

Siaglix Met

50/500 - 50/850 - 50/1000

Sitagliptina 50 mg
Metformina clorhidrato
500/850/1000 mg



Baliarda

Expendio bajo receta
Industria Argentina
Comprimidos recubiertos

FORMULA:

Siaglix Met 50/500:

Cada comprimido recubierto contiene:

Sitagliptina (como fosfato monohidrato) 50,0 mg; Metformina clorhidrato 500,0 mg.

Excipientes: povidona K30, povidona K90, almidón pregelatinizado, crospovidona, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearil fumarato de sodio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol 3000, talco, óxido férrico pardo (Cl 77491/77499), óxido férrico rojo (Cl 77491), óxido férrico amarillo (Cl 77492), c.s.p. 1 comprimido.

Siaglix Met 50/850:

Cada comprimido recubierto contiene:

Sitagliptina (como fosfato monohidrato) 50,0 mg; Metformina clorhidrato 850,0 mg.

Excipientes: povidona K30, povidona K90, almidón pregelatinizado, crospovidona, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearil fumarato de sodio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol 3000, talco, óxido férrico pardo (Cl 77491/77499), óxido férrico rojo (Cl 77491), óxido férrico amarillo (Cl 77492), c.s.p. 1 comprimido.

Siaglix Met 50/1000:

Cada comprimido recubierto contiene:

Sitagliptina (como fosfato monohidrato) 50,0 mg; Metformina clorhidrato 1000,0 mg.

Excipientes: povidona K30, povidona K90, almidón pregelatinizado, crospovidona, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearil fumarato de sodio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol 3000, talco, c.s.p. 1 comprimido.

ACCION TERAPEUTICA:

Hipoglucemiante oral (Código ATC: A10BD07).

INDICACIONES:

Para pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2:

- Siaglix Met está indicado como adyuvante a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con su dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia o aquellos pacientes que ya estén siendo tratados con la combinación de sitagliptina y metformina.

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

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

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

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS /

PROPIEDADES:

ACCION FARMACOLOGICA

Siaglix Met combina dos medicamentos antihiper glucémicos con mecanismos de acción complementarios para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Sitagliptina:

Pertenece a una clase de antihiper glucemiantes orales denominados inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), que provocan un aumento de los niveles de las hormonas incretinas GLP-1 (péptido 1 similar al glucagón) y GIP (polipéptido insulino trópico dependiente de glucosa) que son liberadas por el intestino a lo largo del día y sus niveles aumentan en respuesta a las comidas.

Las incretinas forman parte de un sistema endógeno que participa en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Si las concentraciones de glucosa en sangre son normales o se encuentran elevadas, GLP-1 y GIP aumentan la síntesis y liberación de insulina de las células β pancreáticas.

Estudios en animales, han demostrado que el tratamiento con inhibidores de la DPP-4 en diabetes mellitus tipo 2, mejoran el grado de respuesta a la glucosa de las células β y estimulan la biosíntesis y liberación de insulina. Con niveles elevados de insulina, aumenta la captación tisular de glucosa. Asimismo, GLP-1 reduce la secreción de glucagón proveniente de las células α pancreáticas. Por lo tanto, concentraciones disminuidas de glucagón, junto con niveles elevados de insulina, conducen a una producción reducida de glucosa hepática, dando lugar a una disminución de

la glucemia. GLP-1 no altera la respuesta normal del glucagón a la hipoglucemia.

Los efectos de GLP-1 y GIP son glucosa-dependientes, por lo tanto, la estimulación de la liberación de insulina se intensifica con subidas de glucosa por encima de lo normal.

La actividad de GLP-1 y GIP está limitada por la enzima DPP-4, que hidroliza rápidamente las hormonas incretinas para formar productos inactivos. Sitagliptina evita la hidrólisis de las hormonas incretinas por la DPP-4, provocando un aumento de las concentraciones plasmáticas de las formas activas de GLP-1 y GIP. Al estimular los niveles de incretinas activas, sitagliptina aumenta la liberación de insulina y reduce los niveles de glucagón con un comportamiento glucosa-dependiente.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que presentan hiperglucemia, estos cambios en los niveles de insulina y glucagón producen bajas concentraciones de hemoglobina A1c (HbA1c) y de glucosa en ayunas y postprandial.

El mecanismo glucosa-dependiente de sitagliptina es diferente al mecanismo de las sulfonilureas, el cual incrementa la secreción de insulina incluso cuando los niveles de glucosa son bajos y puede conducir a una hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 y pacientes normales.

