



I. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

GLIPA-MT®

II. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Sitagliptina / Metformina

III. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Forma farmacéutica: Tableta

Fórmula:

Cada tableta contiene:

Clorhidrato de Sitagliptina monohidratada equivalente a de sitagliptina	50 mg
Clorhidrato de Metformina	850 mg
Excipiente cbp	1 tableta

IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

GLIPA-MT® está indicado como coadyuvante de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, que no estén adecuadamente controlados con Metformina o Sitagliptina solas o en los que ya están siendo tratados con la combinación de Sitagliptina y Metformina.

GLIPA-MT® está indicado como coadyuvante de la dieta y el ejercicio en combinación triple con una sulfonilurea o un agonista del PPAR γ (p ej., tiazolidinedionas) en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, que no estén adecuadamente controlados con cualquiera de dos de los tres medicamentos: Metformina, Sitagliptina, una sulfonilurea o agonista del PPAR γ .

GLIPA-MT® está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, para mejorar el control de la glucemia en combinación con insulina (tratamiento de combinación triple) cuando no esten adecuadamente controlados con cualquiera de dos de los tres medicamentos: Metformina, Sitagliptina o insulina.

V. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

En un estudio de bioequivalencia en pacientes sanos se demostró que las tabletas de terapia combinada (Sitagliptina, Metformina) son bioequivalentes a la administración conjunta de Sitagliptina y Metformina como tabletas individuales.

Diferentes sales de Sitagliptina, por ejemplo clorhidrato, malato y tartrato, se ha considerado que tienen biodisponibilidades similares en comparación con el fosfato de Sitagliptina, con perfiles de seguridad y eficacia similares. En un estudio reciente que comparó las formulaciones de tabletas de clorhidrato de Sitagliptina con fosfato de Sitagliptina, se demostró que las tabletas de clorhidrato de Sitagliptina tienen una estabilidad química superior en comparación con el fosfato de Sitagliptina y, por lo tanto, se consideraron una mejor opción. También se demostraron perfiles de disolución similares para las sales de fosfato y clorhidrato de Sitagliptina, con un factor de similitud aceptable, lo que indica que ambas sales tienen un comportamiento in vivo similar. Esto se explicó por la alta biodisponibilidad y solubilidad de la Sitagliptina.

Farmacocinética

La farmacocinética de la Sitagliptina es generalmente similar en los pacientes con Diabetes tipo 2 y en los sujetos sanos. Por otro lado, si la función renal es normal, no hay ninguna diferencia en la farmacocinética de la Metformina administrada en dosis única o múltiple entre los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y los sujetos sanos.

Absorción

Después de la administración de la combinación de Sitagliptina y Metformina con un desayuno alto en grasas, el grado total de exposición (ABC) y la tasa de absorción ($C_{\text{máx}}$ y $T_{\text{máx}}$) para Sitagliptina no se alteraron en comparación con el estado de ayuno. Después de la ingesta de la combinación con un desayuno alto en grasas, el ABC y la $C_{\text{máx}}$ de Metformina disminuyeron en un 6% y 28% respectivamente, y el $T_{\text{máx}}$ ocurrió aproximadamente 1.5 horas más tarde, en comparación con el estado de ayuno.

Metformina:

La biodisponibilidad absoluta de una tableta de Metformina de 500 mg administrada en ayunas es de aproximadamente 50 - 60%.

La farmacocinética de la absorción no es lineal. A las dosis y pautas posológicas habituales de la Metformina, se alcanzan concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio a las 24-48 horas y generalmente son menores de 1 $\mu\text{g/mL}$. En los ensayos clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos de Metformina ($C_{\text{máx}}$) no superaron los 5 $\mu\text{g/mL}$, incluso con las dosis máximas. Después de una dosis oral de Metformina el T es de 2.5 h y la fracción no absorbida recuperada en las heces fue del 20-30%.

Los estudios en los que se utilizaron dosis orales únicas de Metformina de 500 mg a 1500 mg y de 850 mg a 2550 mg (aproximadamente 1.3 veces la dosis diaria máxima recomendada), indican que existe una falta de proporcionalidad de la dosis con dosis crecientes, que se debe a una disminución de la absorción y no a una alteración en la eliminación.

Los alimentos reducen la magnitud y retrasan ligeramente la absorción de la Metformina. Después de la administración de una dosis de 850 mg de Metformina con alimentos en comparación con la misma dosis administrado en ayunas, se observó una disminución de aproximadamente un 40% en su concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$), una reducción del 25% en el ABC y una prolongación de 35 minutos del tiempo hasta la obtención de la concentración plasmática máxima ($T_{\text{máx}}$). Se desconoce la relevancia clínica de esta disminución.

Los alimentos bajos y altos en grasa incrementaron la exposición sistémica (medido por el ABC) de Metformina alrededor de un 38% y 73% respectivamente, en relación con el ayuno. Ambos alimentos prolongaron el $T_{\text{máx}}$ de Metformina en aproximadamente 3 horas, pero la $C_{\text{máx}}$ no fue afectada.

Sitagliptina:

Después de la administración oral de una dosis de 100 mg a pacientes sanos, la Sitagliptina se absorbió rápidamente, produciéndose concentraciones plasmáticas máximas (mediana de $T_{\text{máx}}$) de 1 a 4 horas después de la dosis, el ABC plasmática medio de Sitagliptina fue de 8.52 $\mu\text{M h}$, la $C_{\text{máx}}$ fue de 950 nM. La biodisponibilidad absoluta de la Sitagliptina es de aproximadamente el 87%. Como la administración de Sitagliptina con una comida rica en grasas no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética del fármaco, la Sitagliptina puede administrarse con o sin alimentos.

El ABC plasmática de la Sitagliptina aumentó de forma proporcional a la dosis. No se estableció la proporcionalidad a la dosis para $C_{\text{máx}}$ y $C_{24\text{hr}}$ (la $C_{\text{máx}}$ aumentó más que lo proporcional a la dosis y la $C_{24\text{hr}}$ aumentó menos que lo proporcional a la dosis).

