

teva Portafolio Cardiometabólico



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

I. DENOMINACIÓN DISTINTIVA SYPTIME XR®

II. DENOMINACIÓN GENÉRICA Sitagliptina / Metformina

III. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN Forma farmacéutica: Tableta Consideración de uso: Liberación prolongada

Fórmula: (50 mg / 1000 mg):

Clorhidrato de Metformina 1000 mg
Clorhidrato de Sitagliptina Monohidratado
equivalente a 50 mg
de Sitagliptina
Excipiente cbp 1 tableta

Fórmula: (100 mg / 1000 mg):

Clorhidrato de Metformina 1000 mg
Clorhidrato de Sitagliptina Monohidratado
equivalente a 100 mg
de Sitagliptina
Excipiente cbp 1 tableta

IV. INDICACIÓN TERAPÉUTICA

SYPTIME XR® está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con metformina o sitagliptina solas o en los que ya están siendo tratados con la combinación de sitagliptina y metformina.

SYPTIME XR® está indicado como parte del tratamiento combinado triple con una sulfonilurea como complemento de la dieta y el ejercicio, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con cualquiera de dos de los tres medicamentos: metformina, sitagliptina o una sulfonilurea.

SYPTIME XR® está indicado como parte del tratamiento combinado triple con un agonista del PPAR γ (p. ej., tiazolidinedionas) como complemento de la dieta y el ejercicio, en pacientes

con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con cualquiera de dos de los tres medicamentos: metformina, sitagliptina o un agonista del PPAR γ .

SYPTIME XR® está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 como complemento a la dieta y el ejercicio, para mejorar el control de la glucemia en combinación con insulina.

V. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Mecanismo de acción

SYPTIME XR® combina dos agentes hipoglucemiantes con mecanismos de acción complementarios, para mejorar el control de la glucemia en pacientes con diabetes tipo 2: clorhidrato de sitagliptina, que es un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), y clorhidrato de metformina, que es un miembro de las biguanidas.

Clorhidrato de sitagliptina

El clorhidrato de sitagliptina es un miembro de una clase de agentes hipoglucemiantes llamados inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), que mejoran el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2, aumentando las concentraciones de las hormonas incretinas activas. Estas hormonas, que incluyen el péptido-1 similar al glucagón (GLP-1, por las siglas en inglés para glucagon-like peptide-1) y el péptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP, por las siglas en inglés para glucose-dependent insulintropic polypeptide), son liberadas por el intestino durante todo el día y sus niveles aumentan en respuesta a la ingestión de alimentos. Las incretinas forman parte de un sistema endógeno que participa en la regulación fisiológica del homeostasis de la glucosa. Cuando la glucemia está normal o elevada, el GLP-1 y el GIP aumentan la síntesis y la liberación de insulina por las células beta del páncreas a través de vías de señalización intracelulares en las que interviene el monofosfato de adenosina cíclico (cAMP, por las siglas en inglés para cyclic adenosine monophosphate). Se ha demostrado que el tratamiento con inhibidores del GLP-1 o de la DPP-4 en modelos animales de

diabetes tipo 2 mejora la capacidad de respuesta de las células beta a la glucosa y estimula la biosíntesis y la liberación de insulina. Con concentraciones mayores de insulina, aumenta la captación tisular de glucosa. Además, el GLP-1 disminuye la secreción de glucagón por las células alfa del páncreas. Las concentraciones disminuidas de glucagón y el aumento de las concentraciones de insulina hacen que disminuya la producción hepática de glucosa, lo cual da por resultado la disminución de la concentración de glucosa en la sangre. Los efectos del GLP-1 y del GIP son dependientes de la glucosa, de tal manera que cuando la glucemia está baja no se observa estimulación de la liberación de insulina ni la inhibición de la secreción de glucagón por el GLP-1. La estimulación de liberación de insulina, tanto por GLP-1 como por GIP, se potencia cuando los niveles de glucosa están por arriba de las concentraciones normales. Más aún, GLP-1 no afecta la respuesta normal del glucagón a la hipoglucemia. La actividad de GLP-1 y de GIP está limitada por la enzima DPP-4, que hidroliza rápidamente las incretinas y las transforma en productos inactivos. La sitagliptina impide esa hidrólisis de las incretinas por la DPP-4, por lo que aumentan las concentraciones plasmáticas de las formas activas del GLP-1 y del GIP. Al aumentar los niveles de las incretinas, la sitagliptina aumenta la liberación de insulina y disminuye la concentración de glucagón de manera dependiente de la glucosa. En los pacientes con diabetes tipo 2 con hiperglucemia, esos cambios en las concentraciones de insulina y de glucagón hacen que disminuyan las concentraciones de hemoglobina A1c (HbA1c) y la glucemia en ayunas y postprandial. El mecanismo dependiente de glucosa de sitagliptina es diferente al mecanismo de sulfonilureas, las cuales incrementan la secreción de insulina aun cuando los niveles de glucosa estén bajos, lo que puede causar hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 y en sujetos normales. La sitagliptina es un inhibidor potente y sumamente selectivo de la enzima DPP-4 y no inhibe las enzimas estrechamente relacionadas DPP-8 y DPP-9, a concentraciones terapéuticas.

Clorhidrato de metformina

La metformina es un agente hipoglucemiante que mejora la tolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2, disminuyendo tanto la glucosa plasmática basal como la postprandial. Sus mecanismos de acción farmacológicos son diferentes de los de otras clases de hipoglucemiantes orales. La metformina disminuye la producción hepática y la absorción intestinal de glucosa, y mejora la sensibilidad a la insulina aumentando la captación y la utilización periférica de glucosa. A diferencia de las sulfonilureas, la metformina no produce hipoglucemia ni en los pacientes con diabetes tipo 2 ni en los sujetos normales (excepto en circunstancias especiales; ver PRECAUCIONES GENERALES, Clorhidrato de metformina), y no causa hiperinsulinemia. El tratamiento con metformina no modifica la secreción de insulina, mientras que puede disminuir los niveles de insulina en ayunas y la respuesta de la insulina plasmática durante todo el día.

FARMACOCINÉTICA

SYPTIME XR®

Los resultados de un estudio en sujetos sanos demostraron que las tabletas de SYPTIME XR® (clorhidrato de sitagliptina/clorhidrato de metformina de liberación prolongada) con 50 mg/500 mg y con 100 mg/1,000 mg y la co-administración de esas mismas dosis de clorhidrato de sitagliptina y clorhidrato de metformina de liberación prolongada en tabletas individuales es bioequivalente.

Después de la administración de dos tabletas de SYPTIME XR® 50 mg/1,000 mg una vez al día con la comida de la noche, por 7 días, en sujetos adultos sanos, la sitagliptina y metformina alcanzaron el estado estable los Días 4 y 5 respectivamente. Los valores medianos del T_{máx} para sitagliptina y metformina en estado estable, fueron aproximadamente de 3 y 8 horas posterior a la dosis, respectivamente. La mediana del valor T_{máx} para sitagliptina y metformina después de la administración de una sola tableta de fue de 3 y 3.5 horas posterior a la dosis, respectivamente.



Absorción

SYPTIME XR®

Posterior a la ingesta de tabletas de SYPTIME XR® con un desayuno alto en grasas, el AUC para sitagliptina no se alteró. La Cmáx promedio disminuyó en 17%, aunque el Tmáx mediano no tuvo cambios, con relación al estado de ayuno. Posterior a la ingesta de tabletas de SYPTIME XR® con un desayuno alto en grasas, el AUC para metformina incrementó en 62%, la Cmáx de metformina disminuyó 9% y el Tmáx ocurrió 2 horas después, en relación con el estado de ayuno.

Clorhidrato de sitagliptina

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

Clorhidrato de metformina

La biodisponibilidad absoluta de una tableta de 500 mg de clorhidrato de metformina administrado en ayunas es de 50-60%, aproximadamente. Los estudios con dosis orales únicas de tabletas de clorhidrato de metformina de 500 mg a 1,500 mg y de 850 mg a 2,550 mg indican que el efecto no es proporcional al incremento de las dosis, lo cual se debe a una disminución de la absorción y no a una alteración en la eliminación. La presencia de alimentos disminuye y retarda ligeramente la absorción de la metformina, como muestran una disminución de 40% aproximadamente en su concentración plasmática máxima promedio (Cmáx), una disminución de 25% del AUC de concentración plasmática versus tiempo y un aumento de 35 minutos del tiempo para alcanzar la concentración máxima plasmática (Tmáx) tras la administración de una sola tableta de 850 mg de metformina con alimentos, en comparación con la administración de esa misma dosis en ayunas. Se desconoce la importancia clínica de estas disminuciones.

Los alimentos bajos y altos en grasa incrementaron

la exposición sistémica (medido por el AUC) de las tabletas de GLUMETZA alrededor de un 38% y 73%, respectivamente, en relación con el ayuno. Ambos alimentos prolongaron el Tmáx de metformina en aproximadamente 3 horas, pero la Cmáx no fue afectada.

Distribución

Clorhidrato de sitagliptina

El volumen de distribución promedio en estado de equilibrio tras una dosis única intravenosa de sitagliptina a personas sanas es de 198 litros (L) aproximadamente. La porción de sitagliptina que se une reversiblemente a las proteínas plasmáticas es baja (38%).

Clorhidrato de metformina

El volumen aparente de distribución (V/F) de la metformina tras la administración oral única de tabletas con 850 mg de clorhidrato de metformina fue en promedio de 654 ± 358 L. A diferencia de las sulfonilureas, que se unen en más de 90% a las proteínas plasmáticas, la metformina se une escasamente a éstas. Parte de la metformina penetra en los eritrocitos, muy probablemente en función del tiempo. A las dosis clínicas y horarios de administración usuales de las tabletas de clorhidrato de metformina, las concentraciones plasmáticas de metformina en el estado de equilibrio se alcanzan en 24-48 horas y son generalmente $< 1 \mu\text{g/mL}$. Durante los estudios clínicos controlados de metformina, sus concentraciones plasmáticas máximas no fueron mayores de $5 \mu\text{g/mL}$, aun con las dosis máximas.

Metabolismo

Clorhidrato de sitagliptina

La sitagliptina es eliminada principalmente sin cambio en la orina, y su transformación metabólica es una vía menor. Aproximadamente 79% es excretada sin cambio en la orina.

Después de una dosis oral de sitagliptina marcada con ^{14}C , aproximadamente 16% de la radiactividad

fue excretada como metabolitos de la sitagliptina. Se detectaron sólo trazas de seis metabolitos, y no se prevé que éstos contribuyan a la actividad inhibidora de la sitagliptina sobre la DPP-4 plasmática. Los estudios in vitro indicaron que la principal enzima causante del metabolismo limitado de la sitagliptina fue CYP3A4, secundada por CYP2C8.

Clorhidrato de metformina

Los estudios con dosis únicas por vía intravenosa en sujetos normales demostraron que la metformina es excretada sin cambio en la orina y no es metabolizada en el hígado (no se ha identificado ningún metabolito en los seres humanos) ni excretada con la bilis.

Eliminación

Clorhidrato de sitagliptina

Tras la administración de una dosis oral de [14C] sitagliptina a sujetos sanos, aproximadamente 100% de la radiactividad administrada fue eliminada en las heces (13%) o la orina (87%) durante la semana siguiente. Después de una dosis oral de 100 mg, la $t_{1/2}$ terminal aparente de la sitagliptina fue de 12.4 horas aproximadamente, y su depuración renal fue de unos 350 mL/min.

La eliminación de la sitagliptina ocurre principalmente por excreción renal, por secreción tubular activa. La sitagliptina es un sustrato para el transportador 3 de aniones orgánicos humano (hOAT-3, por las siglas en inglés para human organic anion transporter-3), el cual podría intervenir en su eliminación renal. No se ha determinado la importancia clínica del hOAT-3 en el transporte de la sitagliptina. Ésta es también un sustrato de la glucoproteína-p, que también puede mediar en su eliminación renal. Sin embargo, la ciclosporina, que es un inhibidor de la glucoproteína-p, no disminuyó la depuración renal de la sitagliptina.

Clorhidrato de metformina

La depuración renal de la metformina es

aproximadamente 3.5 veces mayor que la depuración de la creatinina, lo cual indica que la secreción tubular es la principal vía de eliminación de la metformina. Tras la administración por vía oral, aproximadamente 90% del medicamento absorbido es eliminado por la vía renal en las primeras 24 horas, con una vida media de eliminación plasmática de 6.2 horas aproximadamente. En la sangre, la vida media de eliminación es de unas 17.6 horas aproximadamente, lo cual sugiere que la masa eritrocitaria puede ser un compartimiento de distribución del fármaco.

Características de los pacientes Diabetes tipo 2

Clorhidrato de sitagliptina

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

Clorhidrato de metformina

Si la función renal es normal, no hay ninguna diferencia en la farmacocinética de la metformina administrada en dosis únicas o múltiples entre los pacientes con diabetes tipo 2 y los sujetos sanos, y a las dosis clínicas usuales no ocurre ninguna acumulación del medicamento en ninguno de esos dos grupos.