Sitagliptina es un inhibidor potente y altamente selectivo de la enzima DPP-4, y a concentraciones terapéuticas no inhibe las enzimas estrechamente relacionadas DPP-8 o DPP-9.

Metformina:

Es un hipoglucemiante oral de la clase de las biguanidas, que actúa disminuyendo la glucemia basal y postprandial. No estimula la secreción de insulina, por lo que no causa hipoglucemia o aumento de peso. Ejerce su efecto por tres mecanismos: disminuye la producción de glucosa hepática al inhibir la gluconeogénesis y gluco-ólisis; aumenta de manera moderada la sensibilidad muscular a la insulina al mejorar la recaptación y utilización de la glucosa periférica; retrasa la absorción intestinal de glucosa. Asimismo, estimula la síntesis de glucógeno actuando sobre la glucógeno sintetasa e incrementa la capacidad de transporte de algunos transportadores de membrana de la glucosa (GLUT-1 y GLUT-4).

En estudios clínicos se ha observado que metformina reduce los niveles séricos de colesterol total, LDL colesterol y triglicéridos.

FARMACOCINETICA:

Sitagliptina:

Absorción: luego de la administración oral de una dosis de 100 mg, sitagliptina se absorbe rápidamente. La C_{max} se alcanza a las 1-4 horas aproximadamente. La biodisponibilidad absoluta es del 87%. La administración de sitagliptina con una comida rica en grasa no tiene efectos sobre la farmacocinética, por lo tanto, la misma se puede administrar con o sin alimentos.

El ABC plasmático aumenta de manera proporcional a la dosis administrada. No se ha establecido la proporcionalidad de la C_{max} ni la C_{24h} con la dosis administrada.

Distribución: la unión a proteínas plasmáticas es baja (38%). Luego de la administración intravenosa de una dosis única de 100 mg de sitagliptina, el volumen medio de distribución en estado esta-

cionario es de aproximadamente 198 litros.

Metabolismo: aproximadamente el 16% de la dosis se excreta en forma de metabolitos. Se detectaron seis metabolitos en niveles de traza, por lo tanto, es de esperar que no contribuyan a la actividad inhibitoria de la DPP-4 en plasma, que ejerce sitagliptina. Estudios *in vitro* indicaron que la principal enzima responsable del limitado metabolismo de sitagliptina es la CYP3A4, con participación de la CYP2C8. Sitagliptina no inhibe las isoenzimas CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 o 2B6 y no induce CYP3A4 ni CYP1A2.

Eliminación: aproximadamente el 79% de sitagliptina se excreta sin modificar en la orina. Luego de la administración oral de [¹⁴C] sitagliptina, aproximadamente el 13% de la dosis se elimina por las heces y el 87% en la orina, durante la semana siguiente a la administración. El t_{1/2} terminal aparente es de aproximadamente 12,4 horas. Tras dosis repetidas, sitagliptina se acumula de forma mínima. El clearance renal es de aproximadamente 350 ml/min. En estudios *in vitro* de transporte, se ha demostrado que sitagliptina es sustrato de la glucoproteína P (gp-P) y del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3). No es un sustrato de OCT2, OAT1 ni de los transportadores PEPT1/2. No inhibe a OAT3 ni el transporte mediado por la gp-P.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada: estos pacientes presentan concentraciones plasmáticas de sitagliptina aproximadamente un 19% superior a las de los pacientes más jóvenes.

Insuficiencia hepática: no existe experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh > 9). Sin embargo, dado que sitagliptina se elimina principalmente por vía renal, es de esperar que en pacientes con insuficiencia hepática severa no se vea alterada la farmacocinética de sitagliptina.

Insuficiencia renal: en un estudio se observó que el ABC plasmático de sitagliptina aumenta aproximadamente 1,2; 1,6; 2 y 4 veces en pacientes con insuficiencia renal leve (Clcr ≥ 60 a < 90 ml/min), en pacientes con insuficiencia renal moderada (Clcr ≥ 45 a < 60 ml/min), en pacientes con insuficiencia renal moderada (Clcr ≥ 30 a < 45 ml/min) y en pacientes con insuficiencia renal grave (Clcr < 30 ml/min), incluso en los pacientes con ERT en hemodiálisis, respectivamente.

