tipo 2 y control glucémico inadecuado con monoterapia con metformina a  $\geq 1500$  mg/día. En este estudio, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a la adición de sitagliptina 100 mg diarios (N = 588) o glipizida (N = 584) durante 52 semanas. Los pacientes que recibieron glipizida recibieron una dosis inicial de 5 mg/día y luego el investigador la ajustó de forma electiva hasta una glucosa plasmática en ayunas objetivo de  $< 6,11$  mmol/L, sin hipoglucemia significativa, durante las siguientes 18 semanas. Se permitió una dosis máxima de 20 mg/día para optimizar el control glucémico. A partir de entonces, la dosis de glipizida debía mantenerse constante. La dosis media de glipizida después del período de titulación fue de 10,3 mg.

Ambos tratamientos dieron como resultado una mejora estadísticamente significativa en el control glucémico desde el inicio. Después de 52 semanas, la reducción desde el inicio en HbA1c fue del 0,67% para sitagliptina 100 mg diarios y del 0,67% para glipizida, lo que confirma una eficacia comparable de los dos agentes. La reducción en FPG fue de 0,56 mmol/L para sitagliptina y de 0,42 mmol/L para glipizida. En un análisis post-hoc, los pacientes con HbA1c inicial más alta ( $\geq 9\%$ ) en ambos grupos tuvieron mayores reducciones desde el inicio en HbA1c (sitagliptina, -1,68%; glipizida, -1,76%). En este estudio, la relación proinsulina/insulina, un marcador de la eficiencia de la síntesis y liberación de insulina, mejoró con sitagliptina y se deterioró con el tratamiento con glipizida. La incidencia de hipoglucemia en el grupo de sitagliptina (4,9%) fue significativamente menor que en el grupo de glipizida (32,0%). Los pacientes tratados con sitagliptina mostraron una disminución media significativa del peso corporal con respecto al valor inicial, en comparación con un aumento significativo de peso en los pacientes que recibieron glipizida (-1,5 kg frente a +1,1 kg).

### **Terapia complementaria con sitagliptina en pacientes con un control inadecuado con metformina y una sulfonilurea**

Un total de 422 pacientes con diabetes tipo 2 que no estaban adecuadamente controlados con una terapia combinada con metformina y una sulfonilurea participaron en un estudio aleatorizado, doble ciego, diseñado para evaluar la eficacia de la sitagliptina en combinación con metformina y una sulfonilurea. El estudio consistió en una fase controlada con placebo de 24 semanas seguida de una fase controlada con activo de 30 semanas. Todos los pacientes estaban recibiendo una dosis estable de metformina ( $\geq 1500$  mg/día) y glimepirida ( $\geq 2$  mg una vez al día) o gliclazida ( $\geq 60$  mg [formulación de liberación modificada] o  $\geq 160$  mg [formulación de liberación no modificada] una vez al día) antes del reclutamiento. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a la adición de 100 mg de sitagliptina o placebo, administrados una vez al día. Los criterios de valoración glucémicos medidos incluyeron HbA1c, PPG a las 2 horas y glucosa en ayunas. Otro criterio de valoración secundario preespecificado fue el número de pacientes en cada grupo que requirieron “rescate” terapéutico con pioglitazona.

En combinación con metformina y una sulfonilurea, la sitagliptina proporcionó mejoras significativas en la HbA1c en comparación con placebo con metformina y una sulfonilurea (ver Tabla 7) después de 24 semanas de tratamiento. La mejora en la HbA1c en comparación con placebo no se vio afectada por la HbA1c inicial, el tipo de sulfonilurea, el sexo, la edad, la raza, el IMC inicial o el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de diabetes. No hubo diferencias significativas entre sitagliptina y placebo en el cambio de peso corporal. Tres de los 210 pacientes (1%) asignados aleatoriamente a sitagliptina y 15 de los 212 pacientes (7%) asignados aleatoriamente a placebo requirieron “rescate” con pioglitazona. Después de 54 semanas, el

tratamiento con sitagliptina, metformina y una sulfonilurea continuó proporcionando una mejora clínicamente significativa en la HbA1c en relación con el valor inicial.

**Tabla 7. Parámetros glucémicos y peso corporal al final de la fase A (24 semanas) para sitagliptina en combinación con metformina y sulfonilurea† – Resultados primarios (HbA1c) y secundarios**