Insuficiencia renal

Clorhidrato de sitagliptina

En comparación con los sujetos con función renal normal, el AUC plasmática de la sitagliptina aumentó aproximadamente 2 veces en los pacientes con insuficiencia renal moderada con una Tasa de Filtración Glomerular estimada (eGFR, por las siglas en inglés para estimated Glomerular Filtration Rate) de 30 a <45 mL/min/1.73 m² y aproximadamente 4 veces en los pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²), incluyendo a los pacientes con nefropatía terminal (ESRD, por las siglas en inglés para end-stage renal disease) bajo tratamiento con hemodiálisis.

Clorhidrato de metformina

En los pacientes con disminución de la función renal, aumenta la vida media plasmática y sanguínea de la metformina y disminuye su depuración renal (ver CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES GENERALES).

Insuficiencia hepática

Clorhidrato de sitagliptina

En los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9), tras la administración de una dosis única de 100 mg de sitagliptina, los promedios de AUC y de C_{máx} de sitagliptina fueron aproximadamente 21% y 13% mayores, respectivamente, comparado con sujetos sanos. Esas diferencias no se consideran clínicamente importantes.

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

Clorhidrato de metformina

No se han hecho estudios sobre la farmacocinética de la metformina en pacientes con insuficiencia hepática.

Sexo

Clorhidrato de sitagliptina

Basándose en un análisis compuesto de los datos farmacocinéticos de la Fase I y en un análisis farmacocinético de población de los datos de las Fases I y II, el sexo no tuvo ningún efecto de importancia clínica sobre la farmacocinética de la sitagliptina.

Clorhidrato de metformina

Los parámetros farmacocinéticos de la metformina no difirieron significativamente entre sujetos

normales y los pacientes con diabetes tipo 2 cuando se analizaron según el sexo. Igualmente, en los estudios clínicos controlados en pacientes con diabetes tipo 2 el efecto hipoglucemiante de la metformina fue similar en los hombres y en las mujeres.

Pacientes de edad avanzada

Clorhidrato de sitagliptina

Según un análisis farmacocinético de población de los datos de las Fases I y II, la edad no tuvo un efecto de importancia clínica sobre la farmacocinética de la sitagliptina. Las personas de edad avanzada (65 a 80 años) tuvieron concentraciones plasmáticas de sitagliptina aproximadamente 19% mayores que en sujetos de menor edad.

Clorhidrato de metformina

Datos limitados de estudios farmacocinéticos controlados de metformina en personas de edad avanzada sanas sugieren que en éstas está disminuida la depuración plasmática total de la metformina y aumentadas su vida media y su C_{máx} en comparación con personas jóvenes sanas. Según estos datos, el cambio en la farmacocinética de la metformina al aumentar la edad es debido principalmente al cambio en la función renal

Niños

Se investigó la farmacocinética de sitagliptina (dosis única de 50 mg, 100 mg o 200 mg) en pacientes pediátricos (de 10 a 17 años de edad) con diabetes tipo 2. En esta población, el AUC ajustado a la dosis de sitagliptina en plasma fue aproximadamente un 18% menor en comparación con los pacientes adultos con diabetes tipo 2 para una dosis de 100 mg. Esto no se considera una diferencia clínicamente significativa basada en la relación plana de farmacocinética / farmacodinamia (PK / PD) entre la dosis de 50 mg y 100 mg en adultos.

No se ha hecho ningún estudio con sitagliptina en niños <10 años de edad.

Raza

Clorhidrato de sitagliptina

Basándose en un análisis compuesto de los datos farmacocinéticos de la Fase I y en un análisis farmacocinético de población de los datos de las Fases I y II que incluyeron sujetos de razas blanca, hispanos, negros, asiáticos y de otros grupos raciales, la raza no tuvo ningún efecto de importancia clínica sobre la farmacocinética de la sitagliptina.

Clorhidrato de metformina

No se han hecho estudios de los parámetros farmacocinéticos de la metformina según la raza. En estudios clínicos controlados de metformina en pacientes con diabetes tipo 2, su efecto hipoglucemiante fue similar en blancos (n=249), negros (n=51) e hispanos (n=24).

Índice de masa corporal (IMC)

Clorhidrato de sitagliptina

Basándose en un análisis compuesto de los datos farmacocinéticos de la Fase I y en un análisis farmacocinético de población de los datos de las Fases I y II, el índice de masa corporal (IMC) no tuvo ningún efecto de importancia clínica sobre la farmacocinética de la sitagliptina.

FARMACODINAMIA

Clorhidrato de sitagliptina

General

En pacientes con diabetes tipo 2, la administración de dosis orales únicas de sitagliptina inhibe la actividad de la enzima DPP-4 durante un periodo de 24 horas, resultando en un incremento de 2 a 3 veces las concentraciones circulantes de GLP-1 y GIP activos, aumento de las concentraciones plasmáticas de insulina y de péptido C, y disminución de las concentraciones de glucagón, disminución de la glucemia en ayunas y disminución del margen de variación de la glucemia

después de la ingestión de glucosa o de una comida.

En estudios clínicos Fase III de 18 y 24 semanas de duración, el tratamiento con 100 mg diarios de sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 mejoró significativamente el funcionamiento de las células beta evaluado mediante varios marcadores, que incluyeron la Evaluación Modelo β de Homeostasis (HOMA- β , por las siglas en inglés para Homeostasis Model Assessment- β), la relación proinsulina/insulina y las mediciones de la sensibilidad de las células beta según las muestras múltiples de la prueba de tolerancia a la ingestión de alimentos. En estudios de Fase II, la eficacia sobre la glucemia de la dosificación de 50 mg de sitagliptina dos veces al día fue similar a la de 100 mg una vez al día.

En un estudio doble ciego de dos días, cruzado, de cuatro periodos, aleatorizado y controlado, de doble enmascaramiento en adultos sanos, se compararon los efectos de la administración concomitante de sitagliptina y metformina sobre las concentraciones de GLP-1 plasmático activo y total y la glucemia postprandial con los de la administración de sitagliptina sola, metformina sola o placebo, cada uno administrado por dos días. El aumento del promedio ponderado de las concentraciones de GLP-1 activo 4 horas después de la comida fue aproximadamente dos veces mayor con la sitagliptina sola o la metformina sola que con el placebo. La administración concomitante de sitagliptina y metformina tuvo un efecto aditivo sobre el efecto en las concentraciones de GLP-1 activo, que aumentaron 4 veces más que con el placebo. La sitagliptina sola también aumentó sólo las concentraciones de GLP-1 activo, debido muy probablemente a la inhibición de la DPP-4, mientras que la metformina sola aumentó en grado similar las concentraciones de GLP-1 activo y total, lo cual refleja un mecanismo diferente para el aumento del GLP-1 activo, debido principalmente a un aumento del GLP-1 total. Estos datos son consistentes con diferentes mecanismos de acción para incrementar las concentraciones de GLP-1 activo. Los resultados de ese estudio también demostraron que la sitagliptina, pero no la metformina, aumenta las concentraciones de GIP activo.



En estudios con sujetos sanos, la sitagliptina no disminuyó la glucemia ni provocó hipoglucemia, lo cual sugiere que sus acciones insulino-trópica y supresora del glucagón son dependientes de la glucosa.

Efectos sobre la presión arterial

En un estudio cruzado, controlado con placebo y aleatorizado en pacientes hipertensos tratados con uno o más antihipertensivos (incluyendo inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [ECA o ACE por las siglas en inglés para angiotensin-converting enzyme], antagonistas de la angiotensina II, bloqueadores de canales de calcio, beta-bloqueadores y diuréticos), la administración concomitante con sitagliptina fue generalmente bien tolerada. En esos pacientes, la sitagliptina tuvo un modesto efecto reductor de la presión arterial; 100 mg diario disminuyó 2 mmHg en promedio la presión sistólica ambulatoria en comparación con el placebo. No se han observado disminuciones en personas normotensas.

Electrofisiología cardíaca

En un estudio cruzado, controlado con placebo y aleatorizado, se administró a 79 sujetos sanos una dosis oral única de 100 mg de sitagliptina, de 800 mg de sitagliptina (8 veces mayor que la dosis recomendada), y placebo. La dosis recomendada de 100 mg no tuvo ningún efecto sobre el intervalo QTc obtenido durante la concentración plasmática máxima o en cualquier otro momento del estudio. Con la dosis de 800 mg, el aumento máximo del promedio de cambio del QTc inicial corregido respecto al placebo fue de sólo 8.0 mseg 3 horas después de la administración. Este pequeño aumento no se consideró clínicamente importante. Con la dosis de 800 mg, las concentraciones plasmáticas máximas de sitagliptina fueron aproximadamente 11 veces mayores que las producidas por la dosis de 100 mg.

En los pacientes con diabetes tipo 2 que recibieron sitagliptina a dosis de 100 mg diarios (N=81) o de 200 mg diarios (N=63) no hubo cambios importantes del intervalo QTc en los electrocardiogramas (EKG) obtenidos en el

momento de la concentración plasmática máxima esperada.

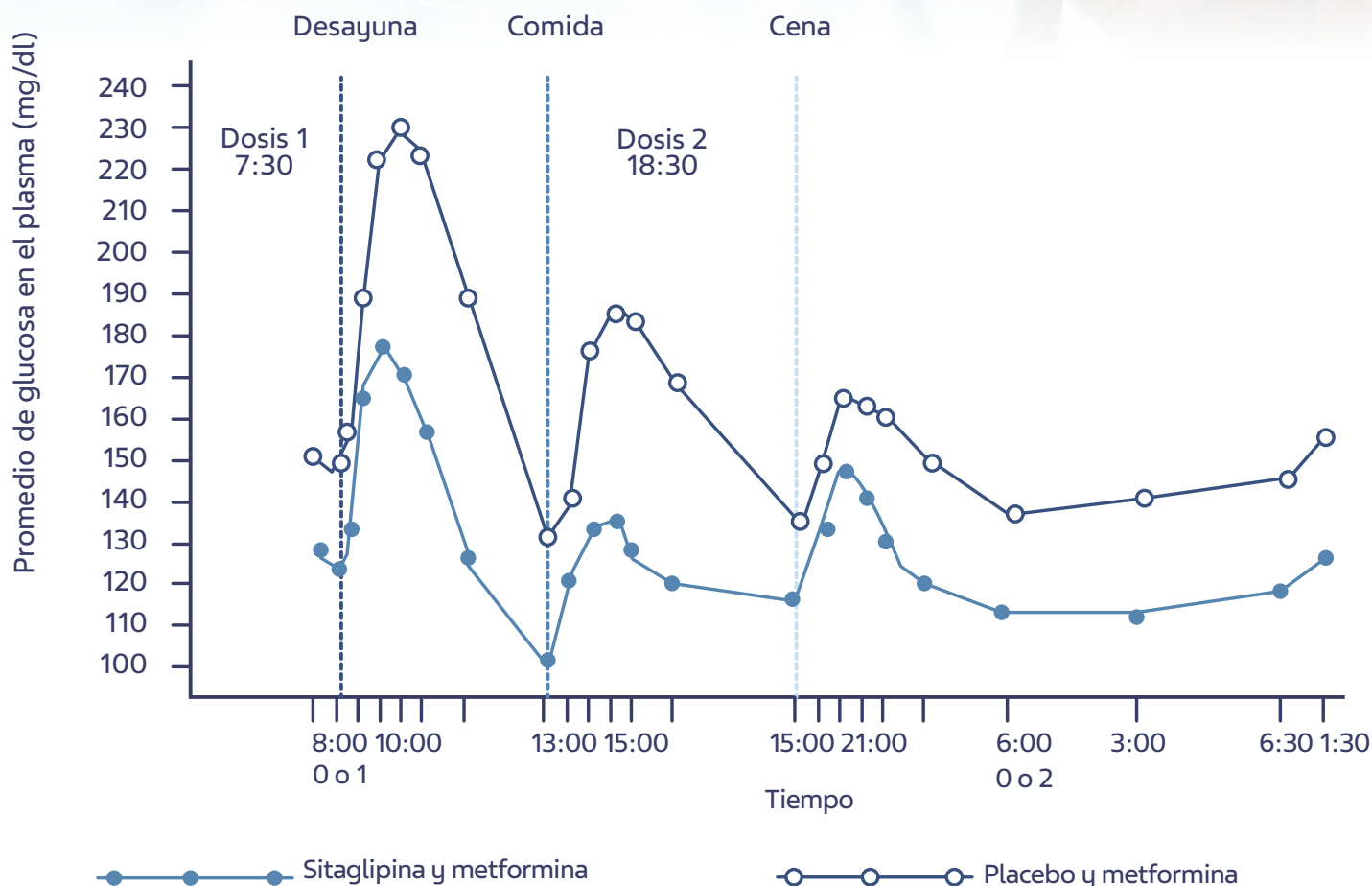
ESTUDIOS CLÍNICOS

Estudios clínicos de la administración concomitante de sitagliptina y metformina demostraron mejorías significativas en el control glucémico en pacientes adultos con diabetes tipo 2.