Metformina:

Absorción: luego de la administración oral de una dosis de 500 mg de metformina a sujetos sanos, la biodisponibilidad es del 50-60%. El t_{max} es de 2,5 horas aproximadamente. La absorción es saturable e incompleta, por lo que se asume que metformina tiene una farmacocinética no lineal. A las dosis habituales, el estado estacionario se alcanza a las 24-48 horas, siendo la concentración de metformina generalmente < 1 µg/ml. En estudios clínicos se observó que la C_{max} no fue mayor a 5 µg/ml, aún a las dosis máximas. La ingesta con alimentos retrasa y disminuye levemente la absorción de metformina (disminución del 40% de la C_{max}, reducción del 25% en el ABC y una prolongación de 35 minutos en el t_{max}, luego de la administración de una dosis de 850 mg). Se desconoce la relevancia clínica de esta disminución.

Distribución: la unión a proteínas es prácticamente nula. Se distribuye en los eritrocitos, y su volumen de distribución promedio es de 63-276 litros.

Metabolismo: se excreta de forma inalterada en orina. No se identificaron metabolitos en humanos.

Eliminación: se elimina por vía renal. Un 20-30% de la fracción no absorbida se recupera en heces. El clearance renal es > 400 ml/min, lo cual indica que la filtración glomerular y la secreción tubular son las principales vías de eliminación. Luego de la administración oral, la vida media plasmática de eliminación es de aproximadamente 6,5 horas.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada: en pacientes de edad avanzada con diabetes, el clearance plasmático total de metformina puede estar disminuido y la vida media plasmática puede estar aumentada.

Insuficiencia hepática: no se han realizado estudios farmacocinéticos de metformina en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal: en caso de insuficiencia renal, el clearance renal disminuye en forma proporcional al de creatinina, la vida media de eliminación se prolonga, lo que provoca un aumento de los niveles de metformina en plasma.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

La dosis del tratamiento antihiper glucémico con el producto se debe individualizar basándose en la pauta posológica actual del paciente, su eficacia y tolerabilidad, sin superar la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg de sitagliptina. Los pacientes deben continuar con la dieta recomendada con una distribución adecuada de la ingesta de hidratos de carbono durante el día.

- **Pacientes que no pueden conseguir un control adecuado de la glucemia con la dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia:** la dosis inicial habitual del producto es la que se corresponde con una dosis de sitagliptina de 50 mg, dos veces al día (dosis diaria total de 100 mg) junto con una dosis de metformina similar a la que se encuentra tomando.

- **Pacientes que se encuentran en tratamiento con la combinación de sitagliptina y metformina en comprimidos individuales:** la dosis inicial del producto será la que provea la dosis de sitagliptina y de metformina actualmente utilizada por los pacientes.

- **Pacientes que no se encuentran controlados adecuadamente con la terapia de combinación doble con la dosis máxima tolerada de metformina y una sulfonilurea:** la dosis del producto se corresponde con una dosis de sitagliptina de 50 mg, dos veces al día (dosis diaria total de 100 mg) y con una dosis de metformina similar a la que se encuentran tomando. Cuando el producto se usa en combinación con una sulfonilurea, se debe considerar una reducción de la dosis de ésta debido al riesgo de sufrir una hipoglucemia.

- **Pacientes que no se encuentran controlados adecuadamente con la terapia de combinación doble con la dosis máxima tolerada de metformina y un agonista PPAR-γ:** la dosis del producto se corresponde con una dosis de 50 mg de sitagliptina, dos veces al

día (dosis total diaria de 100 mg) y con una dosis de metformina similar a la que se encuentran tomando.

- *Pacientes que no pueden conseguir un control adecuado de la glucemia con insulina y la dosis máxima tolerada de metformina:* la dosis del producto se corresponde con una dosis de sitagliptina de 50 mg, dos veces al día (dosis diaria total de 100 mg) y con una dosis de metformina similar a la que se encuentran tomando. Cuando el producto se usa en combinación con insulina, se debe considerar una reducción de la dosis de ésta debido al riesgo de sufrir una hipoglucemia.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal: se debe evaluar el clearance de creatinina (Clcr), antes de iniciar el tratamiento con productos que contengan metformina y, al menos, una vez al año a partir de entonces. Mientras que en pacientes expuestos a un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada, la función renal se evaluará con mayor frecuencia (cada 3-6 meses).