	<b>Sitagliptina 100 mg + Metformina + Sulfonilurea</b>	<b>Placebo + Metformina + Sulfonilurea</b>
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 203</b>	<b>N = 202</b>
Valor inicial (media)	8,39	8,36
Cambio respecto al valor inicial (media ajustada‡)	-0,84	-0,16
Diferencia respecto al placebo + met + s/u (media ajustada‡)	-0,68§	
Pacientes (%) que alcanzaron HbA1c < 7 %	59 (29,1)	28 (13,9)
<b>FPG (mmol/L)</b>	<b>N = 204</b>	<b>N = 203</b>
Valor inicial (media)	9,30	9,26
Cambio respecto al valor inicial (media ajustada‡)	-0,73	0,30
Diferencia respecto al placebo + met + s/u (media ajustada‡)	-1,03§	
<b>PPG a las 2 horas (mmol/L)</b>	<b>N = 184</b>	<b>N = 183</b>
Valor inicial (media)	13,37	13,47
Cambio respecto al valor inicial (media ajustada‡)	-2,04	-0,19
Diferencia respecto al placebo + met + s/u (media ajustada‡)	-1,86§	
<b>Peso corporal (kg)%</b>	<b>N = 197</b>	<b>N = 178</b>
Valor inicial (media)	78,7	75,3
Cambio respecto al valor inicial (media ajustada‡)	0,2	0,4
Diferencia respecto al placebo + met + s/u (media ajustada‡)	-0,2¶	

† Población del conjunto de análisis completo (un análisis por intención de tratar).

‡ Medias de mínimos cuadrados ajustadas por tipo de sulfonilurea y valor basal.

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

% de la población de todos los pacientes tratados (APaT), excluidos los pacientes que recibieron terapia de rescate glucémico.

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

### **Terapia complementaria con sitagliptina en pacientes con un control inadecuado con la combinación de metformina e insulina**

Un total de 641 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 24 semanas de duración diseñado para evaluar la eficacia de la sitagliptina 100 mg una vez al día en combinación con una dosis estable de insulina. Aproximadamente el 75 % de los pacientes también tomaban metformina. Los pacientes que tomaban insulina premezclada de acción prolongada o intermedia (con o sin metformina) fueron asignados aleatoriamente a la adición de 100 mg de sitagliptina o placebo. Los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave y los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de

clase II, III o IV de la NYHA no fueron elegibles para su inclusión en el estudio. Los criterios de valoración glucémicos medidos incluyeron HbA1c, FPG y PPG a las 2 horas.

La combinación de sitagliptina, metformina e insulina proporcionó mejoras significativas en la HbA1c, la glucosa plasmática en ayunas y la glucosa plasmática posprandial a las 2 horas en comparación con placebo (véase la Tabla 8). La mejora en la HbA1c en comparación con placebo fue generalmente consistente en todos los subgrupos definidos por género, edad, raza, IMC inicial, tiempo transcurrido desde el diagnóstico de diabetes, presencia de síndrome metabólico o índices estándar de resistencia a la insulina (HOMA-IR) o secreción de insulina (HOMA-β). No hubo cambios significativos con respecto al valor inicial en el peso corporal en ninguno de los grupos.

**Tabla 8. Parámetros glucémicos y peso corporal en la visita final (estudio de 24 semanas) para sitagliptina como terapia combinada adicional con insulina más una dosis estable de metformina<sup>†</sup>**

	<b>Sitagliptina 100 mg + Insulina + Metformina</b>	<b>Placebo + Insulina + Metformina</b>
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 223</b>	<b>N = 229</b>
Valor inicial (media)	8,73	8,60
Cambio respecto del valor inicial (media ajustada <sup>‡</sup> ; IC del 95 %)	-0,66 (-0,78, -0,54)	-0,13 (-0,25, -0,01)
Diferencia respecto del placebo (media ajustada <sup>‡,§</sup> ; IC del 95 %)	-0,53 % (-0,69, -0,37)	
Pacientes (%) que alcanzaron HbA1c < 7 %	32 (14,3)	12 (5,2)
<b>FPG (mmol/L)</b>	<b>N = 225</b>	<b>N = 229</b>
Valor inicial (media)	9,5	9,7
Cambio respecto del valor inicial (media ajustada <sup>‡</sup> ; IC del 95 %)	-1,2 (-1,6; -0,8)	-0,2 (-0,6; 0,2)
Diferencia respecto del placebo (media ajustada <sup>‡</sup> ; IC del 95 %)	-1,0 % (-1,5; -0,5)	
<b>PPG a las 2 horas (mmol/l)</b>	<b>N = 182</b>	<b>N = 189</b>
Valor inicial (media)	15,4	15,4
Cambio respecto del valor inicial (media ajustada <sup>‡</sup> ; IC del 95 %)	-2,1 (-2,7; -1,6)	0,1 (-0,5; 0,6)
Diferencia respecto del placebo (media ajustada <sup>‡</sup> ; IC del 95 %)	-2,2 % (-2,9; -1,5)	
<b>Peso corporal (kg) <sup>¶</sup></b>	<b>N = 201</b>	<b>N = 200</b>
Valor inicial (media)	87,9	88,0
Cambio con respecto al valor inicial (media ajustada <sup>‡</sup> ; IC del 95 %)	-0,1 (-0,5, 0,3)	0,0 (-0,4, 0,4)
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada <sup>‡</sup> ; IC del 95 %)	-0,1 <sup>#</sup> (-0,6, 0,4)	

<sup>†</sup> Población de todos los pacientes tratados (análisis por intención de tratar).

<sup>‡</sup> Medias de mínimos cuadrados ajustadas por uso de metformina en la visita 1 (sí/no), uso de insulina en la visita 1 (premezclada vs. no premezclada [acción intermedia o prolongada]) y valor inicial.