En un estudio comparativo, la administración una vez al día de metformina de liberación prolongada ha tenido una eficacia similar a la de la formulación de metformina de liberación prolongada dos veces al día, en todas las medidas de control de la glucemia.

En otro estudio se midió la glucemia durante las 24 horas del día. Veintiocho pacientes recibieron 50 mg de sitagliptina o placebo dos veces al día durante cuatro semanas además de su tratamiento con metformina dos veces al día. Al cabo de esas cuatro semanas se determinó la diferencia en la eficacia reductora de la glucemia según el promedio ponderado de la glucemia (WMG, por las siglas en inglés para weighted mean glucose) en 24 horas, basándose en la toma de múltiples muestras de sangre, incluyendo las obtenidas antes y después de las comidas y por la noche. En comparación con el placebo más metformina, la administración concomitante de 50 mg de sitagliptina dos veces al día con metformina disminuyó significativamente (-32.8 mg/dL) el WMG en 24 horas. Además, la sitagliptina administrada con metformina, en comparación con el placebo administrado con metformina, disminuyó considerablemente la glucemia en ayunas, y causó menores variaciones de la glucemia después de las tres comidas del día (Figura 3). En las mediciones de la glucemia hechas por los pacientes, el tratamiento con sitagliptina más metformina también disminuyó significativamente en comparación con el placebo más metformina el promedio de glucemia en ayunas (-20.3 mg/dL), el promedio de siete mediciones de la glucemia (-28.0 mg/dL) y la glucemia postprandial a las dos horas (-36.6 mg/dL).

Figura 1. Perfil de glucemia plasmática durante 24 horas después de cuatro semanas de tratamiento con 50 mg diarios dos veces al día de sitagliptina y metformina o con placebo y metformina en pacientes con diabetes tipo 2†



† Pacientes con inadecuado control de la glucemia bajo monoterapia con metformina.

Tratamiento de adición de sitagliptina a pacientes controlados inadecuadamente con la combinación de glimepirida y metformina:

Un total de 441 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en un estudio de 24 semanas, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, que se diseñó para evaluar la eficacia de sitagliptina 100 mg una vez al día comparado con placebo en combinación con glimepirida (sola o en combinación con metformina). En este estudio 220 pacientes estuvieron en la combinación de glimepirida (≥ 4 mg diarios) y metformina ($\geq 1,500$

mg diarios); los resultados de los puntos finales de glucemia, incluyendo HbA1c y FPG, se describen a continuación.

La combinación de sitagliptina, glimepirida y metformina produjo, respecto al nivel basal, reducciones significativas en HbA1c (-0.89%) y FPG (-20.7 mg/dL) en comparación con placebo (Ver Tabla 3). Las reducciones promedio respecto al nivel basal en HbA1C comparado con placebo en general fueron mayores en quienes tenían valores mayores de HbA1C al inicio. Los pacientes tratados con sitagliptina tuvieron un modesto incremento en el peso corporal respecto a quienes recibieron placebo.

Tabla 1. Parámetros glucémicos y peso corporal en la visita final (Estudio de 24 semanas) para sitagliptina en combinación con glimepirida con metformina†

	Sitagliptina 100 mg + Glimepirida + Metformina	Placebo + Glimepirida + Metformina
HbA1c (%)	N = 115	N = 105
Basal (promedio)	8.27	8.28
Cambio respecto al valor basal (promedio ajustado‡)	-0.59	0.30
Diferencia con placebo (promedio ajustado‡)	-0.89§	
Pacientes (%) que alcanzó HbA1c <7%	26 (22.6)	1 (1.0)
FPG (mg/dL)	N = 115	N = 109
Basal (promedio)	179.3	178.9
Cambio respecto al valor basal (promedio ajustado‡)	-7.8	12.9
Diferencia con placebo (promedio ajustado‡)	-20.7§	
Peso corporal (kg)%	N = 102	N = 74
Basal (promedio)	86.5	84.6
Cambio respecto al valor basal (promedio ajustado‡)	0.4	-0.7
Diferencia con placebo (promedio ajustado‡)	1.1††	

† Todos los pacientes tratados (análisis con intención de tratar).

‡ Promedios de los mínimos cuadrados ajustados según el tratamiento hipoglucemiante y el valor basal previos.

§ p<0.001 comparado con placebo.

% Todos los pacientes tratados, excluyendo datos posteriores al tratamiento hipoglucemiante de rescate.

†† p = 0.007 comparado con placebo.

Tratamiento combinado de adición en pacientes controlados inadecuadamente con metformina más rosiglitazona:

Un total de 262 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en un estudio controlado con placebo, de 54 semanas, doble ciego, aleatorizado diseñado para evaluar la eficacia de sitagliptina en combinación con metformina y rosiglitazona.

Pacientes con control glucémico inadecuado con un esquema estable de metformina ($\geq 1,500$ mg diarios) y rosiglitazona (≥ 4 mg diarios) fueron aleatorizados a la adición de 100 mg de sitagliptina o de placebo administrados una vez al día. Los parámetros glucémicos fueron evaluados en el primer punto en el tiempo de la Semana 18 y a la Semana 54.

En combinación con metformina y rosiglitazona, sitagliptina brindó mejorías significativas en HbA1c, FPG y PPG de 2 horas en comparación a placebo con metformina y rosiglitazona (Tabla 4, Figura 4) a la Semana 18, con mejorías sostenidas hasta el final del estudio. Los efectos en los lípidos fueron generalmente neutrales. No hubo diferencias significativas entre sitagliptina y placebo en el cambio en el peso corporal.

Figura 2: Cambio promedio del valor basal de HbA1c (%) durante 54 semanas en un estudio de

adición de sitagliptina al tratamiento de pacientes controlados inadecuadamente con metformina y rosiglitazona†

† Población de todos los pacientes tratados; Promedio de mínimos cuadrados ajustado según el tratamiento y el valor inicial basales (barras de error = error estándar).

* Adición al tratamiento en curso con metformina y rosiglitazona.

Tabla 2: Parámetros glucémicos y peso corporal en las semanas 18 y 54 (visita final) para sitagliptina en tratamiento combinado de adición a metformina y rosiglitazona†

	Semana 18		Semana 54	
	Sitagliptina 100 mg + Metformina + Rosiglitazona	Placebo + Metformina + Rosiglitazona	Sitagliptina 100 mg + Metformina + Rosiglitazona	Placebo + Metformina + Rosiglitazona
HbA1c (%)	N = 168	N = 88	N = 168	N = 88
Basal (promedio)	8.81	8.73	8.81	8.73
Cambio respecto al valor basal (promedio ajustado†)	-1.03	-0.31	-1.05	-0.28
Diferencia con placebo + rosiglitazona + metformina (promedio ajustado ‡)	-0.72§		-0.77§	
Pacientes (%) que lograron A1C <7%	37 (22%)	8 (9%)	44 (26%)	12 (14%)
FPG (mg/dL)	N = 169	N = 89	N = 169	N = 89
Basal (promedio)	182.1	183.5	182.1	183.5
Cambio respecto al valor basal (promedio ajustado†)	-30.7	-11.7	-28.0	-10.7
Diferencia con placebo + rosiglitazona + metformina (promedio ajustado ‡)	-19.0§		-17.4§	
PPG 2 horas (mg/dL)	N = 142	N = 75	N = 147	N = 77
Basal (promedio)	257.8	249.5	256.6	247.7
Cambio respecto al valor basal (promedio ajustado†)	-59.9	-22.0	-50.7	-16.6
Diferencia con placebo + rosiglitazona + metformina (promedio ajustado ‡)	-37.9§		-34.1§	
Peso corporal (kg)%	N = 157	N = 79	N = 115	N = 40
Basal (promedio)	82.1	87.0	82.0	85.6
Cambio respecto al valor basal (promedio ajustado ‡)	0.5	0.2	1.9	1.3
Diferencia con placebo + rosiglitazona + metformina (promedio ajustado ‡)	0.3		0.6	



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

‡ Promedio de mínimos cuadrados ajustado según el tratamiento hipoglucemiante y el valor basal previos.

§ $p < 0.001$ comparado con placebo + metformina + rosiglitazona.

% Todos los pacientes tratados, excluyendo datos posteriores al tratamiento glucémico de rescate.

¶ Sin diferencia estadísticamente significativa ($p \geq 0.05$) comparado con placebo + metformina + rosiglitazona.

Tratamiento combinado de adición de sitagliptina en pacientes controlados inadecuadamente con la combinación de metformina e insulina:

Un total de 641 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en un estudio controlado con placebo, doble ciego, con distribución al azar, de 24 semanas diseñado para evaluar la eficacia de sitagliptina 100 mg una vez al día en combinación con una dosis estable de insulina. Aproximadamente 75% de los pacientes estaban también tomando metformina. Pacientes con insulina premezclada, de acción larga

o de acción intermedia (con o sin metformina), fueron distribuidos al azar para que se les añadiera sitagliptina 100 mg o placebo. Los puntos finales glucémicos incluyeron HbA1c, glucosa en ayunas y glucosa postprandial de 2 horas.

La combinación de sitagliptina, metformina e insulina proporcionó mejorías significativas en HbA1c, glucosa en ayunas y glucosa postprandial de 2 horas comparado con placebo (Tabla 5). La mejoría en HbA1c comparado con placebo fue generalmente consistente entre los subgrupos definidos por sexo, edad, raza, IMC inicial, tiempo desde el diagnóstico de diabetes, presencia de síndrome metabólico, e índices estándar de resistencia a la insulina (HOMA-IR) y de secreción de insulina (HOMA- β). No hubo diferencias importantes en el peso corporal respecto al inicio entre los grupos.

Tabla 3: Parámetros glucémicos y peso corporal en la Visita Final (Estudio de 24 semanas) para sitagliptina en tratamiento combinado de adición con metformina y una dosis estable de insulina†

	Sitagliptina 100 mg + Insulina + Metformina	Placebo + Insulina + Metformina
HbA1c (%)	N = 223	N = 229
Basal (promedio)	8.73	8.60
Cambio respecto al valor basal (promedio ajustado‡)	-0.66	-0.13
Diferencia vs. placebo (promedio ajustado §)	-0.53%	
Pacientes (%) que lograron la meta HbA _{1c} <7%	32 (14.3)	12 (5.2)
FPG (mg/dL)	N=225	N=229
Basal (promedio)	173.5	175.6
Cambio respecto al valor basal (promedio ajustado‡)	-22.2	-3.9
PPG 2 horas (mg/dL)	-18.3%	N=189
Basal (promedio)	280.7	280.7
Cambio respecto al valor basal (promedio ajustado‡)	-39.0	1.5
Diferencia con vs. placebo (promedio ajustado §)	-40.4%	
Peso corporal (kg)	N=201	N=200
Basal (promedio)	87.9	88.0
Cambio respecto al valor basal (promedio ajustado‡)	-0.1	0.0
Diferencia vs. placebo (promedio ajustado‡)	-0.1#	

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

‡ Promedio de mínimos cuadrados ajustado a uso de insulina en la Visita 1 (premezclada vs. no premezclada [acción intermedia o larga]), y valor basal.

§ El tratamiento por interacción de estratos con insulina no fue significativo ($p > 0.10$).

% $p < 0.001$ comparado con placebo.

¶ Todos los pacientes tratados, excluyendo datos posteriores al tratamiento glucémico de rescate.

Sin diferencia estadística significativa ($p \geq 0.05$) comparado con placebo.

En otro estudio de 24-semanas, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, diseñado para evaluar la eficacia de la sitagliptina añadida a la insulina como terapia combinada, 660 pacientes con control glucémico inadecuado usando insulina glargina con o sin metformina ($\geq 1,500$ mg diarios) fueron aleatorizados a la adición ya sea de 100 mg de sitagliptina ($N=330$) o placebo ($N=330$), administrados una vez al día mientras experimentaban intensificación de la terapia con insulina. Entre los pacientes que tomaban metformina, el valor basal de HbA1c fue de 8.70% y la dosis basal de insulina era 37 UI/día. Los pacientes recibieron instrucciones para calibrar su dosis de insulina glargina con base en los valores obtenidos de glucosa en ayuno con prueba por punción capilar. Los puntos finales glucémicos medidos incluyeron HbA1c y a FPG.

Entre los pacientes que tomaban metformina, en la Semana 24, el aumento en la dosis diaria de insulina fue 21% menor en los pacientes tratados con sitagliptina (19UI/día, $N=285$) que en los pacientes tratados con placebo (24 UI/día, $N=283$). La diferencia en la dosis de insulina (-5 UI/día) fue estadísticamente significativa ($p=0.007$). La reducción de HbA1c para pacientes tratados con sitagliptina, metformina, e insulina fue -1.35% comparado con -0.90% para pacientes tratados con placebo, metformina, e insulina, una diferencia de -0.45% [95% CI (por las siglas en inglés para Confidence Interval): -0.62, -0.29]. La reducción de FPG para pacientes tratados con sitagliptina, metformina, e insulina fue -54.8 mg/dL comparada

con -43.0 mg/dL para pacientes tratados con placebo, metformina, e insulina, una diferencia de -11.8 mg/dL [95% CI: -18.7, -4.9]. La incidencia de hipoglucemia fue 24.9% para pacientes tratados con sitagliptina, metformina, e insulina y 37.8% para pacientes tratados con placebo, metformina e insulina. La diferencia en la incidencia de hipoglucemia (-12.9%) fue estadísticamente significativa ($p < 0.001$).