La dosis diaria máxima de metformina se debe dividir preferiblemente en 2-3 dosis diarias. En pacientes con Clcr < 60 ml/min, se deben revisar los factores que puedan incrementar el riesgo de acidosis láctica antes de considerar iniciar un tratamiento con metformina.

Si no se dispone de la dosis adecuada del producto, se deben utilizar los componentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija.

Clcr (ml/min)	Metformina	Vildagliptina
60-89	Dosis máxima diaria: 3000 mg. Se puede considerar una reducción de la dosis en relación al deterioro de la función renal.	No se requiere ajuste de dosis
45-59	Dosis máxima diaria: 2.000 mg. La dosis inicial es la mitad de la dosis máxima.	Dosis diaria total máxima: 50 mg
30-44	Dosis máxima diaria: 1.000 mg. La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	
< 30	Metformina está contraindicada	

Insuficiencia hepática: véase CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES.

Pacientes de edad avanzada: dado que sitagliptina y metformina se excretan por vía renal, el producto se debe administrar con precaución en estos pacientes. Se debe considerar monitorear la función renal para prevenir una acidosis láctica asociada a metformina.

Modo de administración:

A fin de disminuir la intolerancia digestiva asociada a metformina, se recomienda administrar el producto durante el curso o al final de las comidas.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a sitagliptina, a metformina o a cualquiera de los componentes del producto. Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética), pre-coma diabético. Insuficiencia renal grave (Clcr < 30 ml/min). Problemas agudos con capacidad para alterar la función renal (como deshidratación, infección grave, shock, administración intravascular de agentes de contraste yodados). Enfermedad aguda o crónica que puede producir hipoxia tisular (como insuficiencia cardíaca o respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock). Insuficiencia hepática. Intoxicación aguda por alcohol, alcoholismo. Lactancia.

ADVERTENCIAS:

General: el producto no es un sustituto de la insulina en pacientes que requieran de ésta. No debe administrarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Acidosis láctica: la acidosis láctica es un desorden metabólico grave que ocurre muy raramente, y puede deberse a la acumulación de metformina. Los casos de acidosis láctica notificados en pacientes tratados con metformina se han producido principalmente en pacientes con diabetes mellitus con empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiopulmonar o septicemia.

Si el paciente presenta deshidratación debido a diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos, el tratamiento con metformina se debe interrumpir de forma temporal.

En pacientes tratados con metformina, se debe tener precaución en caso de que deban iniciar un tratamiento con medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos, AINES). La incidencia de acidosis láctica se puede reducir mediante la evaluación de otros factores de riesgo como el control inadecuado de la diabetes, cetosis, ayuno prolongado, ingesta de alcohol excesiva, insuficiencia hepática y cualquier trastorno asociado a hipoxia (véase CONTRAINDICACIONES).

La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. Se debe advertir al paciente que, en caso de que se presenten síntomas, debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata.

El diagnóstico de laboratorio incluye: descenso del pH sanguíneo (< 7,35), niveles plasmáticos de lactato aumentados (mayores de 5 mmol/l) y aumento del desequilibrio aniónico y del cociente lactato/piruvato.

PRECAUCIONES:

Pancreatitis aguda: el uso de inhibidores de la DPP-4, incluyendo sitagliptina, se ha asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Por lo tanto, se debe informar a los pacientes que deben consultar al médico ante los siguientes síntomas característicos: dolor abdominal severo y persistente.

Se han notificado, muy raramente, casos de pancreatitis necrosante o hemorrágica y/o muerte.

Si se sospecha que existe pancreatitis, se deberá interrumpir el tratamiento con el producto y otros medicamentos potencialmente sospechosos. Si se confirma que existe una pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento. Se debe usar con precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Hipoglucemia: puede aumentar el riesgo de una hipoglucemia en pacientes que reciben el producto en combinación con una sulfonilurea o con insulina. Por lo tanto, se debe considerar administrar una dosis más baja de sulfonilurea o de insulina para reducir dicho riesgo.

Reacciones de hipersensibilidad: en la experiencia de postcomercialización se han notificado casos de reacciones graves de hipersensibilidad en pacientes tratados con sitagliptina. Estas reacciones incluyen anafilaxia, angioedema y enfermedades exfoliativas de la piel (incluido síndrome de Stevens-Johnson). La aparición de estas reacciones, generalmente ocurre dentro los 3 primeros meses de iniciado del tratamiento, y en algunos casos, luego de la primera dosis. Por lo tanto, si hay sospecha de una reacción de hipersensibilidad, se debe interrumpir el tratamiento con el producto. Se deben evaluar otras causas potenciales e iniciar un tratamiento alternativo para la diabetes.