<sup>§</sup> La interacción entre el tratamiento y el estrato de insulina no fue significativa (p > 0,10).

% p<0,001 en comparación con placebo.

<sup>¶</sup> Población de todos los pacientes tratados (APaT), excluidos los datos posteriores a la terapia de rescate glucémico.

<sup>#</sup> No estadísticamente significativo (p≥0,05) en comparación con placebo.

En otro estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 24 semanas de duración diseñado para evaluar la eficacia ahorradora de insulina de la sitagliptina como terapia combinada adicional, 660 pacientes con un control glucémico inadecuado con insulina glargina con o sin metformina ( $\geq 1500$  mg por día) fueron asignados aleatoriamente a la adición de 100 mg de sitagliptina (N = 330) o placebo (N = 330), administrados una vez al día mientras se sometían a una intensificación de la terapia con insulina. Entre los pacientes que tomaban metformina, la HbA1c inicial fue del 8,70% y la dosis inicial de insulina fue de 37 UI/día. Se les indicó a los pacientes que ajustaran su dosis de insulina glargina en función de los valores de glucosa en ayunas obtenidos por punción digital. Los criterios de valoración glucémicos medidos incluyeron la HbA1c y la glucosa plasmática en ayunas.

Entre los pacientes que tomaban metformina, en la semana 24, el aumento medio de la dosis diaria de insulina fue de 19 UI/día en los pacientes tratados con sitagliptina (N=285) y de 24 UI/día en los pacientes tratados con placebo (N=283). La reducción de la HbA1c en los pacientes tratados con sitagliptina, metformina e insulina fue de -1,35% en comparación con -0,90% en los pacientes tratados con placebo, metformina e insulina, una diferencia de -0,45% [IC del 95%: -0,62, -0,29]. La reducción de la glucosa plasmática en ayunas en los pacientes tratados con sitagliptina, metformina e insulina fue de -3,0 mmol/L en comparación con -2,4 mmol/L en los pacientes tratados con placebo, metformina e insulina, una diferencia de -0,7 mmol/L [IC del 95%: -1,0, -0,3]. La incidencia de hipoglucemia sintomática fue del 24,9 % en los pacientes tratados con sitagliptina, metformina e insulina y del 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 (9,2 frente a 19,8 %). No hubo diferencias en la incidencia de hipoglucemia grave.

### **Estudio factorial con ertugliflozina y sitagliptina como terapia combinada adicional con metformina**

Un total de 1233 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, de 26 semanas, controlado con fármaco activo para evaluar la eficacia y seguridad de ertugliflozina 5 mg o 15 mg en combinación con sitagliptina 100 mg en comparación con los componentes individuales. Los pacientes con diabetes tipo 2 no controlados adecuadamente con monoterapia con metformina ( $\geq 1500$  mg/día) fueron asignados aleatoriamente a uno de los cinco grupos de tratamiento activo: ertugliflozina 5 mg o 15 mg, sitagliptina 100 mg o sitagliptina 100 mg en combinación con 5 mg o 15 mg de ertugliflozina administrada una vez al día además de la continuación de la terapia de base con metformina.

En la semana 26, ertugliflozina 5 mg o 15 mg utilizada en combinación con sitagliptina 100 mg proporcionó una mejora estadísticamente significativa en la HbA1c y la FPG en comparación con los componentes individuales (ver Tabla 9). Más pacientes que recibieron ertugliflozina 5 mg o 15 mg en combinación con sitagliptina 100 mg alcanzaron una HbA1c  $< 7\%$  en comparación con los componentes individuales. El tratamiento con ertugliflozina 5 mg o 15 mg en combinación con sitagliptina 100 mg también resultó en una reducción estadísticamente significativa en el peso corporal y la presión arterial sistólica en comparación con sitagliptina 100 mg.

**Tabla 9. Resultados en la semana 26 de un estudio factorial con ertugliflozina y sitagliptina como terapia combinada adicional con metformina en comparación con componentes individuales solos\***

	<b>Ertugliflozina 5 mg</b>	<b>Ertugliflozina 15 mg</b>	<b>Sitagliptina 100 mg</b>	<b>Ertugliflozina 5 mg + sitagliptina 100 mg</b>	<b>Ertugliflozina 15 mg + sitagliptina 100 mg</b>
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 250</b>	<b>N = 248</b>	<b>N = 247</b>	<b>N = 243</b>	<b>N = 244</b>
Valor inicial (media)	8,57	8,57	8,50	8,56	8,56
Cambio respecto del valor inicial (media de mínimos cuadrados <sup>†</sup> )	-1,02	-1,08	-1,05	-1,49	-1,52
Diferencia respecto de sitagliptina Ertugliflozina 5 mg Ertugliflozina 15 mg (media de mínimos cuadrados <sup>†</sup> , IC del 95 %)				-0,43 <sup>‡</sup> (-0,60, -0,27) -0,46 <sup>‡</sup> (-0,63, -0,30)	-0,47 <sup>‡</sup> (-0,63, -0,30) -0,44 <sup>‡</sup> (-0,61, -0,27)
Pacientes [N (%)] con HbA1c <7%	66 (26,4)	79 (31,9)	81 (32,8)	127 <sup>§</sup> (52,3)	120 <sup>§</sup> (49,2)
<b>FPG (mmol/L)</b>	<b>N = 250</b>	<b>N = 248</b>	<b>N = 247</b>	<b>N = 243</b>	<b>N = 244</b>
Valor inicial (media)	10,22	9,96	9,85	10,20	9,83
Cambio respecto del valor inicial (media de mínimos cuadrados <sup>†</sup> )	-1,98	-2,05	-1,42	-2,44	-2,70
Diferencia respecto de sitagliptina Ertugliflozina 5 mg Ertugliflozina 15 mg (media de mínimos cuadrados <sup>†</sup> , IC del 95 %)				-1,02 <sup>‡</sup> (-1,33, -0,71) -0,46 <sup>¶</sup> (-0,77, -0,15)	-1,28 <sup>‡</sup> (-1,60, -0,97) -0,65 <sup>‡</sup> (-0,96, -0,35)
<b>Peso corporal (kg)</b>	<b>N = 250</b>	<b>N = 248</b>	<b>N = 247</b>	<b>N = 243</b>	<b>N = 244</b>
Valor inicial (media)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
Cambio respecto del valor inicial (media de mínimos cuadrados <sup>†</sup> )	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Diferencia respecto de la sitagliptina (media de mínimos cuadrados <sup>†</sup> , IC del 95 %)				-1,8 <sup>‡</sup> (-2,5, -1,2)	-2,3 <sup>‡</sup> (-2,9, -1,6)
<b>Presión arterial sistólica</b>	<b>N = 250</b>	<b>N = 248</b>	<b>N = 247</b>	<b>N = 243</b>	<b>N = 244</b>
Valor inicial (media)	129,7	128,9	128,3	130,2	129,1
Cambio respecto del valor inicial (media de mínimos cuadrados <sup>†</sup> )	-3,9	-3,7	-0,7	-3,4	-3,7
Diferencia respecto de la sitagliptina (media de mínimos cuadrados <sup>†</sup> , IC del 95 %)				-2,8 <sup>¶</sup> (-4,7, -0,8)	-3,0 <sup>¶</sup> (-4,9, -1,1)
<b>Eficacia en pacientes con HbA1c basal alta (≥10 %)</b>					

HbA1c (%)	N = 25	N = 21	N = 26	N = 20	N = 22
Valor inicial (media)	10,66	10,51	10,46	10,46	10,39
Cambio con respecto al valor inicial (media de mínimos cuadrados <sup>†</sup> )	-2,10	-1,30	-1,82	-2,35	-2,66
Diferencia con respecto a sitagliptina Ertugliflozina 5 mg Ertugliflozina 15 mg (media de mínimos cuadrados <sup>#</sup> , IC del 95 %)				-0,53 (-1,08; -0,03) -0,24 (-0,80; -0,32)	-0,84 (-1,38; -0,30) -1,36 (-1,91; -0,81)

\* N incluye todos los pacientes tratados y aleatorizados que tenían al menos una medición de la variable de resultado.

† Medias de mínimos cuadrados ajustadas por tratamiento, tiempo, eGFR basal y la interacción de tiempo por tratamiento.

‡ p<0,001 en comparación con el grupo de control.

§ p<0,001 en comparación con la dosis correspondiente de ertugliflozina o sitagliptina (según comparaciones de razones de probabilidades ajustadas de un modelo de regresión logística que utiliza imputación múltiple para valores de datos faltantes).

¶ p≤0,005 en comparación con el grupo de control.

# Obtenido de un modelo ANCOVA de medidas repetidas ajustado por eGFR basal, HbA1c basal, tratamiento, subgrupo, tratamiento por subgrupo y tratamiento por interacciones de tiempo por subgrupo.

### Ertugliflozina como terapia combinada adicional con metformina y sitagliptina

Un total de 463 pacientes con diabetes tipo 2 no controlada adecuadamente con metformina ( $\geq 1500$  mg/día) y sitagliptina 100 mg una vez al día participaron en un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo de 26 semanas de duración para evaluar la eficacia y seguridad de ertugliflozina. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg o placebo administrado una vez al día además de continuar con el tratamiento de base con metformina y sitagliptina.

En la semana 26, el tratamiento con ertugliflozina a dosis de 5 mg o 15 mg al día proporcionó mejoras estadísticamente significativas en HbA1c, FPG, peso corporal y presión arterial sistólica en comparación con placebo. Ertugliflozina también resultó en una mayor proporción de pacientes que alcanzaron una HbA1c <7% en comparación con placebo (ver Tabla 10).