Estudio controlado con activo (glipizida) en combinación con metformina

El efecto del tratamiento de mantenimiento a largo plazo se evaluó en un estudio de 52 semanas, doble ciego, controlado con glipizida en pacientes con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlados con monoterapia de metformina $\geq 1,500$ mg/día. En este estudio los pacientes fueron aleatorizados a la adición de sitagliptina 100 mg diarios ($N=588$) o glipizida ($N=584$) por 52 semanas. Los pacientes que recibieron glipizida iniciaron con una dosis de 5 mg al día y después se le ajustó la dosis a criterio del investigador hasta alcanzar una FPG objetivo de < 110 mg/dL, sin hipoglucemia significativa durante las siguientes 18 semanas. Como dosis máxima se permitió una dosificación de 20 mg al día para optimizar el control glucémico. Después, la dosis de glipizida debía mantenerse constante. La dosis promedio de glipizida después del periodo de ajuste fue de 10.3 mg.

Ambos tratamientos mejoraron significativamente el control de la glucemia respecto al valor basal. Después de 52 semanas, la reducción en HbA1c respecto al valor basal fue -0.67% con sitagliptina 100 mg diarios y -0.67% con glipizida, lo cual confirmó una eficacia comparable de estos dos medicamentos. La reducción en FPG fue -10.0 mg/dL con sitagliptina y -7.5 mg/dL con glipizida. En un análisis post hoc, los pacientes con una HbA1c basal mayor ($\geq 9\%$), tuvieron mayores reducciones en ambos grupos respecto al valor basal en HbA1c (sitagliptina, -1.68%; glipizida, -1.76%). En este estudio, la relación proinsulina a insulina, un marcador de eficiencia en la síntesis y liberación de insulina, mejoró con sitagliptina y se deterioró con el tratamiento con glipizida. La incidencia de



hipoglucemia en el grupo tratado con sitagliptina (4.9%) fue significativamente menor que con el grupo con glipizida (32.0%). Los pacientes tratados con sitagliptina presentaron una disminución de peso promedio significativa, comparado con el aumento significativo de peso en los pacientes que recibieron glipizida (-1.5 kg vs. +1.1 kg).

Clorhidrato de metformina

El estudio prospectivo con distribución al azar UKPDS (por las siglas en inglés para United Kingdom Prospective Diabetes Study) ha demostrado el beneficio a largo plazo del control intensivo de la glucemia en la diabetes tipo 2. El análisis de los resultados obtenidos en pacientes obesos tratados con metformina después de haber fracasado el tratamiento con dieta sola mostró:

- Una disminución significativa del riesgo absoluto de cualquier complicación relacionada con diabetes en el grupo de metformina (29.8 casos/1,000 años-paciente) en comparación con la dieta sola (43.3 casos/1,000 años-paciente), $p=0.0023$ y en comparación con los grupos de monoterapia con sulfonilurea y con insulina combinados (40.1 casos/1,000 años-paciente) ($p=0.0034$).
- Una disminución significativa del riesgo absoluto de mortalidad relacionada con diabetes: metformina, 7.5 muertes/1,000 años-paciente; dieta sola, 12.7 muertes/1,000 años-paciente ($p=0.017$).
- Una disminución significativa del riesgo absoluto de mortalidad total: Metformina, 13.5 muertes/1,000 años-paciente, en comparación con la dieta sola (20.6 muertes/1,000 años-paciente) ($p=0.011$), y en comparación con los grupos de monoterapia con sulfonilurea y con insulina combinados (18.9 muertes/1,000 años-paciente) ($p=0.021$).
- Una disminución significativa del riesgo absoluto de infarto al miocardio: Metformina, 11 casos/1,000 años-paciente; dieta sola, 18 casos/1,000 años-paciente ($p=0.01$).

Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS

El Estudio de Evaluación de Desenlaces Cardiovasculares (TECOS, por las siglas en inglés para Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) fue un estudio aleatorizado en 14,671 pacientes en la población con intención de tratar con una HbA1c de ≥ 6.5 a 8.0% con enfermedad cardiovascular (CV) establecida, que recibieron sitagliptina (7,332), 100 mg diarios (o 50mg diarios si la eGFR basal era ≥ 30 y < 50 mL/min/1.73 m²) o placebo (7,339) añadidos al cuidado usual, apuntando a estándares regionales para HbA1c y factores de riesgo CV. No se incluyeron en el estudio pacientes con una eGFR < 30 mL/min/1.73 m². La población de estudio incluyó a 2,004 pacientes ≥ 75 años de edad y 3,324 pacientes con insuficiencia renal (eGFR < 60 mL/min/1.73 m²).

Durante el curso del estudio, la diferencia promedio global estimada (SD) en HbA1c entre los grupos sitagliptina y placebo fue de 0.29% (0.01), 95% IC (-0.32, -0.27); $p<0.001$. Los pacientes en el grupo sitagliptina recibieron menos agentes hipoglucemiantes que los del grupo placebo (razón de riesgo 0.72, 95% IC, 0.68 a 0.77; $p\leq 0.001$) y, entre los pacientes sin insulina a la entrada al estudio, hubo menor probabilidad de iniciar tratamiento crónico con insulina (razón de riesgo 0.70, 95% IC, 0.63 a 0.79; $p<0.001$).

El punto final cardiovascular primario fue una composición de la primera ocurrencia de muerte cardiovascular, infarto al miocardio no fatal, apoplejía no fatal, u hospitalización por angina inestable. Los puntos finales cardiovasculares secundarios incluyeron la primera ocurrencia de muerte cardiovascular, infarto al miocardio no fatal, o apoplejía no fatal, la primera ocurrencia de los componentes individuales de composición primaria; mortalidad por cualquier causa y admisiones hospitalarias por insuficiencia cardíaca congestiva.

Después de un seguimiento mediano de hasta 3 años, añadir sitagliptina al cuidado usual, no incrementó el riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores, o el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca, comparado con el cuidado usual sin sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 (Tabla 6).

Tabla 4: Tasas de Desenlaces Cardiovasculares Compuestos y Desenlaces Secundarios Clave

	Sitagliptina 100 mg		Placebo			
	N (%)	Tasa de Incidencia por 100 Pacientes -Años*	N (%)	Tasa de Incidencia por 100 Pacientes -Años*	Razón de Riesgo (95% CI)	Valor de p†
Análisis en la Población por Protocolo						
Número de Pacientes	7,257		7,266			
Punto Final Primario Compuesto					0.98 (0.88-1.09)	<0.001
(Muerte cardiovascular, infarto al miocardio no fatal, apoplejía no fatal, u hospitalización por angina inestable)	695 (9.6)	3.7	695 (9.6)	3.8		
Punto Final Secundario Compuesto						
(Muerte cardiovascular, infarto al miocardio no fatal, o apoplejía no fatal)	695 (8.4)	3.2	602 (8.3)	3.3	0.99 (0.89-1.11)	<0.001
Análisis en la Población con Intención de Tratar						
Número de Pacientes	7,332		7,339			
Punto Final Primario Compuesto					0.98 (0.89-1.08)	<0.001
(Muerte cardiovascular, infarto al miocardio no fatal, apoplejía no fatal, u hospitalización por angina inestable)	839 (11.4)	4.1	851 (11.6)	4.2		
Punto Final Secundario Compuesto						
(Muerte cardiovascular, infarto al miocardio no fatal, o apoplejía no fatal)	745 (10.2)	3.6	746 (10.2)	3.6	0.99 (0.89-1.10)	<0.001
Desenlace Secundario						
Muerte cardiovascular	380 (5.2)	1.7	366 (5.0)	1.7	1.03 (0.89-1.19)	0.711
Todos los infartos al miocardio (fatales y no fatales)	300 (4.1)	1.4	316 (4.3)	1.5	0.95 (0.81-1.11)	0.487
Todas las apoplejías (fatales y no fatales)	178 (2.4)	0.8	183 (2.5)	0.9	0.97 (0.79-1.19)	0.760
Hospitalización por angina inestable	116 (1.6)	0.5	129 (1.8)	0.6	0.90 (0.70-1.16)	0.419
Muerte por cualquier causa	547 (7.5)	2.5	537 (7.3)	2.5	1.01 (0.90-1.14)	0.875
Hospitalización por insuficiencia cardíaca‡	228 (3.1)	1.1	229 (3.1)	1.1	1.00 (0.83-1.20)	0.983

* Tasa de incidencia por 100 años-paciente calculada como $100 \times (\text{número total de pacientes con } \geq 1 \text{ evento durante el periodo de exposición elegible por total de años-paciente de seguimiento})$.
† Basado en un modelo estratificado de Cox por región. Para puntos finales compuestos, el valor de p corresponde a una prueba de no inferioridad que buscó mostrar que la razón de riesgo es menor de 1.3. Para los demás puntos finales, los valores de p corresponden a una prueba de diferencias en las razones de riesgo.

‡ El análisis de hospitalización por insuficiencia cardíaca se ajustó por antecedentes de insuficiencia cardíaca a nivel basal.

Terapia complementaria de sitagliptina en pacientes pediátricos controlados inadecuadamente con metformina con o sin insulina:

Un total combinado de 220 pacientes pediátricos de 10 a 17 años con diabetes tipo 2 y control glucémico inadecuado con metformina con o sin insulina participaron en dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de grupos paralelos durante 54 semanas. La adición de 100 mg de sitagliptina se comparó con la adición de placebo a la metformina.

VI. CONTRAINDICACIONES

SYPTIME XR® (sitagliptina/metformina) está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los componentes de la formulación.
- Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética).
- Pre-coma diabético.
- Insuficiencia renal grave ($\text{TFG} < 30 \text{ mL/min}$).
- 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

VII. PRECAUCIONES GENERALES

No se debe usar SYPTIME XR® en pacientes con diabetes tipo 1 ni para tratar la cetoacidosis diabética.

Pancreatitis: En pacientes que toman sitagliptina ha habido reportes de pancreatitis aguda, incluyendo pancreatitis necrotizante o hemorrágica fatal y no fatal (ver Reacciones Secundarias Y Adversas). Se debe advertir a los pacientes sobre los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal persistente y severo. Se ha observado que la pancreatitis se resuelve tras la suspensión de sitagliptina. Si se sospecha pancreatitis, se debe discontinuar SYPTIME XR® o cualquier otro medicamento que se sospeche pueda causarla.

Vigilancia de la función renal: Se sabe que la metformina y la sitagliptina son excretadas en gran parte por vía renal. El riesgo de acumulación de metformina y acidosis láctica aumenta con el grado de insuficiencia renal. SYPTIME XR® está contraindicado en insuficiencia renal grave, pacientes con una $\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (ver dosis y vía de administración, contraindicaciones y precauciones generales, Clorhidrato de Metformina, Acidosis Láctica).

Antes de iniciar el tratamiento con SYPTIME XR®, y después por lo menos cada año, se debe evaluar la función renal. Si se prevé el desarrollo de insuficiencia renal, se debe medir la función renal con mayor frecuencia y suspender la administración de SYPTIME XR® si aparecen signos de insuficiencia renal.

Hipoglucemia en combinación con una sulfonilurea o con insulina: Como es típico con otros medicamentos hipoglucemiantes, se ha observado hipoglucemia en pacientes que son tratados con

sitagliptina y metformina en combinación con insulina o una sulfonilurea (ver Reacciones Secundarias Y Adversas). Por ello, para reducir el riesgo de hipoglucemia inducida por sulfonilurea o por insulina, se debe considerar una dosis menor de la sulfonilurea o de la insulina (ver Dosis Y Vía De Administración).

Clorhidrato de sitagliptina

Hipoglucemia en combinación con una sulfonilurea o con insulina: En los estudios clínicos de sitagliptina como monoterapia o como parte del tratamiento combinado con medicamentos que se sabe causan hipoglucemia (p. ej. metformina o un agonista del PPAR [tiazolidinediona]), las tasas de hipoglucemia fueron similares a las observadas en los pacientes que recibieron placebo. Como es típico con otros medicamentos hipoglucemiantes, se ha observado hipoglucemia en pacientes que son tratados con sitagliptina en combinación con insulina o una sulfonilurea (ver Reacciones secundarias y adversas). Por ello, para reducir el riesgo de hipoglucemia inducida por sulfonilurea o por insulina, se debe considerar una dosis menor de la sulfonilurea o de la insulina (ver Dosis Y Vía De Administración).