Perifigide bulloso: en la experiencia de postcomercialización se han notificado casos de perifigide bulloso en pacientes tratados con inhibidores de la DPP-4, incluyendo sitagliptina. En caso de sospecha de perifigide bulloso, el tratamiento con el producto se debe interrumpir.

Procedimientos quirúrgicos: el tratamiento con el producto debe ser discontinuado temporalmente 48 horas antes de cualquier procedimiento quirúrgico con anestesia general, espinal o epidural, y no debe reinstaurarse hasta 48 horas después de la intervención, y hasta que el paciente reanude la ingesta oral y la evaluación de la función renal haya resultado normal.

Administración de medios de contraste yodados: la administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, que puede ocasionar la acumulación de metformina aumentando así el riesgo de acidosis láctica. Por tanto, la administración del producto se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable (véase Interacciones medicamentosas).

Cambio en el estado clínico de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 previamente controlada: aquellos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 controlada con el producto, que desarrollen anomalías de laboratorio o clínicas, deben ser evaluados rápidamente para corroborar la aparición de cetoacidosis o de acidosis láctica. La evaluación debe incluir: electrolitos séricos y cetonas, glucemia sanguínea, pH sanguíneo, lactato, piruvato y niveles de metformina. Si se produce cualquier forma de acidosis, el tratamiento se debe interrumpir inmediatamente y se deben iniciar otras medidas correctivas apropiadas.

Efectos sobre la capacidad de conducir automóviles y utilizar maquinaria peligrosa: dado que sitagliptina puede producir mareo y somnolencia, se recomienda administrar con precaución en aquellos pacientes que operen maquinarias, conduzcan automóviles, desempeñen tareas peligrosas o que requieran completa alerta mental.

Poblaciones especiales:

Embarazo: estudios en animales han indicado toxicidad en la reproducción con dosis altas de sitagliptina, pero no han demostrado toxicidad reproductiva con metformina.

No existen datos suficientes sobre el uso de sitagliptina en combinación con metformina en mujeres embarazadas, por lo tanto, no se debe utilizar el producto durante el embarazo. Si la paciente desea quedar embarazada o si queda embarazada, el tratamiento se debe interrumpir y cambiar lo antes posible a un tratamiento con insulina.

Lactancia: estudios en animales han demostrado que tanto sitagliptina como metformina se excretan en la leche materna. Se desconoce si sitagliptina se excreta en la leche humana; metformina se excreta en bajas proporciones, generando un riesgo potencial de hipoglucemia en el neonato. En consecuencia, no debe emplearse en madres que amamantan (véase CONTRAINDICACIONES).

Pacientes pediátricos: no se ha estudiado la seguridad ni la eficacia de sitagliptina en combinación con metformina en niños y adolescentes menores de 18 años; por lo tanto, no se recomienda el uso en esta población.

Pacientes de edad avanzada: en este tipo de pacientes es más probable que ocurra una disminución de la función renal. Dado que metformina se excreta por esta vía, se recomienda un monitoreo regular de la función renal.

Insuficiencia hepática: no se ha estudiado el uso de sitagliptina en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal: debido a que se debe realizar un ajuste de dosis basado en la función renal, se recomienda una evaluación de la misma, antes de iniciar el tratamiento con el producto, y posteriormente de forma periódica. Cuando se considere el uso del producto en combinación con otro medicamento antidiabético, las condiciones de su uso en pacientes con insuficiencia renal deben ser controladas.

Interacciones medicamentosas:

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

No se han realizado estudios específicos de interacciones con la combinación sitagliptina + metformina, no obstante, sí se han realizado estudios con sitagliptina y metformina por separado.

Uso concomitante no recomendado:

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

Medios de contraste yodados: se debe interrumpir la administración del producto, antes o en el momento de la prueba y, no se

debe reanudar luego de al menos 48 horas, siempre que haya sido reevaluada la función renal y comprobado que la misma se encuentra estable.

Combinaciones que requieren precauciones de empleo:

- **Medicamentos como AINES incluyendo COX II, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina -IECA-, antagonistas del receptor de angiotensina II -ARA II- y diuréticos, especialmente los diuréticos de asa:** la administración conjunta de estos medicamentos con metformina, pueden afectar de forma adversa la función renal, incrementando el riesgo de acidosis láctica, por lo tanto, se debe monitorear de manera estrecha la función renal.