**Tabla 10. Resultados en la semana 26 de un estudio complementario de ertugliflozina en combinación con metformina y sitagliptina\***

	Ertugliflozina 5 mg	Ertugliflozina 15 mg	Placebo
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 156</b>	<b>N = 153</b>	<b>N = 153</b>
Valor inicial (media)	8,05	8,00	8,03
Cambio respecto al valor inicial (media de mínimos cuadrados <sup>†</sup> )	-0,78	-0,86	-0,09
Diferencia respecto al placebo (media de mínimos cuadrados <sup>†</sup> , IC del 95 %)	-0,69 <sup>‡</sup> (-0,87, -0,50)	-0,76 <sup>‡</sup> (-0,95, -0,58)	
Pacientes [N (%)] con HbA1c <7 %	50 (32,1) <sup>‡</sup>	61 (39,9) <sup>‡</sup>	26 (17,0)
<b>FPG (mmol/L)</b>	<b>N = 156</b>	<b>N = 153</b>	<b>N = 153</b>
Valor inicial (media)	9,31	9,53	9,41

Cambio con respecto al valor inicial (media de mínimos cuadrados <sup>†</sup> )	-1,49	-1,83	-0,10
Diferencia con respecto al placebo (media de mínimos cuadrados <sup>†</sup> , IC del 95 %)	-1,40 <sup>‡</sup> (-1,82; -0,97)	-1,74 <sup>‡</sup> (-2,16; -1,31)	
<b>Peso corporal (kg)</b>	<b>N = 156</b>	<b>N = 153</b>	<b>N = 153</b>
Valor inicial (media)	87,6	86,6	86,5
Diferencia con respecto al placebo (media de mínimos cuadrados <sup>†</sup> , IC del 95 %)	-2,0 <sup>‡</sup> (-2,6; -1,4)	-1,7 <sup>‡</sup> (-2,3; -1,1)	
<b>Presión arterial sistólica</b>	<b>N = 156</b>	<b>N = 153</b>	<b>N = 153</b>
Valor inicial (media)	132,1	131,6	130,2
Cambio con respecto al valor inicial (media de mínimos cuadrados <sup>†</sup> )	-3,8	-4,8	-0,9
Diferencia con respecto al placebo (media de mínimos cuadrados <sup>†</sup> , IC del 95 %)	-2,9 <sup>§</sup> (-5,4; -0,5)	-3,9 <sup>§</sup> (-6,4; -1,5)	

\* N incluye a todos los pacientes tratados y aleatorizados que tenían al menos una medición de la variable de resultado.

† Medias de mínimos cuadrados ajustadas por tratamiento, tiempo y medicación antihiper glucémica previa.

‡ p<0,001 en comparación con placebo.

§ p<0,05 en comparación con placebo.

## Estudio de seguridad cardiovascular TECOS

El ensayo de evaluación de resultados cardiovasculares con sitagliptina (TECOS) fue un estudio aleatorizado en 14.671 pacientes de la población por intención de tratar con una HbA1c de  $\geq 6,5$  a 8,0 % con enfermedad cardiovascular establecida que recibieron sitagliptina (7.332) 100 mg diarios (o 50 mg diarios si la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) inicial era  $\geq 30$  y  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o placebo (7.339) añadidos a la atención habitual que tenía como objetivo los estándares regionales para HbA1c y factores de riesgo cardiovascular. Los pacientes con una TFGe  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> no debían ser incluidos en el estudio. La población del estudio incluyó 2004 pacientes  $\geq 75$  años de edad y 3324 pacientes con insuficiencia renal (eGFR  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Durante el transcurso del estudio, la diferencia media estimada (DE) general en HbA1c 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 cardiovascular primario fue una combinación de la primera aparición de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal u hospitalización por angina inestable. Los criterios de valoración cardiovasculares secundarios incluyeron la primera aparición de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal; primera aparición de los componentes individuales del compuesto primario; mortalidad por cualquier causa; e ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca congestiva.

Después de una mediana de seguimiento de 3 años, la sitagliptina, cuando se añadió a la atención habitual, no aumentó el riesgo de eventos cardiovasculares adversos importantes ni el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca en comparación con la atención habitual sin sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 (ver Tabla 11).

**Tabla 11. Tasas de resultados cardiovasculares compuestos y resultados secundarios clave**

	Sitagliptina 100 mg		Placebo		Rango de riesgo (IC del 95 %)	valor p <sup>†</sup>
	N (%)	Tasa de incidencia por 100 pacientes-año*	N (%)	Tasa de incidencia por 100 pacientes-año*		
<b>Análisis en la población por intención de tratar</b>						
<b>Número de pacientes</b>	<b>7332</b>		<b>7339</b>			
Crítico 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
Crítico 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
<b>Resultado secundario</b>						
Muerte cardiovascular	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Todos los infartos de miocardio (mortales y no mortales)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Todos los accidentes cerebrovasculares (mortales y no mortales)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Hospitalización por enfermedad angina	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 cada 100 pacientes-año se calcula como  $100 \times$  (número total de pacientes con  $\geq 1$  evento durante el período de exposición elegible 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 p corresponden a una prueba de no inferioridad que busca demostrar que el cociente de riesgo es inferior a 1,3.

• Para todos los demás criterios de valoración, los valores p corresponden a una prueba de diferencias en los cocientes de riesgo.

‡ El análisis de la hospitalización por insuficiencia cardíaca se ajustó en función de los antecedentes de insuficiencia cardíaca al inicio del estudio

### **Terapia complementaria con sitagliptina en pacientes pediátricos con un control inadecuado con metformina con o sin insulina**

Sitagliptina/metformina no están indicados para su uso en pacientes pediátricos.

Se evaluó la seguridad y eficacia de la adición de sitagliptina en 220 pacientes pediátricos de 10 a 17 años con diabetes tipo 2 y un control glucémico inadecuado con metformina con o sin insulina en dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y de grupos paralelos durante 54 semanas. Se comparó la adición de sitagliptina (administrada como sitagliptina/metformina) con la adición de placebo a metformina.

Los resultados de los estudios individuales fueron inconsistentes. En un análisis agrupado preespecificado de estos 2 estudios, la diferencia de tratamiento (sitagliptina/metformina vs. metformina) para el cambio de la media de mínimos cuadrados desde el inicio en HbA1c en la semana 20 fue de -0,49 % (IC del 95 %: -0,90, -0,09) (estimación del efecto del tratamiento) y de -0,33 % (IC del 95 %: -0,70, 0,05) (estimación de la política del tratamiento). No se observó eficacia de sitagliptina/metformina sobre metformina en la semana 54. Estos resultados no respaldan el uso de sitagliptina/metformina en pacientes pediátricos (de 10 a 17 años) con diabetes tipo 2 (ver *Advertencias y precauciones*).

### **Metformina**

El estudio prospectivo aleatorizado (UKPDS 34) ha establecido el beneficio a largo plazo del control intensivo de la glucemia en la diabetes tipo 2. El análisis de los resultados para los pacientes con sobrepeso tratados con metformina tras el fracaso de la dieta sola mostró:

- una reducción significativa del riesgo absoluto de cualquier complicación relacionada con la diabetes en el grupo de metformina (29,8 eventos/1000 pacientes-año) frente a la dieta sola (43,3 eventos/1000 pacientes-año),  $p = 0,0023$ , y frente a los grupos de monoterapia combinada con sulfonilurea e insulina (40,1 eventos/1000 pacientes-año),  $p = 0,0034$ .
- una reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad relacionada con la diabetes: metformina 7,5 eventos/1000 pacientes-año, dieta sola 12,7 eventos/1000 pacientes-año,  $p = 0,017$ .
- una reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad global: metformina 13,5 eventos/1000 pacientes-año frente a dieta sola 20,6 eventos/1000 pacientes-año ( $p=0,011$ ), y frente a los grupos de monoterapia combinada con sulfonilurea e insulina 18,9 eventos/1000 pacientes-año ( $p=0,021$ ).
- una reducción significativa del riesgo absoluto de infarto de miocardio: metformina 11 eventos/1000 pacientes-año, dieta sola 18 eventos/1000 pacientes-año ( $p=0,01$ ).

### **Propiedades farmacocinéticas**

Los resultados de un estudio definitivo de bioequivalencia en sujetos sanos demostraron que los comprimidos combinados de sitagliptina/metformina de 50 mg/500 mg y 50 mg/1000 mg son bioequivalentes a la administración conjunta de dosis correspondientes de sitagliptina y metformina en comprimidos individuales.

Debido a que la bioequivalencia se demuestra con las dosis más bajas y más altas disponibles de comprimidos combinados, se atribuye bioequivalencia al comprimido combinado de dosis fija (FDC) de 50 mg/850 mg (sitagliptina/metformina).

### **Absorción**

#### *Sitagliptina/metformina*

Después de la administración de comprimidos de sitagliptina/metformina con un desayuno rico en grasas, el AUC, la Cmax y el Tmax de sitagliptina no se alteraron en relación con el estado de ayuno. Después de la administración de comprimidos de sitagliptina/metformina con un

desayuno rico en grasas, el AUC y la Cmax de metformina disminuyeron en un 6% y un 28%, respectivamente, y el Tmax se produjo aproximadamente 1,5 horas más tarde en relación con el estado de ayuno.

#### *Sitagliptina*

La biodisponibilidad absoluta de la sitagliptina es de aproximadamente el 87 %. La administración concomitante de una comida rica en grasas no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de la sitagliptina.

#### *Metformina*

La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de clorhidrato de metformina de 500 mg administrado en ayunas es de aproximadamente el 50-60 %. Los estudios que utilizan dosis orales únicas de comprimidos de clorhidrato de metformina de 500 mg a 1500 mg y de 850 mg a 2550 mg indican que existe una falta de proporcionalidad de la dosis con dosis crecientes, lo que se debe a una disminución de la absorción en lugar de una alteración de la eliminación. Los alimentos reducen la cantidad de metformina y la absorción de la misma se retrasa ligeramente, como lo demuestra una concentración plasmática máxima media (Cmax) aproximadamente un 40% menor, un área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo (AUC) un 25% menor y una prolongación de 35 minutos del tiempo hasta la concentración plasmática máxima (Tmax) tras la administración de un único comprimido de 850 mg de metformina con alimentos, en comparación con el mismo comprimido administrado en ayunas. Se desconoce la relevancia clínica de estas disminuciones.

### **Distribución**

#### *Sitagliptina*

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

#### *Metformina*

El volumen aparente de distribución (V/F) de la metformina tras dosis orales únicas de comprimidos de clorhidrato de metformina de 850 mg fue en promedio de  $654 \pm 358$  l. La metformina se une de forma insignificante a las proteínas plasmáticas, a diferencia de las sulfonilureas, que se unen a las proteínas en más del 90 %. La metformina se distribuye en los eritrocitos, probablemente en función del tiempo. En las dosis clínicas y los esquemas de dosificación habituales de los comprimidos de clorhidrato de metformina, las concentraciones plasmáticas de estado estacionario de metformina se alcanzan en un plazo de 24 a 48 horas y, por lo general, son < 1 microgramo/ml. Durante los ensayos clínicos controlados de metformina, los niveles plasmáticos máximos de metformina no superaron los 5 microgramos/ml, incluso a las dosis máximas.

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%).

### **Metabolismo**

#### *Sitagliptina*

La sitagliptina se elimina principalmente sin cambios en la orina, y el metabolismo es una vía menor. Aproximadamente el 79 % de la sitagliptina se excreta sin cambios en la orina.

Tras una dosis oral de [14C]sitagliptina, aproximadamente el 16% de la radiactividad se excretó en forma de metabolitos de sitagliptina. Se detectaron seis metabolitos en 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 era CYP3A4, con contribución de CYP2C8.

### *Metformina*

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

## **Excreción**

### *Sitagliptina*

Tras la administración de una dosis oral de [14C]sitagliptina a sujetos sanos, aproximadamente el 100% de la radiactividad administrada se eliminó en las heces (13%) o la orina (87%) en el plazo de una semana tras la administración. La t<sub>1/2</sub> terminal aparente tras una dosis oral de 100 mg de sitagliptina fue de aproximadamente 12,4 horas y el aclaramiento renal fue de aproximadamente 350 ml/min.

La eliminación de sitagliptina se produce principalmente por excreción renal e implica secreción tubular activa. La sitagliptina es un sustrato del transportador de aniones orgánicos humano-3 (hOAT-3), que puede estar implicado en la eliminación renal de sitagliptina. No se ha establecido la relevancia clínica de hOAT-3 en el transporte de sitagliptina. La sitagliptina también es un sustrato de la p-glicoproteína, que también puede estar involucrada en la mediación de la eliminación renal de sitagliptina. Sin embargo, la ciclosporina, un inhibidor de la p-glicoproteína, no redujo el aclaramiento renal de sitagliptina.

### *Metformina*

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

## **Características en pacientes**

### **Diabetes tipo 2**

#### *Sitagliptina*

La farmacocinética de la sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 es generalmente similar a la de los sujetos sanos.

#### *Metformina*

En presencia de una función renal normal, no existen diferencias entre la farmacocinética de dosis única o múltiple de metformina entre pacientes con diabetes tipo 2 y sujetos normales, ni hay acumulación de metformina en ninguno de los grupos a las dosis clínicas habituales.

## **Insuficiencia renal**

### *Sitagliptina*

Se observó un aumento de aproximadamente el doble en el AUC plasmático de sitagliptina en pacientes con insuficiencia renal moderada con eGFR de 30 a < 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, y un aumento de aproximadamente 4 veces en pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), incluidos pacientes con enfermedad renal terminal (ESRD) en hemodiálisis, en comparación con sujetos con una función renal normal.

### *Metformina*

En pacientes con función renal disminuida, la semivida plasmática y sanguínea de la metformina se prolonga y el aclaramiento renal disminuye (ver *Contraindicaciones y Advertencias y precauciones*).

## **Insuficiencia hepática**

### *Sitagliptina*

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación Child-Pugh de 7 a 9), el AUC y la C<sub>max</sub> medios de sitagliptina aumentaron aproximadamente un 21% y un 13%, respectivamente, en comparación con controles sanos emparejados tras la administración de una dosis única de 100 mg de sitagliptina. Estas diferencias no se consideran clínicamente significativas.

No existe experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación Child-Pugh > 9). Sin embargo, dado que la sitagliptina se elimina principalmente por vía renal, no se espera que la insuficiencia hepática grave afecte a la farmacocinética de la sitagliptina.

### *Metformina*

No se han realizado estudios farmacocinéticos de metformina en pacientes con insuficiencia hepática.

## **Sexo**

### *Sitagliptina*

El sexo no tuvo un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de la sitagliptina según un análisis compuesto de los datos farmacocinéticos de la fase I y un análisis farmacocinético poblacional de los datos de la fase I y la fase II.

### *Metformina*

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

## **Ancianos**

### *Sitagliptina*

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

### *Metformina*

Los datos limitados de estudios farmacocinéticos controlados de metformina en sujetos sanos de edad avanzada sugieren que el aclaramiento plasmático total de metformina disminuye, la vida media se prolonga y la C<sub>max</sub> aumenta, en comparación con sujetos jóvenes sanos. A partir de estos datos, parece que el cambio en la farmacocinética de la metformina con el envejecimiento se explica principalmente por un cambio en la función renal (consulte la información de prescripción de GLUCOPHAGE<sup>1</sup> en EE. UU.: FARMACOLOGÍA CLÍNICA, Poblaciones especiales, Geriatria).

### **Pediatría**

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 de sitagliptina en plasma ajustada a la dosis fue aproximadamente un 18 % menor en comparación con los datos históricos de pacientes adultos con diabetes tipo 2 para una dosis de 100 mg. No se han realizado estudios con sitagliptina en pacientes pediátricos < 10 años.

### **Raza**

#### *Sitagliptina*

La raza no tuvo un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de sitagliptina según un análisis compuesto de datos farmacocinéticos de fase I y un análisis farmacocinético poblacional de datos de fase I y fase II, que incluyó sujetos de raza blanca, hispana, negra, asiática y otros grupos raciales.

#### *Metformina*

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

### **Índice de masa corporal (IMC)**

#### *Sitagliptina*

El índice de masa corporal (IMC) no tuvo un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de la sitagliptina según un análisis compuesto de datos farmacocinéticos de fase I y un análisis farmacocinético poblacional de datos de fase I y fase II.

### **Datos preclínicos sobre seguridad**

#### **Genotoxicidad**

No se han realizado estudios de genotoxicidad con los componentes combinados de sitagliptina/metformina.

#### *Sitagliptina*

La sitagliptina no resultó mutagénica ni clastogénica en una serie de estudios de toxicología genética, incluido el ensayo de mutagenicidad bacteriana de Ames, un ensayo de aberración

---

<sup>1</sup> GLUCOPHAGE® en EE. UU. es una marca registrada de Merck Sante S.A.S, una asociada de Merck KGaA de Darmstadt, Alemania. Con licencia de Bristol-Myers Squibb Company.

cromosómica en células de ovario de hámster chino, un ensayo de elución alcalina de ADN de hepatocitos de rata in vitro (un ensayo que mide la capacidad del compuesto para inducir roturas de una sola hebra en el ADN) y un ensayo de micronúcleos de ratón in vivo.

#### *Metformina*

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

#### **Carcinogenicidad**

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con los componentes combinados de sitagliptina/metformina.

#### *Sitagliptina*

Se realizó un estudio de carcinogenicidad de dos años en ratas a las que se les administraron dosis orales de sitagliptina de 50, 150 y 500 mg/kg/día. Se observó una mayor incidencia de lesiones preneoplásicas (focos hepáticos alterados) en ambos sexos a 150 y 500 mg/kg/día, y adenomas y carcinomas hepáticos en machos y carcinomas hepáticos en hembras a 500 mg/kg/día.

La exposición sistémica en ratas a 500 mg/kg/día es aproximadamente 58 veces mayor que la de los humanos a la dosis diaria recomendada para adultos de 100 mg. Este nivel de dosis se asoció con hepatotoxicidad en ratas. El nivel sin efecto observado para la inducción de neoplasia hepática fue de 150 mg/kg/día, aproximadamente 19 veces la exposición humana a la dosis recomendada de 100 mg. Dado que se ha demostrado que la hepatotoxicidad se correlaciona con la inducción de neoplasia hepática en ratas, este aumento de la incidencia de tumores hepáticos en ratas probablemente fue secundario a la toxicidad hepática crónica a esta dosis alta. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos para los humanos.

En un estudio de carcinogenicidad de dos años realizado en ratones, la sitagliptina no aumentó la incidencia de tumores a dosis orales de hasta 500 mg/kg/día (aproximadamente 68 veces la exposición humana a la dosis clínica de 100 mg/día).

#### *Metformina*

Se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo en ratas (duración de la dosis de 104 semanas) y ratones (duración de la dosis de 91 semanas) a dosis de hasta 900 mg/kg/día y 1500 mg/kg/día, respectivamente. Ambas dosis son aproximadamente cuatro veces la dosis diaria máxima recomendada para humanos de 2000 mg, basada en comparaciones de la superficie corporal. No se encontró evidencia de carcinogenicidad con metformina en ratones machos ni hembras. De manera similar, no se observó potencial tumorigénico con metformina en ratas macho. Sin embargo, hubo una mayor incidencia de pólipos uterinos estromales benignos en ratas hembra tratadas con 900 mg/kg/día.

#### **INCOMPATIBILIDADES**

No procede.

## **PERIODO DE VALIDEZ**

24 meses

## **NATURALEZA DEL ENVASE:**

Blíster de ALU/PA/PVC y aluminio.

## **ALMACENAMIENTO**

No dejar al alcance de los niños.

Almacenar a no más de 30°C.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de “EXP”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Fecha de revisión de texto: 08-2024.

® Marca Registrada



Fabricado y distribuido en Chile por  
**Laboratorios SAVAL S.A.**  
Av. Pde. Eduardo Frei Montalva 4.600  
Santiago  
[www.savall.cl](http://www.savall.cl)