Distribución

Metformina:

La Metformina se une escasamente a las proteínas plasmáticas a diferencia de las sulfonilureas, que se unen en más del 90%. Parte de la Metformina penetra en los eritrocitos, probablemente en función del tiempo. Las concentraciones plasmáticas máximas de Metformina en el estado de equilibrio se alcanzan en 24 a 48 horas y por lo general son menores de 1 mcg/mL, a las dosis clínicas y horarios de administración usuales de las tabletas de Metformina. Con las dosis máximas de Metformina, sus concentraciones plasmáticas máximas no fueron mayores de 5 mcg/mL. El volumen aparente de distribución de Metformina después de dosis orales únicas de tabletas de 850 mg fue en promedio de 654 ± 358 L.

Sitagliptina:

El volumen medio de distribución en el estado de equilibrio después de una dosis intravenosa única de 100 mg de Sitagliptina a pacientes sanos es de aproximadamente 198 litros. La fracción de Sitagliptina unida reversiblemente a las proteínas plasmáticas es baja (38%).

Metabolismo

Metformina:

De acuerdo con los estudios con dosis únicas por vía intravenosa en sujetos sanos, demostraron que la Metformina se excreta de forma inalterada en la orina, no se metaboliza en el hígado (no se han identificado metabolitos en los humanos) y no se excreta con la bilis.

Sitagliptina:

La Sitagliptina se elimina principalmente de forma inalterada en la orina y el metabolismo es una vía menor. Aproximadamente, el 79% de la Sitagliptina se excreta inalterada en la orina. Después de una dosis oral de [14C]Sitagliptina, aproximadamente el 16% de la radiactividad se excretó como metabolitos de la Sitagliptina. Se detectaron seis metabolitos a niveles traza y no se espera que contribuyan a la actividad inhibidora de la DPP-4 plasmática de la Sitagliptina. Los estudios in vitro indicaron que la enzima principal responsable del metabolismo limitado de la Sitagliptina es CYP3A4, con contribución de CYP2C8. Los datos in vitro demostraron que la Sitagliptina no es un inhibidor de las isoenzimas CYP, CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 o 2B6 y no es inductor de CYP3A4 y CYP1A2.

Eliminación

Metformina:

El aclaramiento renal de la Metformina es >400 mL/min, lo que indica que la Metformina se elimina por filtración glomerular y secreción tubular. La depuración renal de la Metformina es aproximadamente 3.5 veces mayor que la de la creatinina, lo que indica que la secreción tubular es la principal vía de eliminación de la Metformina. Aproximadamente el 90% del medicamento absorbido es eliminado por la vía renal en las primeras 24 horas, con una vida media eliminación plasmática de 6.2 horas, después de la administración por vía oral de Metformina. La vida media de eliminación es de unas 17.6 horas aproximadamente en la sangre, esto sugiere que la masa eritrocitaria puede ser un compartimento de distribución del fármaco. Cuando la función renal está afectada, el aclaramiento renal se reduce en proporción al de la creatinina y por tanto, se prolonga la semivida de eliminación, conduciendo a niveles aumentados de Metformina en el plasma.

Sitagliptina:

Después de la administración de una dosis oral de [14C]Sitagliptina a sujetos sanos, aproximadamente el 100% de la radiactividad administrada se eliminó en las heces (13%) o la orina (87%) en la semana siguiente a la administración. La semivida (t_{1/2}) terminal aparente después de una dosis oral de 100 mg de Sitagliptina fue de aproximadamente 12.4 horas. La Sitagliptina se acumula sólo mínimamente con múltiples dosis. El aclaramiento renal fue de aproximadamente 350 mL/min.

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática:

Metformina: No hay estudios clínicos sobre la farmacocinética de la Metformina en pacientes con insuficiencia hepática.

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

Insuficiencia renal:

Metformina: En los pacientes con disminución de la función renal, la vida media plasmática y sanguínea de la Metformina aumenta y disminuye su depuración renal.

Sitagliptina: En los pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG ≥ 30 a < 45 mL/min), el ABC plasmática de Sitagliptina aumentó aproximadamente 2 veces y aproximadamente 4 veces en los pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 mL/min), incluso en los pacientes con enfermedad renal terminal en hemodiálisis. La Sitagliptina se eliminó moderadamente por hemodiálisis (13.5% durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas de duración comenzando 4 horas después de la dosis).

Población geriátrica:

Metformina: De acuerdo con estudios farmacocinéticos controlados (datos limitados) de Metformina en personas de edad avanzada sanas, sugieren que en esta población está disminuida la depuración plasmática total de la Metformina y aumentada su vida media y su $C_{m\acute{a}x}$, en comparación con la población joven sana. El cambio en la farmacocinética de la Metformina al aumentar la edad es debido al cambio en la función renal.

Sitagliptina:

No se requiere realizar un ajuste de la dosis con base a la edad de los pacientes. La edad no tuvo un impacto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de la Sitagliptina de acuerdo con un análisis farmacocinético poblacional de los datos obtenidos en fase I y fase II. Los pacientes de edad avanzada (de 65 a 80 años) tuvieron unas concentraciones plasmáticas de Sitagliptina aproximadamente un 19% superior a las obtenidas en pacientes más jóvenes.

Población pediátrica:

No se recomienda el uso de la combinación de Sitagliptina y Metformina en población pediátrica, ya que no se han realizado estudios clínicos.

Diabetes mellitus:

Metformina: Los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 que tienen una función renal normal, no presentan ninguna diferencia en la farmacocinética de la Metformina administrada en dosis únicas o múltiples en comparación con los sujetos sanos, y a las dosis clínicas usuales no ocurre ninguna acumulación del medicamento en ninguno de estos dos grupos.

Sitagliptina: La farmacocinética de Sitagliptina es generalmente similar en sujetos sanos y en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.

Otras características de los pacientes:

Según un análisis farmacocinético poblacional y un análisis compuesto de datos farmacocinéticos disponibles, la obesidad basada en el índice de masa corporal, no tiene un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de la Sitagliptina. No se necesita realizar ajuste de la dosis en función del género, la raza o el índice de masa corporal (IMC) de los pacientes.

Farmacodinamia

El clorhidrato de Sitagliptina que es un inhibidor de la dipeptidil peptidasa (DPP-4) y el clorhidrato de Metformina que es una biguanida, son dos agentes antihiper glucemiantes con mecanismos de acción complementarios, para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Metformina:

La Metformina es una biguanida con efectos antihiper glucémicos, que mejora la tolerancia a la glucosa en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, disminuyendo la glucosa plasmática tanto basal como posprandial. Su mecanismo de acción farmacológico es diferente de la de otras clases de hipoglucemiantes orales. La Metformina puede actuar a través de tres mecanismos: 1) Mediante reducción de la producción de glucosa hepática, inhibiendo la gluconeogénesis y la glucogenólisis, 2) En el músculo aumentando moderadamente la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación y la utilización de glucosa periférica y 3) Retrasando la absorción de glucosa intestinal. A diferencia de las sulfonilureas, la Metformina no estimula la secreción de insulina y por tanto, no produce hipoglucemia. Sin embargo, puede disminuir los niveles de insulina en ayunas y la respuesta de la insulina plasmática durante todo el día.

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

Sitagliptina:

La Sitagliptina es un inhibidor muy selectivo, potente y activo por vía oral de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Los inhibidores de la DPP-4 son una clase de medicamentos que actúan como potenciadores de las hormonas incretinas. Por lo tanto, al inhibir la enzima DPP-4, la Sitagliptina aumenta los niveles de dos incretinas activas, el péptido-1 parecido al glucagón (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP). Estas incretinas son parte de un sistema endógeno implicado en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa, son liberadas por el intestino durante todo el día y sus concentraciones aumentan en respuesta a la ingestión de alimentos. Cuando las concentraciones de glucosa en la sangre son normales o elevadas, el GLP-1 y el GIP aumentan la síntesis y la liberación de insulina de las células beta pancreáticas a través de vías de señalización intracelulares en las que intervienen el monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). En modelos animales de diabetes mellitus tipo 2 se ha demostrado que el tratamiento con inhibidores del GLP-1 o de la DPP-4 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 y el GLP-1 reduce la secreción de glucagón de las células alfa pancreáticas, conduciendo a una reducción de la producción de glucosa hepática, que da como resultado la disminución de la concentración de glucosa en la sangre. Cuando los niveles de glucemia son bajos, no se potencia la liberación de insulina y no se suprime la secreción de glucagón por el GLP-1, es decir GLP-1 no afecta la respuesta normal del glucagón a la hipoglucemia, ya que los efectos del GLP-1 y del GIP son dependientes de la glucosa.

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. De esta manera, la Sitagliptina aumenta la liberación de insulina y disminuye la concentración de glucagón de manera dependiente de la glucosa. Esos cambios en las concentraciones de insulina y de glucagón en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, hacen que disminuyan las concentraciones de hemoglobina A1c (HbA1c) y la glucemia en ayunas y posprandial. La Sitagliptina difiere en estructura química y acción farmacológica de los análogos de la GLP-1, la insulina, las sulfonilureas o las meglitinidas, las biguanidas, los agonistas del receptor gamma activado por proliferadores del peroxisoma (PPAR γ), los inhibidores de la alfa-glucosidasa y los análogos de la amilina. Aunque la Sitagliptina es un inhibidor potente y muy selectivo de la enzima DPP-4 y, a concentraciones terapéuticas, no inhibe las enzimas estrechamente relacionadas DPP-8 y DPP-9.

En un ensayo de dos días en pacientes sanos, la administración de Sitagliptina en monoterapia incrementó las concentraciones de GLP-1 activo, mientras que la administración de Metformina en monoterapia incrementó las concentraciones tanto de GLP-1 activo como de GLP-1 total en un grado similar. La co-administración de Sitagliptina y Metformina tuvo un efecto aditivo sobre las concentraciones de GLP-1 activo. La administración de Sitagliptina, pero no Metformina, incrementó las concentraciones de GIP activo.

VI. ONTRAINDICACIONES

GLIPA-MT[®] está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a metformina, sitagliptina o a cualquiera de los componentes de la fórmula, cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética), pre-coma diabético, insuficiencia renal grave (TFG < 30 mL/min), problemas agudos con capacidad para alterar la función renal (como deshidratación, infección grave, choque, 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, choque), insuficiencia hepática, pacientes con diabetes mellitus tipo 1, intoxicación aguda por alcohol, alcoholismo, embarazo, lactancia y menores de 18 años.

VII. PRECAUCIONES GENERALES

Diabetes mellitus tipo 1

GLIPA-MT[®] no se debe usar en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tampoco para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Pancreatitis

El uso de inhibidores de la DPP-4 se ha asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda, por lo que se debe advertir a los pacientes sobre los síntomas característicos de una pancreatitis aguda, como el dolor abdominal grave y persistente. Se ha observado que la pancreatitis se resuelve después de la interrupción de la Sitagliptina (con o sin tratamiento de apoyo). Muy raramente han sido notificados casos de pancreatitis necrosante

o hemorrágica y/o muerte. Si hay sospecha de pancreatitis, se debe discontinuar la administración de GLIPA-MT® o de cualquier otro medicamento potencialmente sospechoso; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento con GLIPA-MT®. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Vigilancia de la función renal

Antes de iniciar el tratamiento con GLIPA-MT®, se debe evaluar la TFG y después de forma regular a partir de entonces (por lo menos cada año). GLIPA-MT® está contraindicado en pacientes con TFG < 30 mL/min y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal. El riesgo de acumulación de Metformina y acidosis láctica aumenta con el grado de insuficiencia renal.

Hipoglucemia en combinación con una sulfonilurea o con insulina

Los pacientes que reciben GLIPA-MT® en combinación con una sulfonilurea o con insulina pueden tener el riesgo de padecer hipoglucemia. Por tanto, puede ser necesario realizar una reducción de la dosis de la sulfonilurea o de la insulina.

Precauciones con Metformina:

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica rara, pero grave, que puede ocurrir en varios estadios fisiopatológicos, incluyendo diabetes mellitus y cuando hay hipoperfusión e hipoxemia tisulares importantes. Se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de Metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica que es mortal en aproximadamente el 50% de los casos.

La acidosis láctica se caracteriza por concentraciones sanguíneas elevadas de lactato (> 5 mmol/L), disminución del pH sanguíneo, trastornos electrolíticos con incremento 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. Los casos reportados de acidosis láctica en pacientes que están recibiendo Metformina han ocurrido principalmente en pacientes con diabetes con insuficiencia renal significativa, incluyendo nefropatía intrínseca e hipoperfusión renal, a menudo en un cuadro de múltiples problemas médicos/quirúrgicos concomitantes y múltiples medicamentos concomitantes.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva inestable o aguda que necesitan tratamiento farmacológico, están en riesgo de hipoperfusión e hipoxemia, y tienen mayor riesgo de presentar acidosis láctica. Debido a que el riesgo de acidosis láctica aumenta con el grado de insuficiencia renal y con la edad del paciente; es importante vigilar regularmente la función renal de los pacientes que reciben Metformina y usando la dosis mínima efectiva de ésta, particularmente en los pacientes de edad avanzada, para disminuir el riesgo de acidosis láctica en estos pacientes.

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, por lo general 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, debido a que 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.

La acidosis láctica inicia sutilmente en muchos casos, 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. Se debe alertar al paciente de la importancia de esos síntomas e indicar que informe inmediatamente a su médico, y se debe suspender la administración de Metformina hasta aclarar la situación. Se recomienda medir los electrolitos, cetonas séricas, glucemia y, si está indicado, el pH sanguíneo, el 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, pueden ser debidas a otros mecanismos, como diabetes mellitus 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).

En caso de sospecha de acidosis láctica asociada a Metformina, se deben instituir rápidamente medidas de apoyo de soporte en un entorno hospitalario, junto con la interrupción inmediata de **GLIPA-MT**[®]. En pacientes tratados con Metformina con diagnóstico o fuerte sospecha de acidosis láctica, se recomienda una hemodiálisis inmediata para corregir la acidosis y eliminar la Metformina acumulada (el cloruro de Metformina es dializable, con un aclaramiento de hasta 170 mL/min en buenas condiciones hemodinámicas). La hemodiálisis a menudo ha dado como resultado la reversión de los síntomas y la recuperación. Se recomienda educar a los pacientes y sus familias sobre los síntomas de la acidosis láctica y, si estos síntomas ocurren, indíqueles que interrompan el tratamiento con **GLIPA-MT**[®] y contacten de inmediato a su médico.

Hipoglucemia

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 aquellos 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).

Administración de medios de contraste yodados intravasculares

La administración intravascular de medios de contraste yodados (para estudios radiológicos como la urografía o colangiografía intravenosas, angiografía, y tomografía computarizada) pueden causar alteraciones agudas de la función renal, ocasionando la acumulación de Metformina y aumento del riesgo de acidosis láctica. Por lo tanto, se recomienda detener el tratamiento con **GLIPA-MT**[®] al momento o antes de un procedimiento de imagenología con contraste yodado en pacientes con una TFGe ≥ 30 y 60 mL/min/1.73 m², en pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática, alcoholismo o insuficiencia cardíaca, o en pacientes a los que se les administrará contraste yodado intra-arterial. Se recomienda evaluar nuevamente la función renal 48 horas después del procedimiento de imagen y reinicie **GLIPA-MT**[®] si la función renal 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 **GLIPA-MT**[®], se debe suspender enseguida la administración de este medicamento.

Procedimientos quirúrgicos

Se debe suspender de manera temporal la administración de **GLIPA-MT**[®] antes de cualquier intervención quirúrgica (a excepción de aquellas operaciones menores en las que no se restringe la ingestión de alimentos y líquidos). El tratamiento con **GLIPA-MT**[®] se puede reanudar pasadas 48 horas desde la cirugía, después de la reanudación de la nutrición oral, y ya que se haya reevaluado la función renal y comprobado que su función renal es normal.

Ingesta de alcohol

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 la ingesta excesiva aguda o crónica de alcohol mientras toman **GLIPA-MT**[®].

Deterioro de la función hepática

Debido a que el deterioro de la función hepática se ha asociado con algunos casos de acidosis láctica, por lo general, se debe evitar el uso de **GLIPA-MT**[®] en pacientes con signos clínicos o de laboratorio de enfermedad hepática.

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 de vitamina B12 cada año en los pacientes tratados con **GLIPA-MT**[®], 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.

Alteraciones en el estado clínico de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 previamente controlada

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 previamente controlados con **GLIPA-MT**[®] que presenten anomalías de laboratorio o datos clínicos de enfermedad (especialmente si sus alteraciones son vagas y mal definidas) deben ser evaluados en busca de signos de cetoacidosis o de acidosis láctica; incluyendo en las evaluaciones la medición de electrolitos y cetonas séricas, glucemia y, si está indicado el pH sanguíneo y concentraciones de lactato, piruvato y Metformina. En caso de acidosis, se debe suspender de inmediato la administración de **GLIPA-MT**[®] e iniciar las medidas correctivas apropiadas.

Pérdida del control de la glucemia

En el caso de que un paciente se encuentre controlado con cualquier régimen antidiabético y se exponga a estrés (como fiebre, traumatismo, infección o cirugía), este control glucémico se puede perder durante cierto tiempo, y puede ser necesario suspender la administración de **GLIPA-MT**[®] y administrar insulina temporalmente. Una vez que este episodio agudo se haya resuelto, es posible reanudar el tratamiento con **GLIPA-MT**[®].

Precauciones con 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 PPARγ [tiazolidinediona]), las tasas de hipoglucemia fueron similares a las observadas en los pacientes que recibieron placebo. Se ha observado hipoglucemia en pacientes que son tratados con Sitagliptina en combinación con insulina o una sulfonilurea. Por lo tanto, 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.

Reacciones de hipersensibilidad

Ha habido reportes poscomercialización de reacciones graves de hipersensibilidad en pacientes tratados con Sitagliptina. Estas reacciones incluyen anafilaxia, angioedema y enfermedades exfoliativas de la piel, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson. La aparición de estas reacciones ocurrió en los tres primeros meses después del inicio del tratamiento, algunos casos sucedieron después de la primera dosis. Si hay sospecha de una reacción de hipersensibilidad, se debe interrumpir el tratamiento con **GLIPA-MT**[®]. Se deben evaluar otras causas potenciales del acontecimiento e iniciar un tratamiento alternativo para la diabetes.

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 **GLIPA-MT**[®]. En caso de sospecha de penfigoide ampolloso se debe suspender el tratamiento con **GLIPA-MT**[®] y se debe considerar referir al paciente con el dermatólogo para diagnóstico y tratamiento apropiado.

Empleo en población pediátrica

Debido a que no existen estudios sobre la eficacia y seguridad de la administración de la combinación de Sitagliptina y Metformina en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad, no se recomienda el uso de **GLIPA-MT**[®] en esta población.

Empleo en población geriátrica

Debido a que 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, se recomienda tener precaución con la administración de Sitagliptina y la Metformina. Por lo tanto, **GLIPA-MT**[®] se debe prescribir

con precaución en esta población. Se debe escoger con cuidado la dosificación, basándose en una vigilancia cuidadosa y regular de la función renal.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria

La influencia de **GLIPA-MT**[®] sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, al conducir o utilizar máquinas, se debe tener en cuenta que se han notificado mareos y somnolencia con la utilización de sitagliptina.

VIII. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

Como otros agentes hipoglucemiantes orales, no se recomienda emplear **GLIPA-MT**[®] durante el embarazo, debido a que no hay estudios suficientes y bien controlados en mujeres embarazadas con **GLIPA-MT**[®] o con sus componentes individuales.

Metformina: Los datos limitados sugieren que el uso de Metformina en mujeres embarazadas no se asocia con un incremento del riesgo de malformaciones congénitas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal.

Sitagliptina: No existen datos adecuados sobre la utilización de Sitagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han demostrado toxicidad para la reproducción con dosis altas de Sitagliptina.

Lactancia

No se debe administrar **GLIPA-MT**[®] a una mujer en periodo de lactancia, debido a que no se han llevado a cabo estudios en hembras lactantes con los componentes combinados de **GLIPA-MT**[®]. La Sitagliptina y la Metformina están presentes en la leche de ratas lactantes y, por lo tanto, posiblemente estén presentes en la leche materna humana. Por lo tanto, no se recomienda la administración de **GLIPA-MT**[®] a mujeres en periodo de lactancia.

IX. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

No se han realizado ensayos clínicos terapéuticos con Sitagliptina/Metformina, pero se ha demostrado la bioequivalencia de Sitagliptina / Metformina con la administración conjunta de Sitagliptina y Metformina. Se han notificado reacciones graves, incluyendo pancreatitis y reacciones de hipersensibilidad. Se ha notificado hipoglucemia en combinación con sulfonilurea (13.8%) e insulina (10.9%).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas han sido ordenadas según frecuencias utilizando la siguiente clasificación: Muy frecuentes (> 1/10); frecuentes (>1/100 a <1/10); poco frecuentes (>1/1,000 a <1/100); raras (>1/10,000 a <1/1,000); muy raras (<1/10,000). Dentro de cada grupo de frecuencia se presentan las reacciones adversas en orden decreciente de gravedad.

Tabla 3. Frecuencia de reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos controlados con placebo de Sitagliptina y Metformina en monoterapia, y en la experiencia poscomercialización.

Trastornos de la sangre	
Rara†	rombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuencia no conocida	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas*, †
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuente‡	ipoglucemia†, disminución/déficit de vitamina B12†
Trastornos del sistema nervioso	
Poco frecuente	Somnolencia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuencia no conocida	Enfermedad pulmonar intersticial*
Trastornos gastrointestinales	
Frecuente	Náusea, flatulencia y vómito
Poco frecuente	Diarrea, estreñimiento y dolor abdominal superior
Frecuencia no conocida	Pancreatitis aguda *, †, ‡, pancreatitis hemorrágica mortal y no mortal y pancreatitis necrosante*, †.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuente	Purito*
Frecuencia no conocida	Angioedema*, †, erupción cutánea*, †, urticaria*, †, vasculitis cutánea*, †, enfermedades exfoliativas de la piel incluyendo síndrome de Stevens-Johnson*, † y penfigoide bulloso*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuencia no conocida	Artralgia*, mialgia*, dolor en una extremidad*, dolor de espalda* y artropatía*
Trastornos renales y urinarios	
Frecuencia no conocida	Función renal alterada* e insuficiencia renal aguda*

* Las reacciones adversas fueron identificadas a través de la vigilancia poscomercialización.

† Ver sección de Precauciones generales.

‡ Ver a continuación Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS.

Algunas reacciones adversas se observaron con mayor frecuencia en los estudios de uso combinado de Sitagliptina y Metformina con otros medicamentos antidiabéticos que en los estudios de Sitagliptina y Metformina en monoterapia. Reacciones adversas como hipoglucemia (muy frecuentes con sulfonilurea o insulina), estreñimiento (frecuentes con sulfonilurea), edema periférico (frecuentes con pioglitazona) y cefalea y sequedad de boca (poco frecuentes con insulina).

Sitagliptina

En ensayos en monoterapia en los que se administraron 100 mg de Sitagliptina sola una vez al día comparados con placebo, las reacciones adversas notificadas fueron dolor de cabeza, hipoglucemia, estreñimiento y mareos. Entre estos pacientes, los acontecimientos adversos notificados independientemente de su relación causal con la medicación que se produjeron en al menos el 5 % fueron las infecciones de vías respiratorias superiores y la nasofaringitis. Además, se notificaron casos de artrosis y dolor en la extremidad con frecuencias definidas como poco frecuentes (> 0,5 % superior entre los usuarios de Sitagliptina con respecto a la ocurrida en el grupo control).

Metformina

Los síntomas gastrointestinales fueron notificados como muy frecuentes en los estudios clínicos y en el uso poscomercialización de Metformina. Síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida de apetito se producen con más frecuencia durante el inicio del tratamiento y desaparecen espontáneamente en la mayoría de los casos. Otras reacciones adversas asociadas con Metformina incluyen sabor metálico (frecuente); acidosis láctica, trastornos de la función hepática, hepatitis, urticaria, eritema y prurito (muy raras). El tratamiento a largo plazo con Metformina se ha asociado con una disminución en la absorción de la vitamina B12 que muy raramente puede producir déficit de vitamina B12 clínicamente significativo (p. ej., anemia megaloblástica).

Estudio de seguridad cardiovascular TECOS

En la experiencia clínica de este estudio se observó una incidencia global de reacciones adversas graves en los pacientes que recibieron Sitagliptina siendo similar a la de los pacientes que recibieron placebo. La evaluación de complicaciones relacionadas con la diabetes preespecificada reveló incidencias similares entre los grupos, incluyendo infecciones (18.4% de los pacientes tratados con placebo). El perfil de eventos adversos en los pacientes ≥ 75 años 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 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 evento de malignidad con adjudicación confirmada fue de 3.7% 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.

X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Sitagliptina y Metformina:

La administración concomitante de dosis múltiples de 50 mg de Sitagliptina dos veces al día junto con 1000 mg de Metformina dos veces al día, no alteró significativamente la farmacocinética de ninguno de los dos medicamentos en pacientes con diabetes tipo 2.

Interacciones farmacológicas de la Sitagliptina con otros medicamentos

Metformina, rosiglitazona, gluburida, simvastatina, warfarina y anticonceptivos orales: 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. La Sitagliptina no inhibe las isoenzimas CYP3A4, 2C8 y 2C9 del citocromo P-450. De acuerdo con los datos in vitro, no es de esperarse que inhiba las isoenzimas CYP2D6, 1A2, 2C19 Y 2B6, ni que induzca a CYP3A4.

Reductores de colesterol, antiplaquetarios, antihipertensivos, analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos, antidepresivos, antihistamínicos, inhibidores de la bomba de protones, medicamentos para la disfunción eréctil: En los análisis de farmacocinética de población en pacientes con diabetes mellitus 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 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, estos incluyeron reductores de colesterol (p. ej., estatinas, fibratos, ezetimiba), antiplaquetarios (clopidogrel), antihipertensivos (inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina, bloqueadores beta, antagonistas de canales de calcio, hidroclorotiazida), analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (p. ej., naproxeno, diclofenaco, celecoxib), antidepresivos (p. ej., bupropión, fluoxetina, sertralina), antihistamínicos (cetirizina), inhibidores de la bomba de protones (p. ej., omeprazol, lansoprazol) y medicamentos para disfunción eréctil (p. ej., sildenafil).

Digoxina: La Sitagliptina tuvo un efecto ligero sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina. Al coadministrar Sitagliptina y digoxina, aumentaron ligeramente el área bajo la curva de concentración (ABC, 11%) y el promedio de concentración máxima (C_{máx}, 18%) de la digoxina. No se considera que esos aumentos tengan importancia clínica. Sin embargo, se recomienda vigilar a los pacientes que estén recibiendo digoxina.

Ciclosporina: La coadministración de una dosis oral única de 100 mg de Sitagliptina y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina aumentó los valores de ABC y C_{máx} de Sitagliptina en aproximadamente el 29% y el 68%, respectivamente. No se considera que esos cambios observados en la farmacocinética de la Sitagliptina tengan importancia clínica.

Interacciones farmacológicas de la Metformina con otros medicamentos

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

Furosemida: En un ensayo clínico sobre la interacción de dosis únicas de Metformina y furosemida en voluntarios sanos se 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 ABC sanguínea de la Metformina, sin ningún cambio significativo en la depuración renal. Cuando se coadministró con Metformina, la $C_{máx}$ y el ABC de la furosemida fueron 31% y 12% menores, respectivamente, que cuando se administró de forma individual, y su vida media terminal disminuyó 32%, sin ningún cambio significativo en su depuración renal. No existe información disponible sobre la interacción de la Metformina y la furosemida cuando se administran concomitantemente por tiempo prolongado.

Nifedipina: En un ensayo acerca de la interacción de dosis únicas de Metformina y nifedipina en sujetos sanos, se demostró que la coadministración de nifedipina aumentó 20% la $C_{máx}$ y 9% el ABC de la Metformina, así como la cantidad de Metformina excretada en la orina. El $T_{máx}$ y la vida media no sufrieron cambios. La nifedipina aumentó la absorción de Metformina, y ésta tuvo efectos mínimos sobre la nifedipina.

Medicamentos que interfieren con los sistemas de transporte tubular renal: 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] / inhibidores de extrusión de múltiples fármacos y toxinas [MATE] tales como ranolazina, vandetanib, dolutegravir y cimetidina), pueden incrementar la exposición sistémica a la Metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Por lo tanto, se debe considerar los beneficios y los riesgos de tratamientos concomitantes.

Propranolol e ibuprofeno: En estudios de interacción con dosis únicas en sujetos sanos y la administración concomitante de Metformina y propranolol o de Metformina e ibuprofeno no se encontró ningún efecto sobre la farmacocinética de estos medicamentos.

Salicilatos, sulfonamidas, cloranfenicol y probenecid: 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 muy poco probable que interactúe con medicamentos que se unen altamente a las proteínas plasmáticas, como los salicilatos, las sulfonamidas, el cloranfenicol y el probenecid.

Otros medicamentos: Aquellos medicamentos que tienden a producir hiperglucemia pueden impedir el control de la glucemia, estos medicamentos incluyen a las tiazidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiazinas, productos tiroideos, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, bloqueadores de canales de calcio y la isoniácida. Si se decide administrar alguno de estos medicamentos a un paciente bajo tratamiento con **GLIPA-MT®**, se recomienda vigilarlo estrechamente para controlar adecuadamente su glucemia.

Alcohol: La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, especialmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática. Los pacientes que están tomando Metformina deben evitar el consumo excesivo agudo o crónico de alcohol, debido a que éste potencia los efectos de la Metformina sobre el metabolismo del lactato.

XI. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Metformina: En estudios clínicos comparativos de Metformina de 29 semanas de duración, se observó una disminución a valores subnormales de las concentraciones séricas previamente normales de vitamina B12, sin manifestaciones clínicas, en aproximadamente 7% de los pacientes. No obstante, 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 el tratamiento con Metformina o al administrar vitamina B12.

Sitagliptina: En los estudios clínicos se encontró que la Sitagliptina provocó un pequeño aumento en el número de leucocitos de aproximadamente 200 leucocitos/ μ L en comparación con el placebo (cuenta promedio basal aproximadamente 6,600 leucocitos/ μ L), debido a un pequeño aumento de los neutrófilos. Este cambio en los parámetros de laboratorio no se considera clínicamente importante.

XII. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y LA SOBRE FERTILIDAD

Carcinogénesis

Metformina: De acuerdo con los estudios de carcinogenicidad a largo plazo en ratas (104 semanas) y ratones (91 semanas) a dosis de hasta 900 mg/kg/día y 1500 mg/kg/día, respectivamente, que son dosis de hasta aproximadamente cuatro veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos de 2,000 mg según las comparaciones del área de superficie corporal, no se encontró evidencia de carcinogenicidad con Metformina en ratones machos o hembras ni en las ratas machos, pero sí aumentó la incidencia de pólipos benignos del estroma uterino en las ratas hembras tratadas con 900 mg/kg/día.

Sitagliptina: En 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; hubo una mayor incidencia de adenoma/carcinoma hepático combinado en machos y hembras y carcinoma hepático en hembras con la dosificación mayor. Esta dosificación mayor da como resultado exposiciones aproximadamente 58 veces superiores a la exposición humana, basándose en la dosis diaria recomendada para humanos adultos (MRHD) de 100 mg/día. Esta dosificación se asoció con hepatotoxicidad en las ratas. Por otro lado, no se observaron neoplasias hepáticas a 150 mg/kg al día (aproximadamente 19 veces mayor que la exposición humana con la dosis recomendada de 100 mg diarios). 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. Sin embargo, se desconoce la importancia clínica de estos resultados para los seres humanos. Otro estudio de carcinogenicidad de dos años en ratones machos y hembras que recibieron dosis orales de Sitagliptina de 50, 125, 250 y 500 mg/kg/día, no reportó un aumento en la incidencia de tumores en ningún órgano hasta una dosis de 500 mg/kg, aproximadamente 68 veces mayor que la usada en seres humanos por la dosis recomendada de 100 mg diarios.

Mutagénesis

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

Sitagliptina: La Sitagliptina no fue mutagénica ni clastogénica en una serie de estudios de toxicología genética que incluyeron el ensayo de mutagenicidad bacteriana de Ames (prueba de mutagénesis microbiana), un ensayo de aberración cromosómica de ovario de hámster chino (CHO), una prueba citogénica in vitro en CHO, un ensayo de dilución alcalina de ADN de hepatocitos de rata in vitro y un ensayo de micronúcleos in vivo.

Teratogénesis

Metformina: La Metformina no fue teratogénica en ratas y conejas a dosificaciones de hasta 600 mg/kg/día, que representan una exposición aproximadamente dos y seis veces mayor, respectivamente, que la producida por 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.

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 seres 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 mayor que 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.

Fertilidad

Metformina:

La Metformina no afectó la fertilidad de ratas machos o hembras cuando se administró a dosis tan altas como 600 mg/kg/día, que es aproximadamente tres veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos según las comparaciones del área de superficie corporal.

Sitagliptina:

En estudios de fertilidad en ratas machos y hembras que recibieron dosis orales de hasta 1,000 mg/kg de Sitagliptina (exposición hasta unas 100 veces mayor que la exposición en seres humanos) antes y durante el apareamiento, no se observó ningún efecto sobre la fertilidad.

XIII. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: Oral.

Dosis:

La dosis de **GLIPA-MT**[®] se debe determinar con base en el tratamiento actual del paciente, la eficacia y la tolerabilidad, sin sobrepasar la dosis diaria máxima recomendada 100 mg de Sitagliptina.

Por lo general, **GLIPA-MT**[®] se debe administrar dos veces al día junto con alimentos, para ir aumentando la dosis gradualmente y disminuir los efectos adversos gastrointestinales asociados con el uso de Metformina.

Para pacientes con monoterapia con Metformina inadecuadamente controlados:

En los pacientes en los que la monoterapia con Metformina no es eficaz para controlar los niveles de glucosa en sangre, la dosis inicial total recomendada es de 100 mg de Sitagliptina más la dosis previamente prescrita de Metformina.

Para pacientes con monoterapia con Sitagliptina inadecuadamente controlados:

En los pacientes en los que la monoterapia con Sitagliptina no es suficiente para controlar la glucemia, la dosis inicial recomendada es de 50 mg de Sitagliptina/850 mg de Metformina. La dosis de Metformina puede ser escalada gradualmente para reducir los efectos adversos gastrointestinales asociados con Metformina, conforme sea necesario para lograr el control glucémico. A los pacientes que están tomando Sitagliptina sola a una dosificación ajustada por insuficiencia renal no se les debe cambiar a **GLIPA-MT**[®].

Para pacientes que están tomando Sitagliptina coadministrada con Metformina:

Para los pacientes a los que se les está administrando Sitagliptina y Metformina por separado, se les puede cambiar a **GLIPA-MT**[®], de acuerdo con la dosis previamente prescrita de Sitagliptina y Metformina.

Para pacientes que no están controlados adecuadamente con el tratamiento dual con cualquiera de dos de los siguientes tres medicamentos: Sitagliptina, Metformina o una sulfonilurea:

La dosis inicial usual debe ser de 50 mg de Sitagliptina dos veces al día (100 mg dosis total diaria de Sitagliptina). Para determinar la dosis inicial de Metformina se debe considerar el nivel de control glucémico del paciente y la dosis actual (si existe) de Metformina. Con el fin de reducir los efectos gastrointestinales relacionados con el uso de Metformina se debe considerar un ajuste gradual de la dosis. 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.

Para pacientes que no están controlados adecuadamente con la combinación de tratamiento dual con cualquiera de dos de los siguientes tres medicamentos: Sitagliptina, Metformina o un agonista del PPAR γ (p. ej., tiazolidinedionas):

La dosis inicial usual debe procurar 100 mg como dosis total diaria de Sitagliptina. Para determinar la dosis inicial de Metformina habrá que considerar el nivel de control glucémico del paciente y la dosis actual (si la hay) de Metformina. Para reducir los efectos gastrointestinales asociados a Metformina se debe considerar ajustar la dosis gradualmente.

Para pacientes que no están controlados adecuadamente con la combinación de tratamiento dual con cualquiera de dos de los siguientes tres medicamentos: Sitagliptina, Metformina o insulina:

La dosificación inicial usual 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 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.

No se han hecho estudios examinando específicamente la seguridad y la eficacia de **GLIPA-MT**[®] en pacientes que estaban siendo tratados con otros agentes hipoglucemiantes y fueron cambiados a **GLIPA-MT**[®]. Cualquier cambio en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 se debe hacer con precaución y vigilancia adecuada, ya que pueden ocurrir cambios en el control de la glucemia.

Recomendaciones importantes:

Recomendaciones para la administración en pacientes con insuficiencia renal:

Se debe evaluar la función renal antes de empezar el tratamiento con **GLIPA-MT**[®] y periódicamente después de iniciarlo. En los pacientes con una TFG_e <30 mL/min/1.73 m² el uso de **GLIPA-MT**[®] está contraindicado. El uso de **GLIPA-MT**[®] no se recomienda en pacientes con una TFG_e ≥30 mL/min/1.73 m² y <45 mL/min/1.73 m² debido a que estos pacientes requieren una dosis inferior de Sitagliptina, la cual no está disponible para la presentación combinada de **GLIPA-MT**[®]. No es necesario ningún ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve (TFG_e ≥ 60 mL/min / 1.73 m²)

Recomendaciones sobre la interrupción de GLIPA-MT[®] en caso de procedimientos de imagenología con contraste yodado:

Se debe interrumpir el tratamiento con **GLIPA-MT**[®] al momento o previo a un procedimiento de imagenología que involucre contraste yodado en los pacientes con una TFG_e ≥30 mL/min/1.73 m² a <60 mL/min/1.73 m², con antecedentes de enfermedad hepática, alcoholismo o insuficiencia cardíaca, o en pacientes que recibirán contraste yodado intra-arterial. Se debe reevaluar la TFG_e a las 48 horas después del procedimiento de imagenología, si la función renal es aceptable el tratamiento con **GLIPA-MT**[®] se puede restablecer.

No se debe usar en pacientes con insuficiencia hepática, ni en menores de 18 años.

Como la metformina y la sitagliptina se excretan por el riñón, se debe usar con precaución a medida que la edad aumenta.

XIV. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Metformina:

Se han reportado casos de sobredosis con clorhidrato de Metformina, que incluyen la ingestión de más de 50 gramos. En los cuales se encontró hipoglucemia en aproximadamente 10% de los casos, sin embargo, no se ha determinado ninguna relación causal con el clorhidrato de Metformina. Se ha informado acidosis láctica en aproximadamente el 32% de los casos de sobredosificación de Metformina. La Metformina es dializable, con una depuración de hasta 170 mL/min en buenas condiciones hemodinámicas, por lo que la hemodiálisis puede ser útil para extraer el medicamento acumulado en los pacientes en los que se sospecha una sobredosificación de Metformina.

Sitagliptina:

En los ensayos clínicos controlados con sujetos sanos, se administraron dosis únicas de hasta 800 mg de Sitagliptina que fueron bien toleradas. En un estudio con una dosis de 800 mg de Sitagliptina, se observaron aumentos mínimos del QTc, que no se consideraron clínicamente relevantes. No se han llevado a cabo ensayos con dosis mayores de 800 mg. En ensayos clínicos de Fase I a dosis múltiples, no se observaron reacciones adversas clínicas relacionadas con dosis de hasta 600 mg de Sitagliptina por día durante periodos de hasta 10 días y dosis de 400 mg de Sitagliptina por día durante periodos de hasta 28 días.

En caso de sobredosis es razonable emplear las medidas de soporte habituales, p. ej., retirar el medicamento no absorbido del tubo digestivo, realizar un seguimiento clínico (incluyendo un electrocardiograma) y en caso necesario, instaurar un tratamiento de soporte. La Sitagliptina es poco dializable. En los ensayos clínicos, se eliminó aproximadamente el 13.5 % de la dosis durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas. Si es clínicamente apropiado, puede considerarse una hemodiálisis prolongada. Se desconoce si la Sitagliptina es dializable mediante diálisis peritoneal.

XV. PRESENTACIÓN O PRESENTACIONES

Caja de cartón con 28 tabletas de 50 mg / 850 mg.

XVI. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Consérvese la caja bien cerrada a no mas de 30°C

XVII. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. No se use durante el embarazo o lactancia. No deberá usar **GLIPA-MT®** en menores de 18 años. Prohibida la venta fraccionada del producto. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y farmacovigilancia@liomont.com.mx

XVIII. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Laboratorios Liomont, S.A. de C.V.
Adolfo López Mateos No. 68, Col. Cuajimalpa, C.P. 05000, Cuajimalpa de Morelos, Ciudad de México, México

XIX. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARÍA

Reg. Núm. 011M2025 SSA IV

®Marca registrada