- **Medicamentos que interfieren con los sistemas frecuentes de transporte tubular renal implicados en la eliminación renal de metformina (como el transportador 2 de catión orgánico [OCT2], inhibidores de extrusión de multifármacos y toxinas - como ranolazina, vandetanib, dolutegravir, cimetidina-):** la administración conjunta de estos medicamentos con metformina, podría aumentar la exposición sistémica de metformina e incrementar el riesgo de acidosis láctica. Por lo tanto, se debe realizar un monitoreo estrecho del control glucémico, ajustar la dosis dentro de la posología recomendada y realizar cambios en el tratamiento diabético.

- **Glucocorticoides (administrados por vías sistémicas y locales), agonistas β_2 y diuréticos:** dado que estos medicamentos tienen actividad hiperglucémica intrínseca, cuando se administren en combinación con el producto, se debe realizar un monitoreo más frecuente de la glucemia, especialmente cuando se inicia el tratamiento. De ser necesario, se deberá ajustar la dosis del producto durante el tiempo que dure la administración conjunta y, al suspenderlo.

- **IECA:** los IECA pueden reducir los niveles de glucemia, por lo tanto, de ser necesario, se deberá ajustar la dosis del producto durante el tiempo que dure la administración conjunta y, al suspenderlo.

Efectos de otros medicamentos sobre sitagliptina:

En estudios clínicos se observó que el riesgo de interacciones clínicamente significativas por la coadministración de medicamentos con sitagliptina es bajo.

- En estudios *in vitro* se ha observado que la enzima principal responsable del metabolismo limitado de sitagliptina es CYP3A4, con contribución de CYP2C8. En pacientes con función renal normal, el metabolismo a través de CYP3A4, tiene un pequeño papel en el clearance de sitagliptina. Mientras que el metabolismo puede tener una función más importante en pacientes con deterioro renal grave o enfermedad renal terminal. Por lo tanto, en estos pacientes, los inhibidores potentes de CYP3A4 (como ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina) podrían alterar la farmacocinética de sitagliptina.

- En estudios *in vitro* de transporte, se ha demostrado que sitagliptina es sustrato de la gp-P y del OAT3. El transporte de sitagliptina mediado por OAT3 fue inhibido por probenecid, aunque el riesgo de interacciones clínicamente significativas se considera bajo.

- **Ciclosporina (potente inhibidor de la gp-P):** la coadministración de una dosis única de 100 mg de sitagliptina y una dosis única de 600 mg de ciclosporina aumentó los valores de ABC y C_{max} de si-

tiaglipina en aproximadamente el 29% y el 68%, respectivamente. Estos cambios en la farmacocinética de sitagliptina se consideran clínicamente no significativos. El clearance renal de sitagliptina no se alteró de forma significativa. Por lo tanto, es de esperar que no se produzcan interacciones importantes con otros inhibidores de la gp-P.

Efectos de sitagliptina sobre otros medicamentos:

- **Digoxina:** luego de la coadministración de 0,25 mg de digoxina con 100 mg/día de sitagliptina, durante 10 días, el ABC plasmático de digoxina aumentó un 11% promedio y la C_{max} plasmática un 18% promedio. No es necesario ajustar la dosis de digoxina, no obstante, se debe monitorear a los pacientes con riesgo de toxicidad por digoxina cuando ésta se administre concomitantemente con sitagliptina.

- En estudios *in vitro* se ha observado que sitagliptina no inhibe ni induce las isoenzimas CYP450.

En estudios clínicos, sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de metformina, gliburida, simvastatina, rosiglitazona, warfarina ni anticonceptivos orales. Por lo tanto, es de esperar que no exista interacción, *in vivo*, con sustratos de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 ni con el transportador de cationes orgánicos (OCT). No obstante, podría inhibir levemente la gp-P.

REACCIONES ADVERSAS:

Se han notificado reacciones adversas graves, incluyendo pancreatitis y reacciones de hipersensibilidad.

En estudios de uso combinado de sitagliptina y metformina con otros medicamentos antidiabéticos, se han observado: hipoglucemia (muy frecuentes con sulfonilurea o insulina), estreñimiento (frecuentes con sulfonilurea), edema periférico (frecuentes con pioglitazona), cefalea y sequedad de boca (poco frecuentes con insulina).