Reacciones de hipersensibilidad: Ha habido reportes posteriores a la comercialización de reacciones de hipersensibilidad graves en pacientes tratados con sitagliptina, uno de los componentes de SYPTIME XR®. Estas reacciones incluyen anafilaxis, angioedema, y condiciones cutáneas exfoliativas, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson. Como estas reacciones se reportan voluntariamente de una población de tamaño incierto, en general no es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición al fármaco. El inicio de estas reacciones ocurrió dentro de los primeros 3 meses después del inicio del tratamiento con sitagliptina, algunos reportes ocurrieron después de la primera dosis. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, suspenda SYPTIME XR®, evalúe otras causas potenciales del evento e inicie un tratamiento alternativo para la diabetes (ver Contraindicaciones Y Reacciones secundarias y

adversas, Experiencia posterior a la comercialización).

Penfigoide ampolloso: Se han reportado casos posteriores a la comercialización de penfigoide ampolloso que requirieron hospitalización con el uso de inhibidores de la DPP-4. En estos casos reportados, los pacientes típicamente se recuperaron con tratamiento inmunosupresor tópico o sistémico y suspendiendo el tratamiento con el inhibidor de la DPP-4. Pida a sus pacientes reportar la aparición de ampollas o erosiones cuando estén bajo tratamiento con SYPTIME XR®. En caso de sospecha de penfigoide ampolloso se debe suspender el tratamiento con SYPTIME XR® y se debe considerar referir al paciente con el dermatólogo para diagnóstico y tratamiento apropiado.

Clorhidrato de 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 SYPTIME XR® (clorhidrato de sitagliptina/clorhidrato de metformina de liberación prolongada); es mortal en aproximadamente 50% de los casos. También puede ocurrir en varios estados fisiopatológicos, incluyendo diabetes mellitus, y cuando hay hipoperfusión e hipoxemia tisulares importantes. La acidosis láctica se caracteriza por concentraciones sanguíneas elevadas de lactato (>5 mmol/L), disminución del pH sanguíneo, trastornos electrolíticos con aumento de la brecha aniónica, y aumento de la relación lactato/piruvato. Cuando la metformina está implicada como causa de la acidosis láctica, generalmente sus concentraciones plasmáticas son mayores de 5 µg/mL.

La incidencia reportada de acidosis láctica en pacientes que están recibiendo clorhidrato de metformina es muy baja (aproximadamente 0.03 casos/1,000 años-paciente y aproximadamente 0.015 casos mortales por cada 1,000 años-paciente). En más de 20,000 años-paciente de exposición a la metformina en los estudios clínicos, no hubo ningún reporte de acidosis láctica. Los casos reportados han

ocurrido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa, incluyendo tanto nefropatía intrínseca como hipoperfusión renal, a menudo en un cuadro de múltiples problemas médicos/quirúrgicos concomitantes y múltiples medicamentos concomitantes (ver Dosis Y vía de administración, Recomendaciones de uso para pacientes con Insuficiencia Renal). Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que necesitan tratamiento farmacológico, en particular aquéllos con insuficiencia cardíaca congestiva inestable o aguda que están en riesgo de hipoperfusión e hipoxemia, tienen mayor riesgo de presentar acidosis láctica. El riesgo de acidosis láctica aumenta con el grado de insuficiencia renal y con la edad del paciente. Por lo tanto, el riesgo de acidosis láctica podría disminuir significativamente vigilando regularmente la función renal de los pacientes que reciben metformina y usando la dosis mínima efectiva de la metformina. En particular, los pacientes de edad avanzada se debe realizar una vigilancia cuidadosa de la función renal (ver más abajo Empleo en Pacientes de Edad Avanzada, Clorhidrato de metformina). Además, se debe suspender enseguida la administración de metformina si aparece cualquier trastorno asociado con hipoxemia, deshidratación o sepsis. Debido a que el deterioro de la función hepática puede limitar significativamente la capacidad para depurar lactato, generalmente se debe evitar administrar metformina a pacientes con signos clínicos o de laboratorio de hepatopatía. Los pacientes que están tomando metformina deben evitar el consumo excesivo agudo o crónico de alcohol, porque éste potencia los efectos de la metformina sobre el metabolismo del lactato. Además, se debe suspender temporalmente la administración de metformina antes de cualquier estudio radiológico con un medio de contraste intravascular o de cualquier intervención quirúrgica.

En muchos casos la acidosis láctica inicia sutilmente, acompañada sólo por síntomas inespecíficos como malestar general, mialgias, disnea, incremento de la somnolencia y malestar abdominal inespecífico. Con una acidosis mayor se pueden asociar hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes. El paciente y su médico deben tener presente la posible

importancia de esos síntomas, se debe indicar al paciente que informe inmediatamente a su médico si aparecen. Se debe suspender la administración de metformina hasta aclarar la situación. Puede ser útil medir los electrolitos, cetonas séricas, glucemia y, si está indicado, el pH sanguíneo, el nivel de lactato y la concentración sanguínea de metformina. Una vez que se ha estabilizado a un paciente con determinada dosificación de metformina, es improbable que los síntomas gastrointestinales, que son comunes durante el inicio del tratamiento, estén relacionados con el medicamento. La aparición posterior de síntomas gastrointestinales puede ser debida a acidosis láctica o a otra enfermedad grave.

Las concentraciones de lactato en plasma venoso en ayunas mayores que el límite superior normal pero menores de 5 mmol/L en pacientes que están tomando metformina no indican necesariamente una inminente acidosis láctica, sino que pueden ser debidas a otros mecanismos, como diabetes mal controlada, 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, pero sin signos de cetoacidosis (cetonuria y cetonemia).

La acidosis láctica es una urgencia médica que se tiene que tratar en un hospital. En el caso de un paciente con acidosis láctica que está tomando metformina, se debe suspender inmediatamente la administración del medicamento e iniciar enseguida medidas de sostén. Dado que el clorhidrato de metformina es dializable (con una depuración de hasta 170 mL/min con buenas condiciones hemodinámicas), se recomienda una pronta hemodiálisis para corregir la acidosis y extraer la metformina acumulada. En muchos casos ese tratamiento corrige rápidamente los síntomas y acelera la recuperación (ver Contraindicaciones).

Hipoglucemia: En las circunstancias usuales de uso, los pacientes que reciben metformina sola no presentan hipoglucemia, pero ésta puede ocurrir cuando el ingreso calórico es deficiente, cuando la actividad física intensa no es compensada por complementos calóricos, o durante el uso

concomitante de otros agentes que disminuyen la glucemia (como las sulfonilureas y la insulina) o de etanol. Los pacientes de edad avanzada, debilitados, desnutridos, con insuficiencia suprarrenal o hipofisiaria o con intoxicación alcohólica son particularmente propensos a los efectos hipoglucemiantes. La hipoglucemia puede ser difícil de identificar en los pacientes de edad avanzada y en las personas que están tomando bloqueadores β -adrenérgicos.

Uso concomitante de medicamentos que pueden afectar la función renal o la disposición de la metformina: Se deben usar con precaución medicamentos concomitantes que pueden afectar la función renal, causar cambios hemodinámicos significativos o interferir con la disposición de la metformina, como medicamentos catiónicos que son eliminados por secreción tubular (ver Interacciones medicamentosas, Clorhidrato de metformina).

Estudios radiológicos con medios de contraste yodados intravasculares, (p. ej., urografía o colangiografía intravenosas, angiografía, y tomografía computarizada (CT por las siglas en inglés para computed tomography) con medio de contraste intravascular: Los medios de contraste intravasculares yodados pueden causar alteraciones agudas de la función renal, y se han asociado con acidosis láctica en pacientes que recibían metformina (ver Contraindicaciones). Por lo tanto, en pacientes con una eGFR de ≥ 30 a < 60 mL/min/1.73 m², en pacientes con antecedente de insuficiencia hepática, alcoholismo o insuficiencia cardíaca, o en pacientes que recibirán contraste yodado intra-arterial, se debe suspender temporalmente la administración de SYPTIME XR® antes o al momento y durante 48 horas después de hacer cualquiera de esos estudios, y continuarla sólo después de reevaluar la función renal y comprobar que es aceptable.

Estados hipóxicos: El colapso cardiovascular (choque) de cualquier causa, la insuficiencia cardíaca congestiva aguda, el infarto agudo al miocardio y otros trastornos caracterizados por hipoxemia se han asociado con acidosis láctica y

también pueden causar hiperazoemia prerrenal. Si ocurren en pacientes bajo tratamiento con SYPTIME XR®, se debe suspender enseguida la administración de este medicamento.

Intervenciones quirúrgicas: Se debe suspender temporalmente la administración de SYPTIME XR® antes de cualquier intervención quirúrgica (excepto en operaciones menores en las que no se restringe la ingestión de alimentos y líquidos), y no se debe reiniciar hasta que el paciente haya vuelto a alimentarse por vía oral y se haya comprobado que su función renal es aceptable (ver Dosis y vía De administración).

Ingestión de alcohol: Se sabe que el alcohol potencia el efecto de la metformina sobre el metabolismo del lactato. Por lo que se debe advertir a los pacientes que deben evitar el consumo excesivo agudo o crónico de alcohol mientras están recibiendo SYPTIME XR®.

Deterioro de la función hepática: Como el deterioro de la función hepática se ha asociado con algunos casos de acidosis láctica, generalmente se debe evitar administrar SYPTIME XR® a pacientes con signos clínicos o de laboratorio de hepatopatía.

Concentraciones de vitamina B12: En estudios clínicos controlados de metformina de 29 semanas de duración se observó en aproximadamente 7% de los pacientes una disminución hasta valores subnormales de las concentraciones séricas previamente normales de vitamina B12, sin manifestaciones clínicas. Sin embargo, esa disminución, debida posiblemente a la interferencia de la absorción de esa vitamina a partir del complejo B12-factor intrínseco, muy rara vez se acompaña de anemia y cesa rápidamente al suspender la administración de metformina o al administrar vitamina B12. Se recomienda medir los parámetros hematológicos cada año en los pacientes tratados con SYPTIME XR®, para investigar y tratar apropiadamente cualquier anomalía que se encuentre.

Algunas personas (con ingestión o absorción insuficiente de vitamina B12 o de calcio) tienden a



presentar concentraciones subnormales de vitamina B12 en el suero. Puede ser útil medir esas concentraciones cada dos a tres años en esos pacientes.

Cambios en el estado clínico de pacientes con diabetes tipo 2 previamente controlada: Un paciente con diabetes tipo 2 que ya estaba controlada con SYPTIME XR® y presenta anormalidades de laboratorio o datos clínicos de enfermedad (especialmente si sus trastornos son vagos y mal definidos) debe ser evaluado pronto en busca de signos de cetoacidosis o de acidosis láctica. Esta evaluación debe incluir medición de electrolitos y cetonas séricas, glucemia y, si está indicado, pH sanguíneo, concentraciones de lactato, piruvato y metformina. Si hay acidosis, se debe suspender inmediatamente la administración de SYPTIME XR® e iniciar las medidas correctivas apropiadas.

Pérdida del control de la glucemia: Cuando un paciente que está controlado con cualquier régimen antidiabético se ve expuesto a estrés como fiebre, traumatismo, infección o cirugía) se puede perder durante cierto tiempo el control de la glucemia. Puede ser necesario suspender la administración de SYPTIME XR® y administrar insulina temporalmente. Una vez resuelto ese episodio agudo, se puede reanudar el tratamiento con SYPTIME XR®.

Efectos sobre la Capacidad de Conducir y utilizar Maquinaria

No se han realizado estudios de los efectos de SYPTIME XR® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, no se espera que SYPTIME XR® afecte la capacidad de conducir y usar máquinas.

Empleo en niños

La seguridad y eficacia de la adición de sitagliptina en pacientes pediátricos de 10 a 17 años con diabetes tipo 2 y control inadecuado de la glucemia con metformina con o sin insulina se evaluó en dos estudios durante 54 semanas. La adición de sitagliptina (administrada como SYPTIME XR®) se

comparó con la adición de placebo a metformina.

Si bien se demostró la superioridad de la reducción de HbA1c para SYPTIME XR® sobre la metformina en la semana 20 en el análisis agrupado de estos dos estudios, los resultados de los estudios individuales fueron inconsistentes. Además, la eficacia de SYPTIME XR® sobre metformina no se observó en la semana 54. Por lo tanto, estos resultados no apoyan el uso de SYPTIME XR® en sujetos pediátricos (de 10 a 17 años) con diabetes tipo 2.

En pacientes pediátricos de 10 a 17 años con diabetes tipo 2, el perfil de efectos secundarios fue comparable al observado en adultos.

SYPTIME XR® no se ha estudiado en pacientes pediátricos menores de 10 años.

Empleo en pacientes de edad avanzada

SYPTIME XR®

Como la sitagliptina y la metformina son excretadas en gran parte por los riñones y el envejecimiento se puede asociar con una disminución de la función renal, SYPTIME XR® se debe usar con precaución conforme se envejece. Se debe escoger con cuidado la dosificación, basándose en una vigilancia cuidadosa y regular de la función renal (ver arriba Vigilancia de la función renal).

Clorhidrato de sitagliptina

En los estudios clínicos, la seguridad y la eficacia de la sitagliptina en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) fueron similares a las observadas en los de menor edad (< 65 años).

Clorhidrato de metformina

Los estudios clínicos controlados de metformina no incluyeron suficientes pacientes de edad avanzada para determinar si responden de modo diferente de como lo hacen los de menor edad, aunque en otra experiencia clínica reportada no se han identificado diferencias en las respuestas entre los dos grupos de edad.

VIII. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

EMBARAZO

No hay estudios suficientes y bien controlados en mujeres embarazadas con SYPTIME XR® o con sus componentes individuales; por lo tanto, no se conoce la seguridad de SYPTIME XR® en ellas. Como otros agentes hipoglucemiantes orales, no se recomienda emplear SYPTIME XR® durante el embarazo.

No se han hecho estudios en animales con los componentes combinados de SYPTIME XR® para evaluar sus efectos sobre la reproducción. Los datos siguientes están basados en los resultados de estudios realizados con sitagliptina o metformina individualmente.

Clorhidrato de sitagliptina

La sitagliptina no fue teratogénica en ratas a dosis orales de hasta 250 mg/kg ni en conejas que recibieron hasta 125 mg/kg durante la organogénesis (dosis hasta 32 y 22 veces mayores, respectivamente, que la exposición en humanos, basándose en la dosis diaria recomendada en adultos de 100 mg diarios). En las ratas aumentó ligeramente la incidencia de malformaciones costales en los fetos (costillas ausentes, hipoplásicas u onduladas) con la dosificación de 1,000 mg/kg/día (aproximadamente 100 veces la exposición en seres humanos, basándose en la dosis diaria recomendada en adultos de 100 mg diarios). En las crías de las ratas que recibieron dosis orales de 1,000 mg/kg/día se observó una pequeña disminución del promedio de peso corporal antes del destete en ambos sexos y del promedio de aumento de peso después del destete en los machos. Sin embargo, los estudios de reproducción en animales no siempre pronostican la respuesta en los seres humanos.

Clorhidrato de metformina

La metformina no fue teratogénica en ratas y conejas a dosificaciones de hasta 600 mg/kg/día. Esto representan una exposición aproximadamente

2 y 6 mayor, respectivamente, que la dosis diaria máxima recomendada en los seres humanos de 2,000 mg, basándose en el área de superficie corporal. Las concentraciones en los fetos demostraron una barrera placentaria parcial contra la metformina.

LACTANCIA

No se han hecho estudios en hembras lactantes con los componentes combinados de SYPTIME XR®. En estudios realizados con los componentes individuales, tanto la sitagliptina como la metformina fueron secretadas en la leche de las ratas lactantes. No se sabe si la sitagliptina es secretada en la leche humana. Por lo tanto, no se debe administrar SYPTIME XR® a una mujer que está amamantando.

IX. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

En estudios clínicos controlados con placebo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la combinación de sitagliptina y metformina generalmente fue bien tolerada. La incidencia general de reacciones secundarias reportada en los pacientes que recibieron la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la reportada en los pacientes que recibieron la combinación de placebo y metformina.

Tratamiento Combinado con Sitagliptina y Metformina

Tratamiento Inicial

En un estudio factorial de 24 semanas, controlado con placebo, de tratamiento inicial con sitagliptina 50 mg dos veces al día en combinación con metformina 500 ó 1,000 mg dos veces al día, los eventos adversos relacionados con el medicamento reportados en $\geq 1\%$ de los pacientes que recibieron el tratamiento combinado (y mayor a los que recibieron placebo) se muestran en la Tabla 7.

Tabla 5: Tratamiento Inicial con la Combinación de Sitagliptina y Metformina: Reacciones Adversas Relacionadas con el Medicamento Reportadas en $\geq 1\%$ de los Pacientes que recibieron el Tratamiento Combinado (y mayor a los que recibieron Placebo), de los Pacientes†

Número de Pacientes (%)				
	Placebo	Sitagliptina 100 mg una vez al día	Metformina 500 o 1,000 mg b.i.d.††	Sitagliptina 50 mg b.i.d. + Metformina 500 o 1,000 mg b.i.d.††
	N = 176	N = 179	N = 364	N = 372
Diarrea	2 (1.1)	0 (0.0)	12 (3.3)	13 (3.5)
Náusea	1 (0.6)	0 (0.0)	9 (2.5)	6 (1.6)
Dispepsia	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.1)	5 (1.3)
Flatulencia	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	5 (1.3)
Vómito	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (1.1)
Cefalea	0 (0.0)	1 (0.6)	4 (1.1)	5 (1.3)
Hipoglucemia	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.5)	4 (1.1)

† Población con intención de tratar

†† Datos combinados de los pacientes que recibieron las dosis menores y máximas de metformina

Tratamiento Combinado de Adición a Metformina

En un estudio de 24 semanas, controlado con placebo, en el que se añadió sitagliptina a tratamiento en curso con metformina, 464 pacientes recibieron metformina y 100 mg una vez al día de sitagliptina y 237 recibieron placebo y metformina. La única reacción adversa reportada relacionada con el medicamento que ocurrió con una incidencia $\geq 1\%$ y mayor que con placebo en los que recibieron sitagliptina y metformina fue náusea (1.1% con 100 mg de sitagliptina y metformina, 0.4% con placebo y metformina).

En los estudios controlados con placebo de tratamiento combinado con sitagliptina y metformina, la incidencia de hipoglucemia (independientemente de la causalidad atribuida por el investigador) reportada en los pacientes que recibieron la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la reportada para los pacientes tratados con metformina y placebo. La incidencia de reacciones adversas gastrointestinales preespecificadas en pacientes tratados con la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la reportada por los pacientes tratados con metformina sola. Ver Tabla 8.

Hipoglucemia y Reacciones Adversas Gastrointestinales

Tabla 6: Hipoglucemia y reacciones adversas gastrointestinales preespecificadas (independientemente de la causalidad atribuida por el investigador) reportadas en los pacientes que recibieron tratamiento combinado†

Número de pacientes (%)						
	Estudio de sitagliptina y metformina como tratamiento inicial				Estudio de adición de sitagliptina a tratamiento actual con metformina	
	Placebo	Sitagliptina 100 mg una vez al día	Metformina 500 ó 1,000 mg dos veces al día††	Sitagliptina 50 mg dos veces al día + Metformina 500 ó 1,000 mg dos veces al día††	Placebo y Metformina ≥1,500 mg diarios	Sitagliptina 100 mg diarios y Metformina ≥1,500 mg diarios
	N = 176	N = 179	N = 364	N = 372	N = 237	N = 464
Hipoglucemia	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (0.8)	6 (1.6)	5 (2.1)	6 (1.3)
Diarrea	7 (4.0)	5 (2.8)	28 (7.7)	28 (7.5)	6 (2.5)	11 (2.4)
Náusea	2 (1.1)	2 (1.1)	20 (5.5)	18 (4.8)	2 (0.8)	6 (1.3)
Vómito	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.5)	8 (2.1)	2 (0.8)	5 (1.1)
Dolor abdominal	4 (2.3)	6 (3.4)	14 (3.8)	11 (3.0)	9 (3.8)	10 (2.2)

† En el estudio de tratamiento inicial, el malestar abdominal fue incluido en dolor abdominal
†† Datos combinados de los pacientes que recibieron las dosis menores y máximas de metformina

En todos los estudios las reacciones adversas de hipoglucemia se basaron en todos los reportes de hipoglucemia sintomática; no se requirió hacer una medición de la glucosa.

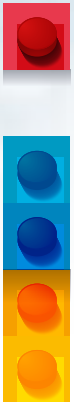
Sitagliptina en Combinación con Metformina y una Sulfonilurea

En un estudio controlado con placebo de 24 semanas de sitagliptina 100 mg diarios añadidos a la combinación con glimepirida ≥4 mg diarios y metformina ≥1,500 mg diarios, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en ≥1% de los pacientes tratados con

sitagliptina (n=116) y más común que en los pacientes tratados con placebo (n=113) fueron hipoglucemia (sitagliptina 13.8%, placebo 0.9%) y estreñimiento (1.7%, 0.0%).

Sitagliptina en Combinación con Metformina y un Agonista PPAR γ

En un estudio controlado con placebo de sitagliptina 100 mg diarios añadidos al tratamiento combinado en curso de metformina y rosiglitazona, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas durante el punto de tiempo primario a la semana 18 en ≥1% de los



pacientes tratados con sitagliptina (n=170) y más comúnmente que en los pacientes tratados con placebo (n=92) fueron: cefalea (sitagliptina, 2.4%; placebo, 0.0%), diarrea (1.8%, 1.1%), náusea (1.2%, 1.1%), hipoglucemia (1.2%, 0.0%), y vómito (1.2%, 0.0%). A la semana 54, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con sitagliptina y más comúnmente que en los pacientes tratados con placebo fueron: cefalea (2.4%, 0.0%), hipoglucemia (2.4%, 0.0%), infección del tracto respiratorio superior (1.8%, 0.0%), náusea (1.2%, 1.1%), tos (1.2%, 0.0%), infecciones fúngicas cutáneas (1.2%, 0.0%), edema periférico (1.2%, 0.0%), y vómito (1.2%, 0.0%).

Sitagliptina en Combinación con Metformina e Insulina

En un estudio controlado con placebo de 24 semanas con sitagliptina 100 mg añadida en combinación al tratamiento en curso con metformina $\geq 1,500$ mg diarios y una dosis estable de insulina, la única reacción adversa relacionada con el medicamento reportada en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con sitagliptina (n=229) y más comúnmente que en los pacientes tratados con placebo (n=233) fue hipoglucemia (sitagliptina, 10.9%; placebo, 5.2%). En otro estudio de 24 semanas los pacientes recibieron sitagliptina como tratamiento adicional mientras se intensificaba la insulina (con o sin metformina), la única reacción adversa relacionada con el fármaco reportada en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con sitagliptina y metformina y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo y metformina fue el vómito (sitagliptina y metformina, 1.1%, placebo y metformina 0.4%)

Pancreatitis

En un análisis combinado de 19 estudios clínicos doble ciego que incluyó datos de 10,246 pacientes aleatorizados a recibir sitagliptina 100 mg/día (N= 5,429) o el correspondiente control (tratamiento activo o placebo), (N= 4,817), la incidencia de eventos no adjudicados de pancreatitis aguda fue 0.1 por 100 años-paciente en cada grupo (4

pacientes con un evento en 4,708 años-paciente para sitagliptina y 4 pacientes con un evento en 3,942 años-paciente para el grupo control). Ver también más adelante Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS (Ver PRECAUCIONES GENERALES, Pancreatitis).

Con la combinación de sitagliptina y metformina no se observaron cambios clínicamente significativos en los signos vitales o en el EKG (incluyendo el intervalo QT).

Reacciones Adversas Reportadas con Sitagliptina

No hubo reportes de reacciones adversas relacionadas con el medicamento con una incidencia $\geq 1\%$ en los pacientes que recibieron sitagliptina.

Reacciones Adversas Reportadas con Metformina

Las reacciones adversas reportadas (independientemente de la causalidad) en más del 5% de los pacientes tratados con metformina y con más frecuencia que en los pacientes tratados con placebo son diarrea, náusea/vómito, flatulencia, astenia, indigestión, malestar abdominal y cefalea.

Las reacciones adversas reportadas (independientemente de la causalidad) en más del 5% de los pacientes tratados con metformina de liberación prolongada y con más frecuencia que en los pacientes tratados con placebo son diarrea y náusea/vómito.

Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS

El Estudio para Evaluar los Desenlaces Cardiovasculares con Sitagliptina (TECOS) incluyó a 7,332 pacientes tratados con sitagliptina, a 100 mg diarios (o 50 mg diarios si la tasa de filtración glomerular basal estimada (eGFR) era ≥ 30 y < 50 mL/min/1.73 m²), y 7,339 pacientes tratados con placebo en la población con intención de tratar. Ambos tratamientos se añadieron al cuidado usual, apuntando a estándares regionales para HbA1c y factores de riesgo CV. La población de estudio incluyó un total de 2,004 pacientes ≥ 75 años de

edad (970 tratados con sitagliptina y 1,034 tratados con placebo). La incidencia global de reacciones adversas graves en los pacientes que recibieron sitagliptina fue similar a la de los pacientes que recibieron placebo. La evaluación de complicaciones relacionadas con la diabetes preespecificadas reveló incidencias similares entre los grupos, incluyendo infecciones (18.4% de los pacientes tratados con sitagliptina y 17.7% de los pacientes tratados con placebo) e insuficiencia renal (1.4% de los pacientes tratados con sitagliptina y 1.5% de los pacientes tratados con placebo). El perfil de eventos adversos en los pacientes ≥ 75 años de edad fue generalmente similar al de la población general.

En la población con intención de tratar, entre los pacientes que estaban usando insulina y/o una sulfonilurea a nivel basal, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 2.7% en los pacientes tratados con sitagliptina y 2.5% en los pacientes tratados con placebo, entre los pacientes que no estaban usando insulina y/o una sulfonilurea a nivel basal, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 1.0% en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0.7% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de eventos de pancreatitis con adjudicación confirmada fue de 0.3% en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0.2% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de eventos de malignidad con adjudicación confirmada fue de 3.7% en los pacientes tratados con sitagliptina y de 4.0% en los pacientes tratados con placebo.

Población pediátrica

En un análisis agrupado de dos ensayos clínicos controlados con placebo con SYPTIME XR® en pacientes pediátricos de 10 a 17 años con diabetes tipo 2, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento notificadas durante el período de tratamiento de 54 semanas en $\geq 1\%$ de los pacientes en el grupo de SYPTIME XR® (N = 107) y con mayor frecuencia que en los pacientes del grupo de metformina (N = 113) fue diarrea (2.8%; Metformin, 0.9%), náuseas (2.8%, 0.9%), e hipoglucemia (6.5%, 3.5%).

El perfil de las reacciones adversas fue comparable al observado en adultos. No hubo diferencias clínicamente relevantes entre los grupos de SYPTIME XR® y metformina hasta la semana 54 en los criterios de valoración de seguridad de laboratorio, signos vitales, índices de adiposidad o criterios de valoración de crecimiento y desarrollo.

Experiencia Posterior a la Comercialización

Durante el uso posterior a la comercialización de metformina / sitagliptina liberación prolongada o sitagliptina, uno de los componentes de metformina / sitagliptina liberación prolongada, se ha identificado reacciones adversas adicionales. Estas reacciones han sido reportadas cuando metformina / sitagliptina liberación prolongada o sitagliptina se utilizaron como monoterapia o en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes. Como estas reacciones se reportaron voluntariamente de una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición del medicamento.

Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis, angioedema, erupción cutánea, urticaria, vasculitis cutánea, y condiciones cutáneas exfoliativas incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson (ver Contraindicaciones y precauciones generales, Clorhidrato de sitagliptina, Reacciones de hipersensibilidad); pancreatitis aguda, incluyendo pancreatitis necrotizante o hemorrágica fatal y no fatal (ver Precauciones generales, Pancreatitis); deterioro de la función renal, incluyendo insuficiencia renal aguda (algunas veces requiriendo diálisis); penfigoide ampolloso (ver Precauciones generales, penfigoide ampolloso); infección de vías respiratorias superiores; nasofaringitis; estreñimiento, vómito, cefalea; artralgia, mialgia, dolor en las extremidades, dolor de espalda, prurito.

X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Sitagliptina y Metformina

La coadministración de dosis múltiples de sitagliptina (50 mg dos veces al día) y metformina (1,000 mg dos veces al día) no alteró significativamente la farmacocinética de sitagliptina o metformina en pacientes con diabetes tipo 2.

No se han hecho estudios de interacción farmacocinética con SYPTIME XR®, pero sí se han hecho estudios con los componentes individuales de SYPTIME XR® (clorhidrato de sitagliptina y clorhidrato de metformina).

Clorhidrato de sitagliptina

En los estudios de interacciones farmacológicas, la sitagliptina no tuvo efectos de importancia clínica sobre la farmacocinética de los siguientes medicamentos: metformina, rosiglitazona, gliburida, simvastatina, warfarina y anticonceptivos orales. Según esos datos, la sitagliptina no inhibe las isoenzimas 3A4, 2C8 o 2C9 del citocromo P-450 (CYP). Basándose en los datos in vitro, no es de esperarse que inhiba las isoenzimas CYP2D6, 1A2, 2C19 Y 2B6, ni que induzca a CYP3A4.

Se han realizado análisis de farmacocinética de población en pacientes con diabetes tipo 2. Los medicamentos administrados concomitantemente no tuvieron un efecto clínicamente importante en la farmacocinética de sitagliptina. Los medicamentos evaluados fueron aquellos que comúnmente se administran a pacientes con diabetes tipo 2, incluyendo reductores de colesterol (p. ej., estatinas, fibratos, ezetimiba), antiplaquetarios (p. ej., clopidogrel), antihipertensivos (p. ej., inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina, beta-bloqueadores, antagonistas de canales de calcio, hidroclorotiazida), analgésicos y anti-inflamatorios 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 disfunción eréctil (p. ej., sildenafil).

Al administrar concomitantemente sitagliptina y digoxina, aumentaron ligeramente el área bajo la curva de concentración (AUC, 11%) y el promedio de concentración máxima (C_{máx}, 18%) de la digoxina. No se considera que esos aumentos tengan importancia clínica. Se debe vigilar apropiadamente a los pacientes que estén recibiendo digoxina. El AUC y la C_{máx} de la sitagliptina aumentaron aproximadamente 29% y 68%, respectivamente, al administrar concomitantemente dosis orales únicas de 100 mg de sitagliptina y de 600 mg de ciclosporina, que es un potente inhibidor de prueba de la glucoproteína-p. No se considera que esos cambios observados en la farmacocinética de la sitagliptina tengan importancia clínica.

Clorhidrato de metformina

Gliburida: En un estudio sobre interacción de dosis únicas en pacientes con diabetes tipo 2, la administración concomitante de metformina y gliburida no causó ningún cambio en la farmacocinética o la farmacodinámica de la metformina. Se observaron disminuciones del AUC y de la C_{máx} de la gliburida, pero esas disminuciones fueron muy variables. Debido a que fue un estudio con dosis únicas y a la falta de correlación entre las concentraciones sanguíneas de gliburida y los efectos farmacodinámicos, es incierta la importancia clínica de esta interacción.

Furosemida: Un estudio sobre la interacción de dosis únicas de metformina y furosemida en sujetos sanos demostró que la administración concomitante afectó los parámetros farmacocinéticos de ambos compuestos. La furosemida aumentó 22% la C_{máx} plasmática y sanguínea y 15% el AUC sanguínea de la metformina, sin ningún cambio significativo en la depuración renal de metformina. Cuando se administró concomitantemente con metformina, la C_{máx} y el AUC de la furosemida fueron 31% y 12% menores, respectivamente, que cuando se

administró sola, y su vida media terminal disminuyó 32%, sin ningún cambio significativo en su depuración renal de furosemida. No hay información disponible acerca de la interacción de la metformina y la furosemida cuando se administran concomitantemente por tiempo prolongado.

Nifedipina: Un estudio sobre la interacción de dosis únicas de metformina y nifedipina en sujetos sanos demostró que la administración concomitante de nifedipina aumentó 20% la $C_{\text{máx}}$ y 9% el ABC de la metformina, así como la cantidad de metformina excretada en la orina. Su $T_{\text{máx}}$ y su vida media no se modificaron. La nifedipina aumenta la absorción de metformina. Metformina tuvo efectos mínimos sobre la nifedipina.

Medicamentos que reducen la depuración de metformina: El uso concomitante de medicamentos que interfieren con los sistemas comunes de transporte tubular renal, involucrados en la eliminación renal de la metformina (p. ej. Transportador-2 de cationes orgánicos [OCT2, por las siglas en inglés para organic cationic transporter-2] / inhibidores de extrusión de múltiples fármacos y toxinas [MATE, por las siglas en inglés para multidrug and toxin extrusión] tales como ranolazina, vandetanib, dolutegravir y cimetidina), pueden incrementar la exposición sistémica a la metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Se debe considerar los beneficios y los riesgos de tratamientos concomitantes.

Otros: Ciertos medicamentos tienden a producir hiperglucemia y pueden impedir el control de la glucemia. Esos medicamentos incluyen las tiacidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiacinas, productos tiroideos, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, bloqueadores de canales de calcio y la isoniácida. Cuando se administra alguno de esos medicamentos a un paciente que está tomando SYPTIME XR®, se le debe vigilar estrechamente para controlar bien su glucemia.

En estudios de interacción con dosis únicas en

voluntarios sanos, la administración concomitante de metformina y propranolol o de metformina e ibuprofeno no afectó la farmacocinética de esos medicamentos.

A diferencia de las sulfonilureas, que se unen en gran proporción a las proteínas plasmáticas, la metformina se une escasamente a ellas, por lo que es menos probable que interactúe con medicamentos que se unen altamente a las proteínas plasmáticas, como los salicilatos, las sulfonamidas, el cloranfenicol y el probenecida.

XI. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Clorhidrato de sitagliptina

La incidencia de reacciones adversas de laboratorio fue similar en los pacientes tratados con sitagliptina y metformina comparada con los pacientes tratados con placebo y metformina. A lo largo de esos estudios se observó un pequeño aumento del número de leucocitos (WBC, por las siglas en inglés para white blood cell) (una diferencia de aproximadamente 200 células/ μl en las WBC en comparación con el placebo; cuenta promedio basal de WBC de aproximadamente 6,600 células/ μl), debido a un pequeño aumento de los neutrófilos. Esta observación se ha observado en la mayoría, pero no en todos los estudios. Este cambio en los parámetros de laboratorio no se considera clínicamente importante.

Clorhidrato de metformina

En estudios clínicos controlados de metformina de 29 semanas de duración, se observó una disminución a valores subnormales de las concentraciones séricas previas normales de vitamina B12, sin manifestaciones clínicas, en aproximadamente 7% de los pacientes. Sin embargo, esa disminución debida posiblemente a la interferencia de la absorción de esa vitamina a partir del complejo B12-factor intrínseco muy rara vez se acompaña de anemia y parece ser rápidamente reversible al suspender la

administración de metformina o al administrar vitamina B12 (ver Precauciones generales, Clorhidrato de metformina).

XII. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Carcinogenicidad

Clorhidrato de sitagliptina

Se hizo un estudio de dos años sobre la carcinogenicidad en ratas machos y hembras que recibieron dosis orales de sitagliptina de 50, 150 y 500 mg/kg/día. Con la dosificación mayor hubo un aumento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepáticos en los machos y de carcinomas hepáticos en las hembras. Esta exposición en ratas resulta aproximadamente 58 veces mayor que en los seres humanos, basándose en la dosis diaria recomendada en adultos de 100 mg día. Esa dosificación se asoció con hepatotoxicidad en las ratas. La dosificación con la que no se observó ninguna inducción de neoplasias hepáticas fue la de 150 mg/kg/día, aproximadamente 19 veces la exposición en humanos con la dosis recomendada de 100 mg. Como se ha mostrado que en las ratas la hepatotoxicidad está correlacionada con la inducción de neoplasias hepáticas, ese aumento de la incidencia de tumores hepáticos es probablemente secundario a toxicidad hepática crónica a esa alta dosificación. Se desconoce la importancia clínica de esos resultados para los humanos.

Se hizo un estudio de dos años sobre la carcinogenicidad en ratones macho y hembra, con dosis orales de sitagliptina de 50, 125, 250 y 500 mg/kg/día. La sitagliptina no aumentó la incidencia de tumores de ningún órgano en los ratones con dosis de hasta 500 mg/kg/día (exposición aproximadamente 68 veces mayor que la usada en humanos por la dosis recomendada de 100 mg/día).

Clorhidrato de metformina

Se han hecho estudios a largo plazo sobre la carcinogenicidad en ratas (dosificación durante 104 semanas) y en ratones (dosificación durante 91 semanas) con dosificaciones de hasta 900 mg/kg/día y 1,500 mg/kg/día respectivamente. Estas dosis son aproximadamente cuatro veces mayores que la dosis diaria máxima de 2,000 mg recomendada en seres humanos basándose en la comparación de las áreas de superficie corporal. No se encontró ningún indicio de carcinogenicidad de la metformina en los ratones macho o hembra. De forma similar, no se encontró ningún indicio de potencial teratogénico en las ratas macho. Sin embargo, sí aumentó la incidencia de pólipos benignos del estroma uterino en las ratas hembra tratadas con 900 mg/kg/día.

Mutagénesis

Clorhidrato de sitagliptina

La sitagliptina no fue mutagénica ni clastogénica en una serie de estudios de toxicología genética que incluyeron la prueba bacteriana de Ames (prueba de mutagénesis microbiana), la prueba de aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster Chino (células CHO, por las siglas en inglés para Chinese hamster ovary) una prueba citogenética in vitro con células CHO, un ensayo de dilución alcalina en ADN de hepatocitos de rata (que mide la capacidad del medicamento para inducir roturas de una cadena en el ADN), y una prueba de micronúcleos in vivo.

Clorhidrato de metformina

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

Reproducción

Clorhidrato de sitagliptina

No se observó ningún efecto adverso sobre la fertilidad en ratas macho y hembra que recibieron dosis orales de hasta 1,000 mg/kg de sitagliptina (exposición hasta 100 veces la exposición en humanos, basándose en la dosis diaria recomendada en adultos de 100 mg/día) antes y durante el apareamiento.

Clorhidrato de metformina

La fertilidad de las ratas macho o hembra no fue afectada por la metformina administrada a dosificaciones tan altas como 600 mg/kg/día, que es aproximadamente tres veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos basándose en la comparación de las áreas de superficie corporal.

Desarrollo fetal

Clorhidrato de sitagliptina

La sitagliptina no fue teratogénica en ratas a dosis orales de hasta 250 mg/kg ni en conejas que recibieron hasta 125 mg/kg durante la organogénesis (hasta 32 y 22 veces, respectivamente, la exposición en humanos por la dosis diaria recomendada en adultos de 100 mg diarios). En las ratas aumentó ligeramente la incidencia de malformaciones costales en los fetos (costillas ausentes, hipoplásicas u onduladas) con la dosificación de 1,000 mg/kg/día (aproximadamente 100 veces la exposición en humanos por la dosis diaria recomendada en adultos de 100 mg/día). El nivel de dosificación con el que no se observaron efectos sobre el desarrollo fetal fue de 250 mg/kg/día (32 veces la exposición en humanos por la dosis diaria recomendada en adultos de 100 mg/día). En las crías de las ratas que recibieron dosis orales de 1,000 mg/kg/día se observaron disminuciones relacionadas con el tratamiento del promedio de peso corporal antes del destete en ambos sexos y del promedio de aumento de peso después del destete en los machos.

XIII. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: Oral

La dosificación del tratamiento hipoglucemiante con SYPTIME XR® se debe individualizar basándose en el tratamiento actual del paciente, la eficacia y la tolerabilidad, sin exceder las dosis diarias máximas recomendadas de 100 mg de sitagliptina.

SYPTIME XR® se debe administrar una vez al día con alimentos, de preferencia por la noche. La dosis debe incrementarse gradualmente para disminuir las reacciones adversas gastrointestinales (GI) asociados a metformina. Adicionalmente, la administración de SYPTIME XR® con alimentos puede mejorar las concentraciones plasmáticas de la metformina. Para mantener las propiedades de la liberación modificada, las tabletas no deben partirse, romperse, aplastarse o masticarse antes de ser tragadas. Ha habido reportes de tabletas de SYPTIME XR® disueltas de forma incompleta, eliminándose en las heces. Se desconoce si este material observado en las heces contiene medicamento activo. Si un paciente reporta de manera repetida observar tabletas en sus heces, el médico deberá evaluar que el control glucémico sea adecuado.

Recomendaciones sobre la dosificación

La dosis inicial de SYPTIME XR® se debe basar en el tratamiento actual del paciente.

SYPTIME XR® se debe administrar una vez al día con alimentos, de preferencia por la noche. Las tabletas de SYPTIME XR® están disponibles en:

- 50 mg de sitagliptina / 1,000 mg de clorhidrato de metformina de liberación prolongada
- 100 mg de sitagliptina / 1,000 mg de clorhidrato de metformina de liberación prolongada

Para pacientes que usan 50 mg de sitagliptina / 1,000 mg de clorhidrato de metformina de liberación prolongada, se deben tomar dos tabletas una vez al día. La tableta de 100 mg de



sitagliptina /1,000 mg de clorhidrato de metformina de liberación prolongada se debe tomar como una sola tableta, una vez al día.

Tratamiento inicial:

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con hiperglucemia inadecuadamente controlada solamente con dieta y ejercicio, la dosis inicial total diaria recomendada de SYPTIME XR® es de 100 mg de sitagliptina/1,000 mg de clorhidrato de metformina. En los pacientes con control glucémico inadecuado a esta dosis, se puede escalar gradualmente para reducir los efectos adversos gastrointestinales (GI) asociados con metformina, hasta la dosis máxima diaria recomendada de metformina de 2,000 mg.

Para pacientes inadecuadamente controlados con la monoterapia con metformina:

En los pacientes en los que metformina sola no controla suficientemente la glucemia, la dosis inicial total recomendada de SYPTIME XR® es de 100 mg de sitagliptina y la dosis previamente prescrita de metformina

Para pacientes inadecuadamente controlados con la monoterapia con sitagliptina:

En los pacientes en los que sitagliptina sola no controla suficientemente la glucemia, la dosificación inicial recomendada de SYPTIME XR® es de 100 mg de sitagliptina / 1,000 mg de clorhidrato de metformina. La dosis de metformina puede ser escalada gradualmente conforme sea necesario para lograr el control glucémico. Se debe considerar escalar gradualmente la dosis para reducir los efectos adversos gastrointestinales asociados con metformina. A los pacientes que están tomando sitagliptina sola a una dosificación ajustada por insuficiencia renal no se les debe cambiar a SYPTIME XR® (ver Contraindicaciones).

Para pacientes que están tomando sitagliptina coadministrada con metformina:

En los pacientes que están tomando sitagliptina y

metformina por separado, se puede iniciar la administración de SYPTIME XR® a la dosis previamente prescrita de sitagliptina y metformina.

Para pacientes inadecuadamente controlados con la combinación de tratamiento dual con cualquiera de dos de los siguientes tres medicamentos hipoglucemiantes: sitagliptina, metformina o una sulfonilurea:

La dosificación inicial usual de SYPTIME XR® procurar 50 mg de sitagliptina dos veces al día (100 mg dosis total diaria de sitagliptina). Para determinar la dosis inicial del componente metformina se debe considerar el nivel de control glucémico del paciente y la dosis actual (si la hay) de metformina. Para reducir los efectos gastrointestinales (GI) asociados a metformina se debe considerar ajustar la dosis gradualmente. Los pacientes que inician o que actualmente toman una sulfonilurea pueden requerir una dosis menor de la sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia inducida por sulfonilureas (ver Precauciones generales).

Para pacientes inadecuadamente controlados con la combinación de tratamiento dual con cualquiera de dos de los siguientes tres medicamentos: sitagliptina, metformina o un agonista del PPAR (p. ej., tiazolidinedionas):

La dosificación inicial usual de SYPTIME XR® debe procurar 100 mg dosis total diaria de sitagliptina. Para determinar la dosis inicial del componente metformina se debe considerar el nivel de control glucémico del paciente y la dosis actual (si la hay) de metformina. Para reducir los efectos gastrointestinales (GI) asociados a metformina se debe considerar ajustar la dosis gradualmente.

Para pacientes inadecuadamente controlados con la combinación de tratamiento dual con cualquiera de dos de los siguientes tres medicamentos: sitagliptina, metformina o insulina:

La dosificación inicial usual de SYPTIME XR® debe procurar 100 mg dosis total diaria de sitagliptina.

Para determinar la dosis inicial del componente metformina se debe considerar el nivel de control glucémico del paciente y la dosis actual (si la hay) de metformina. Para reducir los efectos gastrointestinales (GI) asociados a metformina se debe considerar ajustar la dosis gradualmente. Los pacientes con insulina o que la están iniciando pueden requerir dosis menores de ésta para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver Precauciones generales).

No se han hecho estudios examinando específicamente la seguridad y la eficacia de SYPTIME XR® en pacientes que estaban siendo tratados con otros agentes hipoglucemiantes y fueron cambiados a SYPTIME XR®. Cualquier cambio en el tratamiento de la diabetes tipo 2 se debe hacer con precaución y vigilancia adecuada, porque pueden ocurrir cambios en el control de la glucemia.

Recomendaciones de uso en pacientes con Insuficiencia Renal:

Se debe evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con SYPTIME XR® y periódicamente después de iniciarlo.

SYPTIME XR® está contraindicado en pacientes con una eGFR < 30 mL/min/1.73 m². SYPTIME XR® se debe suspender si la eGFR del paciente posteriormente disminuye a menos de 30 mL/min/1.73 m² (ver Contraindicaciones y precauciones generales).

No se recomienda iniciar el tratamiento con SYPTIME XR® en pacientes con una eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m² y < 45 mL/min/1.73 m². En pacientes que toman SYPTIME XR® y su eGFR disminuye a menos de 45 mL/min/1.73 m², se debe evaluar el beneficio y el riesgo de continuar con el tratamiento y de limitar la dosis de sitagliptina a 50 mg una vez al día.

Interrupción del tratamiento con SYPTIME XR® por procedimientos de imagenología con contraste yodado

Se debe discontinuar SYPTIME XR® al momento, o

previo a un procedimiento de imagenología que involucre contraste yodado en pacientes con una eGFR de ≥ 30 a <60 mL/min/1.73 m², en pacientes con antecedente de enfermedad hepática, alcoholismo o insuficiencia cardíaca, o en pacientes que recibirán contraste yodado intraarterial. Se debe reevaluar la eGFR a las 48 horas después al procedimiento de imagenología, el tratamiento con SYPTIME XR® se puede restablecer si la función renal es aceptable (ver Precauciones generales).

XIV. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

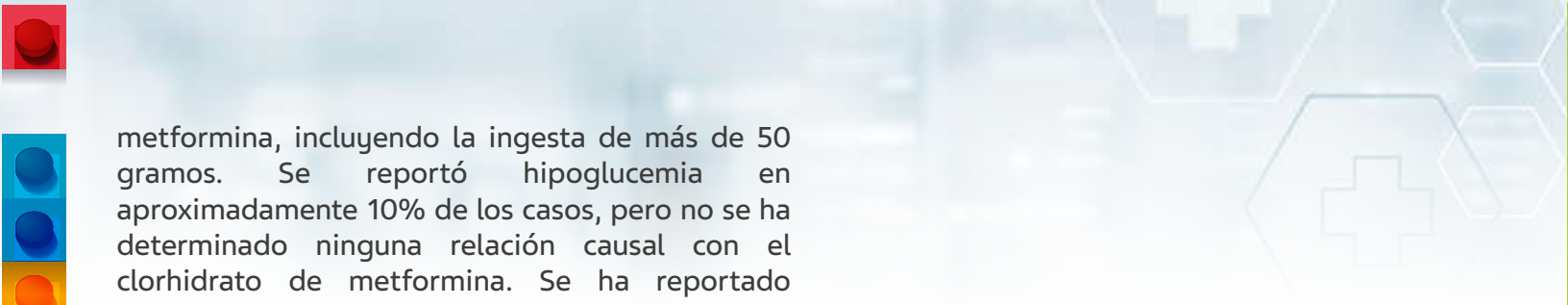
Clorhidrato de sitagliptina

Durante los estudios clínicos controlados en sujetos sanos, dosis únicas de hasta 800 mg de sitagliptina fueron generalmente bien toleradas. En un estudio se observaron aumentos mínimos del QTc, que no se consideraron clínicamente importantes, con la dosis de 800 mg (ver Farmacocinética y farmacodinamia, Farmacodinamia, Electrofisiología cardíaca). No hay ninguna experiencia con dosis mayores de 800 mg en estudios clínicos. En estudios de Fase I de dosis múltiple, no se observaron reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento con dosis de sitagliptina de hasta 600 mg por día durante periodos de hasta 10 días y 400 mg al día por periodos de hasta 28 días.

Si ocurre una sobredosis, es razonable emplear las medidas de soporte usuales, como retirar del tracto digestivo el medicamento no absorbido, aplicar monitoreo clínico (incluyendo electrocardiograma) y establecer tratamiento de sostén si es necesario. La sitagliptina es poco dializable. En los estudios clínicos se extrajo aproximadamente 13.5% de la dosis durante una sesión de hemodiálisis de tres a cuatro horas. Se puede considerar hemodiálisis prolongada si es clínicamente apropiada. No se sabe si la sitagliptina es dializable por diálisis peritoneal.

Clorhidrato de metformina

Se han reportado sobredosis de clorhidrato de



metformina, incluyendo la ingesta de más de 50 gramos. Se reportó hipoglucemia en aproximadamente 10% de los casos, pero no se ha determinado ninguna relación causal con el clorhidrato de metformina. Se ha reportado acidosis láctica en aproximadamente 32% de los casos de sobredosificación de metformina (ver Precauciones generales, Clorhidrato de metformina). La metformina es dializable, con una depuración de hasta 170 mL/min en buenas condiciones hemodinámicas. Por lo tanto, la hemodiálisis puede ser útil para extraer el medicamento acumulado en los pacientes en los que se sospecha una sobredosificación de metformina.

XV. PRESENTACIÓN O PRESENTACIONES

Caja con 14 tabletas con 100 mg / 1000mg

Caja con 28 tabletas de 100 mg /1000 mg

Caja con 56 tabletas de 50 mg / 1000 mg

XVI. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 25°C.

XVII. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

Prohibida la venta fraccionada del producto

No se administre durante el embarazo ni la lactancia

Reporte las sospechas de reacción adversa a los

correos: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y

safety.mexico@tevamexico.com

XVII. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Teva Pharma México, S.A. de C.V.

Carretera a Nogales No. 850, La Venta del Astillero,
C.P. 45221, Zapopan, Jalisco, México.

XIX. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARÍA

Reg. No. 271M2025 SSA IV.

SYPTIME XR[®]

Metformina / Sitagliptina

Tableta

1000 mg / 50 mg

Clorhidrato de metformina:
Liberación prolongada

Caja con 56 tabletas



teva

SYPTIME XR[®]

Metformina / Sitagliptina

Tableta

100 mg
de metformina:
prolongada

3 tabletas



1000 mg /
100 mg

teva