Las reacciones adversas reportadas en estudios clínicos, controlados con placebo, con el uso de sitagliptina y metformina, en monoterapia, fueron:

Frecuentes: hipoglucemia, náuseas, flatulencia, vómitos.

Poco frecuentes: somnolencia, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal superior, prurito.

Rara: trombocitopenia.

Frecuencia desconocida: reacciones de hipersensibilidad (incluyendo reacciones anafilácticas), enfermedad pulmonar intersticial, pancreatitis aguda, pancreatitis hemorrágica (mortal y no mortal), pancreatitis necrosante, angioedema, erupción cutánea, urticaria, vasculitis cutánea, enfermedades exfoliativas de la piel (incluyendo síndrome de Stevens Johnson), penfigoide bulloso, artralgia, mialgia, dolor en las extremidades, dolor de espalda, artropatía, función renal alterada, insuficiencia renal aguda.

Sitagliptina:

En estudios de monoterapia controlados con placebo, en los que se administraron 100 mg de sitagliptina, una vez al día, se han notificado las siguientes reacciones adversas: dolor de cabeza, hipoglucemia, estreñimiento y mareo.

Entre estos pacientes, las reacciones adversas notificadas, inde-

pendientemente de su relación causal con la medicación (con una incidencia de al menos 5%), fueron: infecciones de vías respiratorias superiores y nasofaringitis. Además, se notificaron casos poco frecuentes de artrosis y dolor en las extremidades.

Metformina:

En estudios clínicos y de postcomercialización en pacientes tratados con metformina, se han notificado los siguientes síntomas gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida de apetito, que se producen con mayor frecuencia durante el inicio del tratamiento y, desaparecen espontáneamente en la mayoría de los casos.

Otras reacciones adversas asociadas, incluyen:

Frecuentes: sabor metálico,

Muy raras: acidosis láctica, trastornos de la función hepática, hepatitis, urticaria, eritema y prurito.

El tratamiento a largo plazo con metformina se ha asociado con una disminución en la absorción de la vitamina B₁₂ que muy raramente puede producir déficit de vitamina B₁₂ clínicamente significativo (como anemia megaloblástica).

SOBREDOSIFICACION:

En estudios clínicos controlados, con dosis única de 800 mg de sitagliptina, se observaron aumentos mínimos del QTc, que se consideraron clínicamente no relevantes. No hay experiencia con dosis mayores a 800 mg. En estudios clínicos de Fase I, de dosis múltiples, no se observaron reacciones adversas clínicamente relacionadas con la dosis, con dosis de hasta 600 mg/día de sitagliptina durante 10 días y dosis de 400 mg/día de sitagliptina durante 28 días.

Una sobredosis elevada de metformina puede producir acidosis láctica, y la hemodiálisis es el método más eficaz para eliminar lactato y metformina. En estudios clínicos, aproximadamente el 13,5% de la dosis se elimina durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas de duración. Si se considera clínicamente adecuado se puede realizar una hemodiálisis prolongada. Se desconoce si la sitagliptina es dializable por diálisis peritoneal.

En caso de sobredosificación se recomienda tratamiento de soporte habitual (como eliminar el material no absorbido del tubo digestivo, realizar un seguimiento clínico, incluso hacer un electrocardiograma y, en caso de ser necesario, instaurar un tratamiento de soporte).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos de:

Hospital Posadas

(011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez

(011) 4962-2247 / 6666

PRESENTACION:

Siaglix Met 50/500:

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.



Comprimidos oblongos, de color beige claro, con inscripción "SG/500".

Siaglix Met 50/850:

Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.



Comprimidos oblongos, de color beige oscuro, con inscripción "SG/850".

Siaglix Met 50/1000:

Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.



Comprimidos oblongos, de color blanco, con inscripción "SG/1000".

CONDICIONES DE CONSERVACION:

Mantener a temperatura ambiente no superior a 30°C. Proteger de la humedad.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 59.745

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Baliarda S.A. - Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

Todo tratamiento exige un control periódico, debiendo consultarse al médico ante la menor duda o reacción adversa del medicamento. Siguiendo los criterios de la OMS se aconseja no administrar medicamentos durante el primer trimestre del embarazo y aún durante todo el transcurso del mismo, excepto cuando sean indicados por el médico. Todo medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños.



Este Medicamento es Libre de Gluten

Última revisión: Agosto 2022



Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires