



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-90382153-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-90382153-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MSD Argentina S.R.L. solicita la aprobación de nuevo prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada XELEVIA MET / SITAGLIPTINA - METFORMINA CLORHIDRATO; forma farmacéutica y concentración: Comprimidos recubiertos / Sitagliptina 50 mg - Metformina clorhidrato 500 mg; Comprimidos recubiertos / Sitagliptina 50 mg - Metformina clorhidrato 850 mg y Comprimidos recubiertos / Sitagliptina 50 mg - Metformina clorhidrato 1000 mg; aprobada por Certificado N° 56.543.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MSD Argentina S.R.L. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada XELEVIA MET / SITAGLIPTINA - METFORMINA CLORHIDRATO; forma farmacéutica y concentración: Comprimidos recubiertos / Sitagliptina 50 mg - Metformina clorhidrato 500 mg; Comprimidos recubiertos / Sitagliptina 50 mg - Metformina clorhidrato 850 mg y Comprimidos recubiertos / Sitagliptina 50 mg - Metformina clorhidrato 1000 mg; el nuevo prospecto obrante en el documento IF-2023-36587179-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2023-36587304-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.543 cuando el mismo se presente acompañado de la copia de la presente disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con el prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-90382153-APN-DGA#ANMAT

mb

ab



INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

XELEVIA MET®

Sitagliptina / Metformina clorhidrato

50/500 mg - 50/850 mg - 50/1000 mg

Comprimidos recubiertos – Vía oral

VENTA BAJO RECETA

ADVERTENCIA: ACIDOSIS LÁCTICA

Los casos posteriores a la comercialización de acidosis láctica asociada a metformina han resultado en muerte, hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes. La aparición de la acidosis láctica asociada a la metformina es a menudo sutil, acompañada solo de síntomas inespecíficos como malestar general, mialgias, dificultad respiratoria, somnolencia y dolor abdominal. La acidosis láctica asociada a metformina se caracterizó por niveles elevados de lactato en sangre (>5 mmol/litro), acidosis por brecha aniónica (sin evidencia de cetonuria o cetonemia), una mayor relación lactato / piruvato y niveles plasmáticos de metformina generalmente >5 mcg/ml [ver Advertencias y precauciones (acidosis láctica)].

Los factores de riesgo para la acidosis láctica asociada a metformina incluyen insuficiencia renal, uso concomitante de ciertos medicamentos (por ejemplo, inhibidores de la anhidrasa carbónica como el topiramato), edad de 65 años o más, tener un estudio radiológico con contraste, cirugía y otros procedimientos, estados hipóxicos (por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva aguda), consumo excesivo de alcohol e insuficiencia hepática.

Los pasos para reducir el riesgo y controlar la acidosis láctica asociada a la metformina en estos grupos de alto riesgo se proporcionan en la información completa de prescripción [ver Dosis y administración (Recomendaciones para el uso en la insuficiencia renal), Contraindicaciones, Advertencias y precauciones (Acidosis láctica), Interacciones medicamentosas (INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS) y Uso en poblaciones específicas (insuficiencia renal, insuficiencia hepática)].

Si se sospecha acidosis láctica asociada a metformina, suspenda inmediatamente XELEVIA MET e instituya medidas generales de soporte en un entorno hospitalario. Se recomienda la hemodiálisis inmediata [ver Advertencias y precauciones (acidosis láctica)].

FÓRMULA





Cada comprimido recubierto de XELEVIA MET 50/500 mg contiene: **Sitagliptina (como fosfato monohidratado), 50 mg; Metformina Clorhidrato, 500 mg.** Excipientes: Celulosa Microcristalina 59,30 mg; Polivinilpirrolidona 48,23 mg; Estearil Fumarato de Sodio 13,78 mg; Lauril Sulfato de Sodio 3,445 mg; OPADRY II Rosa* (85F94203) 17,23 mg.

Cada comprimido recubierto de XELEVIA MET 50/850 mg contiene: **Sitagliptina (como fosfato monohidratado), 50 mg; Metformina Clorhidrato, 850 mg.** Excipientes: Celulosa Microcristalina 96,64 mg; Polivinilpirrolidona 78,19 mg; Estearil Fumarato de Sodio 22,34 mg; Lauril Sulfato de Sodio 5,590 mg; OPADRY II Rosa* (85F94182) 27,93 mg.

Cada comprimido recubierto de XELEVIA MET 50/1000 mg contiene: **Sitagliptina (como fosfato monohidratado), 50 mg; Metformina Clorhidrato, 1000 mg.** Excipientes: Celulosa Microcristalina 112,3 mg; Polivinilpirrolidona 91 mg; Estearil Fumarato de Sodio 26 mg; Lauril Sulfato de Sodio 6,500 mg; OPADRY II Rojo* (85F15464) 32,50 mg.

*Alcohol Polivinílico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol 3350, Talco, Óxido de Hierro Rojo, Óxido de Hierro Negro.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hipoglucemiante.

Según Código ATC se clasifica como A10BD07 – Combinación de drogas-hipoglucemiantes orales utilizadas en el tratamiento de la diabetes.

INDICACIONES Y USO

Para pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2:

XELEVIA MET está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Limitaciones de uso

XELEVIA MET no debe utilizarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

XELEVIA MET no se ha estudiado en pacientes con antecedentes de pancreatitis. Se desconoce si los pacientes con antecedentes de pancreatitis tienen un mayor riesgo de desarrollar pancreatitis mientras usan XELEVIA MET. [Ver *Advertencias y Precauciones (Pancreatitis)*].

DESCRIPCIÓN

Los comprimidos de XELEVIA MET (sitagliptina y metformina HCl) para uso oral contienen dos fármacos antihiper glucémicos: sitagliptina y metformina HCl.

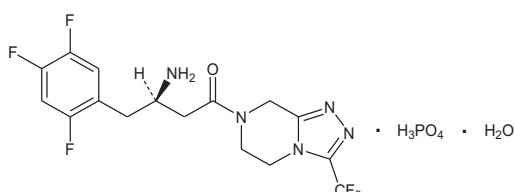
Sitagliptina

La sitagliptina es un inhibidor de la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP4) activo oralmente. La sitagliptina está presente en los comprimidos





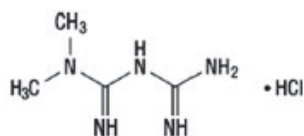
de XELEVIA MET como sitagliptina fosfato monohidrato. La sitagliptina fosfato monohidrato se describe químicamente como 7-[(3R)-3-amino-1-oxo-4-(2,4,5-trifluorofenil)butil]-5,6,7,8-tetrahidro-3-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]fosfato de pirazina (1:1) monohidrato con una fórmula empírica de $C_{16}H_{15}F_6N_5O \cdot H_3PO_4 \cdot H_2O$ y un peso molecular de 523,32. La fórmula estructural es:



La sitagliptina fosfato monohidrato es un polvo blanco a blanquecino, cristalino y no higroscópico. Es soluble en agua y N,N-dimetil formamida; ligeramente soluble en metanol; muy ligeramente soluble en etanol, acetona y acetonitrilo; e insoluble en isopropilol y acetato de isopropilo.

Metformina HCl

Metformina HCl (*Clorhidrato de diamida N,N-dimetilimidodicarbonimidica*) no está química o farmacológicamente relacionada con ninguna otra clase de agentes antihiper glucémicos orales. La metformina HCl es un compuesto cristalino blanco a blanquecino con una fórmula molecular de $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ y un peso molecular de 165,63. La metformina HCl es libremente soluble en agua y es prácticamente insoluble en acetona, éter y cloroformo. El pK_a de la metformina HCl es 12,4. El pH de una solución acuosa al 1% de metformina HCl es de 6,68. La fórmula estructural es como se muestra:



FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

XELEVIA MET

XELEVIA MET combina dos agentes antihiper glucémicos con mecanismos de acción complementarios para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: sitagliptina, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), y metformina HCl, un miembro de la clase de las biguanidas.

Sitagliptina

La sitagliptina es un inhibidor de DPP4, que se cree que ejerce sus acciones en pacientes con diabetes tipo 2 al ralentizar la inactivación de las hormonas incretinas. Las concentraciones de las hormonas intactas activas aumentan con la sitagliptina, lo que aumenta y prolonga la acción de estas hormonas. Las hormonas incretinas, incluido el péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), son liberadas por el intestino durante todo el día, y los niveles aumentan en respuesta a una comida.



Estas hormonas son rápidamente inactivadas por la enzima DPP4. Las incretinas forman parte de un sistema endógeno implicado en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Cuando las concentraciones de glucosa en sangre son normales o elevadas, GLP-1 y GIP aumentan la síntesis de insulina y la liberación de las células beta pancreáticas por vías de señalización intracelular que involucran AMP cíclico. GLP-1 también reduce la secreción de glucagón de las células alfa pancreáticas, lo que lleva a una reducción de la producción hepática de glucosa. Al aumentar y prolongar los niveles activos de incretina, la sitagliptina aumenta la liberación de insulina y disminuye los niveles de glucagón en la circulación de una manera dependiente de la glucosa. La sitagliptina demuestra selectividad para DPP4 y no inhibe la actividad de DPP8 o DPP9 *in vitro* a concentraciones aproximadas a las de dosis terapéuticas.

Clorhidrato de metformina

La metformina es un agente antihiper glucémico que mejora la tolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, disminuyendo la glucosa plasmática basal y postprandial. La metformina disminuye la producción hepática de glucosa, disminuye la absorción intestinal de glucosa y mejora la sensibilidad a la insulina al aumentar la absorción y utilización periférica de glucosa. Con la terapia con metformina, la secreción de insulina permanece sin cambios, mientras que los niveles de insulina en ayunas y la respuesta a la insulina plasmática durante todo el día pueden disminuir.

Farmacodinámica

Sitagliptina

En pacientes con diabetes tipo 2, la administración de dosis orales únicas de sitagliptina conduce a la inhibición de la actividad de la enzima DPP-4 durante un período de 24 horas. Después de una carga oral de glucosa o una comida, esta inhibición de DPP4 resultó en un aumento de 2 a 3 veces en los niveles circulantes de GLP1 activo y GIP, disminución de las concentraciones de glucagón y mayor capacidad de respuesta de la liberación de insulina a la glucosa, lo que resulta en concentraciones más altas de péptido-C e insulina. El aumento de la insulina con la disminución del glucagón se asoció con concentraciones más bajas de glucosa en ayunas y una excursión reducida de glucosa después de una carga oral de glucosa o una comida.

En estudios con sujetos sanos, la sitagliptina no redujo la glucosa en sangre ni causó hipoglucemia.

Coadministración de sitagliptina y metformina

En un estudio de dos días en sujetos sanos, la sitagliptina sola aumentó las concentraciones activas de GLP-1, mientras que la metformina sola aumentó las concentraciones activas y totales de GLP-1 en grados similares. La coadministración de sitagliptina y metformina tiene un efecto aditivo sobre las concentraciones activas de GLP-1. La sitagliptina, pero no la metformina, aumentó las concentraciones activas de GIP. No está claro qué significan estos hallazgos para los cambios en el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Electrofisiología Cardíaca

En un estudio cruzado aleatorizado, controlado con placebo, a 79 sujetos sanos se les administró una dosis oral única de sitagliptina 100 mg, sitagliptina 800 mg (8 veces la dosis recomendada) y placebo. A la dosis recomendada de 100 mg, no hubo ningún efecto sobre el intervalo QTc obtenido en la concentración plasmática máxima, o en cualquier otro momento durante el estudio. Después de la dosis de 800 mg, el aumento máximo en el cambio promedio corregido con placebo en el QTc desde el inicio a las 3 horas después de la dosis





fue de 8,0 mseg. Este aumento no se considera clínicamente significativo. A la dosis de 800 mg, las concentraciones plasmáticas máximas de sitagliptina fueron aproximadamente 11 veces más altas que las concentraciones máximas después de una dosis de 100 mg.

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

Farmacocinética

Sitagliptina

La farmacocinética de la sitagliptina ha sido ampliamente caracterizada en sujetos sanos y pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Después de una dosis oral única de 100 mg a voluntarios sanos, el AUC plasmático medio de sitagliptina fue de 8,52 M•hr, $C_{\mu\text{máx}}$ fue de 950 nM y la vida media terminal aparente ($t_{1/2}$) fue de 12,4 horas. El AUC plasmático de sitagliptina aumentó de manera proporcional a la dosis y aumentó aproximadamente un 14% después de dosis de 100 mg a estado estacionario en comparación con la primera dosis. Los coeficientes de variación intrasujeto e intersujeto para el AUC de sitagliptina fueron pequeños (5,8% y 15,1%). La farmacocinética de la sitagliptina fue generalmente similar en sujetos sanos y en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Absorción

Sitagliptina

Después de la administración oral de una dosis de 100 mg a sujetos sanos, la sitagliptina se absorbió rápidamente con concentraciones plasmáticas máximas (mediana de $T_{\text{máx}}$) que ocurrieron de 1 a 4 horas después de la dosis. La biodisponibilidad absoluta de sitagliptina es de aproximadamente el 87 %.

Efecto de los alimentos

La administración de una comida alta en grasas con sitagliptina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de la sitagliptina.

Metformina

La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 mg de clorhidrato de metformina administrado en condiciones de ayuno es de aproximadamente el 50-60 %. Los estudios que utilizan dosis orales únicas de comprimidos de liberación inmediata de clorhidrato de metformina de 500 mg a 1.500 mg y de 850 mg a 2.550 mg (aproximadamente 1,3 veces la dosis diaria máxima recomendada), indica que existe una falta de proporcionalidad de la dosis con el aumento de las dosis, que se debe a una disminución de la absorción en lugar de una alteración en la eliminación.

Efecto de los alimentos

Los alimentos disminuyen la extensión y retrasan ligeramente la absorción de metformina, como lo demuestra aproximadamente una concentración plasmática máxima media ($C_{\text{máx}}$) aproximadamente un 40 % más baja, un área un 25 % más baja bajo la curva de





concentración plasmática frente a la curva de tiempo (AUC) y una prolongación de 35 minutos hasta la concentración plasmática máxima ($T_{m\acute{a}x.}$) después de la administración de un único comprimido de 850 mg de metformina con alimentos, en comparación con la misma concentración de comprimidos administrados en ayunas. Se desconoce la relevancia clínica de estas disminuciones.

Distribución

Sitagliptina

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

Metformina

El volumen aparente de distribución (V/F) de metformina después de dosis orales únicas de comprimidos de clorhidrato de metformina 850 mg promedió 654 ± 358 L. La metformina se une de manera insignificante a las proteínas plasmáticas, en contraste con las sulfonilureas, que están unidas a más del 90% a proteínas. La metformina se divide en eritrocitos, muy probablemente en función del tiempo. A las dosis clínicas habituales y los esquemas de dosificación de tabletas de clorhidrato de metformina, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de metformina se alcanzan dentro de las 24-48 horas y generalmente se <1 $\mu\text{g} / \text{ml}$.

Eliminación

Sitagliptina

Aproximadamente el 79% de la sitagliptina se excreta sin cambios en la orina y el metabolismo es una vía menor de eliminación. El $t_{1/2}$ terminal aparente después de una dosis oral de 100 mg de sitagliptina fue de aproximadamente 12,4 horas y el aclaramiento renal fue de aproximadamente 350 ml/min.

Metformina

Después de la administración oral, aproximadamente el 90% del fármaco absorbido se elimina por vía renal dentro de las primeras 24 horas, con una vida media de eliminación plasmática de aproximadamente 6,2 horas. En sangre, la vida media de eliminación es de aproximadamente 17,6 horas, lo que sugiere que la masa eritrocitaria puede ser un compartimento de distribución.

Metabolismo:

Sitagliptina

Después de una dosis oral de $[^{14}\text{C}]$ de sitagliptina, aproximadamente el 16% de la radiactividad se excretó como metabolitos de sitagliptina. Se detectaron seis metabolitos a niveles traza y no se espera que contribuyan a la actividad inhibidora plasmática de DPP-4 de la sitagliptina. *Los estudios in vitro* indicaron que la enzima principal responsable del metabolismo limitado de la sitagliptina era CYP3A4, con la contribución de CYP2C8.

Metformina





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

Excreción:

Sitagliptina

Después de la administración de una dosis oral de sitagliptina [¹⁴C] a sujetos sanos, aproximadamente el 100 % de la radiactividad administrada se eliminó en las heces (13 %) o en la orina (87 %) dentro de la semana posterior a la dosificación.

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

Metformina

La eliminación de la metformina se produce principalmente a través de la excreción renal. El aclaramiento renal es aproximadamente 3,5 veces mayor que el aclaramiento de creatinina, lo que indica que la secreción tubular es la principal vía de eliminación de metformina.

Poblaciones específicas

Pacientes con insuficiencia renal

XELEVIA MET

No se han realizado estudios que caracterizan la farmacocinética de sitagliptina y metformina después de la administración de XELEVIA MET en pacientes con insuficiencia renal [ver *Dosis y Administración (Recomendaciones de Uso en Insuficiencia Renal)*].

Sitagliptina

Se observó un aumento de aproximadamente 2 veces en el AUC plasmático de sitagliptina en pacientes con insuficiencia renal moderada con eGFR de 30 a menos de 45 ml/min/1,73 m², y se observó un aumento de aproximadamente 4 veces en pacientes con insuficiencia renal grave, incluyendo pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) en hemodiálisis, en comparación con sujetos de control sanos normales. [Ver *DOSIS Y ADMINISTRACIÓN (Recomendaciones de Uso en Insuficiencia Renal)*].

Metformina

En pacientes con función renal disminuida, la vida media plasmática y sanguínea de la metformina se prolonga y el aclaramiento renal disminuye [ver *CONTRAINDICACIONES; ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES (Acidosis Láctica)*].

Pacientes con insuficiencia hepática

XELEVIA MET





No se han realizado estudios que caractericen la farmacocinética de sitagliptina y metformina después de la administración de XELEVIA MET en pacientes con insuficiencia hepática.

Sitagliptina

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh 7 a 9), el AUC medio y el C_{\max} de sitagliptina aumentaron aproximadamente un 21% y un 13%, respectivamente, en comparación con los controles sanos emparejados después de la administración de una dosis única de 100 mg de sitagliptina. Estas diferencias no se consideran clínicamente significativas. No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh >9) [ver *Uso en poblaciones específicas (insuficiencia hepática)*].

Metformina

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

Efectos de la edad, el índice de masa corporal (IMC), el sexo y la raza

Sitagliptina

Sobre la base de un análisis farmacocinético poblacional o un análisis compuesto de los datos farmacocinéticos disponibles, el IMC, el sexo y la raza no tienen un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de la sitagliptina. Cuando se tienen en cuenta los efectos de la edad sobre la función renal, la edad por sí sola no tuvo un impacto clínicamente significativo en la farmacocinética de la sitagliptina basada en un análisis farmacocinético poblacional. Los sujetos de edad avanzada (65 a 80 años) tenían concentraciones plasmáticas de sitagliptina aproximadamente un 19% más altas en comparación con los sujetos más jóvenes.

Metformina

Datos limitados de estudios farmacocinéticos controlados de metformina en sujetos ancianos sanos sugieren que el aclaramiento plasmático total de metformina disminuye, la vida media se prolonga y C_{\max} aumenta, en comparación con sujetos jóvenes sanos. A partir de estos datos, parece que el cambio en la farmacocinética de metformina con el envejecimiento se explica principalmente por un cambio en la función renal.

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

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

Estudios de interacción farmacológica

XELEVIA MET

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



No se han realizado estudios farmacocinéticos de interacción farmacológica con XELEVIA MET; sin embargo, tales estudios se han realizado con los componentes individuales de XELEVIA MET (sitagliptina y metformina HCl).

Sitagliptina

Evaluación *in vitro* de las interacciones medicamentosas

La sitagliptina no es un inhibidor de las isoenzimas CYP CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 o 2B6, y no es un inductor de CYP3A4. La sitagliptina es un sustrato de glicoproteína P pero no inhibe el transporte de digoxina mediado por glicoproteína P. Sobre la base de estos resultados, se considera poco probable que la sitagliptina cause interacciones con otros medicamentos que utilizan estas vías.

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

Evaluación *in vivo* de las interacciones medicamentosas

Efectos de la sitagliptina en otras drogas

En estudios clínicos, la sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de metformina, gliburida, simvastatina, rosiglitazona, digoxina, warfarina o un anticonceptivo oral (etinilestradiol y noretindrona) (Tabla 1), proporcionando evidencia *in vivo* de una baja propensión a causar interacciones medicamentosas con sustratos de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, glicoproteína P y transportador catiónico orgánico (OCT).

Tabla 1: Efecto de la sitagliptina sobre la exposición sistémica de fármacos coadministrados

Medicamento coadministrado	Dosis de medicamento coadministrado*	Dosis de sitagliptina*	Relación media geométrica (relación con/sin sitagliptina)		
			Sin efecto = 1,00		
				AUC†	C _{máx.}
Digoxina	0,25 mg‡ una vez al día durante 10 días	100 mg‡ una vez al día durante 10 días	Digoxina	1,11§	1,18
Gliburida	1,25 mg	200 mg‡ una vez al día durante 6 días	Gliburida	1,09	1,01
Simvastatina	20 mg	200 mg‡ una vez al día durante 5 días	Simvastatina	0,85¶	0,80
			Ácido de simvastatina	1,12¶	1,06
Rosiglitazona	4 mg	200 mg‡ una vez al día durante 5 días	Rosiglitazona	0,98	0,99
Warfarina	Dosis única de 30 mg el día 5	200 mg‡ una vez al día durante 11 días	S(-) Warfarina	0,95	0,89
			R(+) Warfarina	0,99	0,89



Etinilestradiol y noretindrona	21 días una vez al día de 35 µg de etinilestradiol con noretindrona 0,5 mg x 7 días, 0,75 mg x 7 días, 1,0 mg x 7 días	200 mg [†] una vez al día durante 21 días	Etinilestradiol	0,99	0,97
			Noretindrona	1,03	0,98
Metformina HCl	1000 mg [‡] dos veces al día durante 14 días	50 mg [‡] dos veces al día durante 7 días	Metformina	1,02 [#]	0,97

* Todas las dosis administradas como dosis única a menos que se especifique lo contrario.

† AUC se informa como AUC_{0-∞} a menos que se especifique lo contrario.

‡ Dosis múltiple.

§ AUC_{0-24h}.

¶ AUC_{0-último}.

AUC_{0-12h}.

Efectos de otros medicamentos sobre la sitagliptina

Los datos clínicos descritos a continuación sugieren que la sitagliptina no es susceptible a interacciones clínicamente significativas por medicamentos coadministrados (Tabla 2).

Tabla 2: Efecto de los fármacos coadministrados sobre la exposición sistémica a la sitagliptina

Medicamento coadministrado	Dosis de medicamento coadministrado*	Dosis de sitagliptina*	Relación media geométrica (ratio con/sin fármaco coadministrado)		
			Sin efecto = 1,00		
				AUC [†]	C _{máx.}
Ciclosporina	600 mg una vez al día	100 mg una vez al día	Sitagliptina	1,29	1,68
Metformina HCl	1000 mg [‡] dos veces al día durante 14 días	50 mg [‡] dos veces al día durante 7 días	Sitagliptina	1,02 [§]	1,05

* Todas las dosis administradas como dosis única a menos que se especifique lo contrario.

† AUC se informa como AUC_{0-∞} a menos que se especifique lo contrario.

‡ Dosis múltiple.

§ AUC_{0-12hr}.



Metformina HCl

Tabla 3: Efecto de la metformina HCl sobre la exposición sistémica de fármacos coadministrados

Medicamento coadministrado	Dosis de medicamento coadministrado*	Dosis de metformina HCl*	Relación media geométrica (relación con/sin metformina)		
			Sin efecto = 1,00		
				AUC†	C _{máx.}
Cimetidina	400 mg	850 mg	Cimetidina	0,95‡	1,01
Gliburida	5 mg	500 mg§	Gliburida	0,78¶	0,63¶
Furosemida	40 mg	850 mg	Furosemida	0,87¶	0,69¶
Nifedipina	10 mg	850 mg	Nifedipina	1,10‡	1,08
Propranolol	40 mg	850 mg	Propranolol	1,01‡	0,94
Ibuprofeno	400 mg	850 mg	Ibuprofeno	0,97#	1,01#

* Todas las dosis administradas como dosis única a menos que se especifique lo contrario.

† AUC se informa como AUC_{0-∞} a menos que se especifique lo contrario.

‡ AUC_{0-24h}.

§ GLUMETZA (metformina HCl comprimidos de liberación prolongada) 500 mg.

¶ Relación de medias aritméticas, valor p de diferencia <0,05.

Relación de medias aritméticas.

Tabla 4: Efecto de los fármacos coadministrados sobre la exposición sistémica a la metformina HCl

Medicamento coadministrado	Dosis de medicamento coadministrado*	Dosis de metformina HCl*	Relación media geométrica (ratio con/sin fármaco coadministrado)		
			Sin efecto = 1,00		
				AUC†	C _{máx.}
Gliburida	5 mg	500 mg‡	Metformina‡	0,98§	0,99§
Furosemida	40 mg	850 mg	Metformina	1,09§	1,22§
Nifedipina	10 mg	850 mg	Metformina	1,16	1,21
Propranolol	40 mg	850 mg	Metformina	0,90	0,94
Ibuprofeno	400 mg	850 mg	Metformina	1,05§	1,07§
Los fármacos que se eliminan por secreción tubular renal pueden aumentar la acumulación de metformina. [Ver Advertencias y Precauciones (Acidosis Láctica) e Interacciones Medicamentosas].					
Cimetidina	400 mg	850 mg	Metformina	1,40	1,61



Los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden causar acidosis metabólica. [Ver Advertencias y Precauciones (Acidosis Láctica) e Interacciones Medicamentosas].					
Topiramato	100 mg [†]	500 mg [†]	Metformina	1,25 [†]	1,17

- * Todas las dosis administradas como dosis única a menos que se especifique lo contrario.
- † AUC se informa como AUC_{0-∞} a menos que se especifique lo contrario.
- ‡ GLUMETZA (metformina HCl comprimidos de liberación prolongada) 500 mg.
- § Relación de medias aritméticas.
- [†] Estado estacionario 100 mg de topiramato cada 12 horas + metformina HCl 500 mg cada 12 horas AUC = AUC_{0-12 horas}.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Dosificación recomendada

- Administre XELEVIA MET por vía oral dos veces al día con las comidas.
- Individualice la dosis de XELEVIA MET sobre la base del régimen actual, la eficacia y la tolerabilidad del paciente.
- La dosis diaria máxima recomendada es de 100 mg de sitagliptina y 2000 mg de clorhidrato de metformina (HCl).
- No corte ni divida los comprimidos de XELEVIA MET.
- La dosis inicial recomendada en pacientes que actualmente no están tratados con metformina es de 50 mg de sitagliptina y 500 mg de metformina HCl dos veces al día, con una escalada gradual de la dosis recomendada para reducir los efectos secundarios gastrointestinales asociados con la metformina.
- La dosis inicial en pacientes ya tratados con metformina debe proporcionar sitagliptina dosificada como 50 mg dos veces al día (dosis diaria total de 100 mg) y la dosis de metformina ya que se está tomando. Para los pacientes que toman metformina HCl 850 mg dos veces al día, la dosis inicial recomendada de XELEVIA MET es de 50 mg de sitagliptina y 1000 mg de metformina HCl dos veces al día.

Recomendaciones de uso en insuficiencia renal

- Evaluar la función renal antes del inicio de XELEVIA MET y periódicamente a partir de entonces.
- XELEVIA MET está contraindicado en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) inferior a 30 ml/min/1,73 m² [ver Contraindicaciones y advertencias y precauciones (Acidosis láctica)].
- XELEVIA MET no se recomienda en pacientes con una TFGe entre 30 y menos de 45 ml/min/1,73 m² porque estos pacientes requieren una dosis de sitagliptina más baja que la disponible en el producto XELEVIA MET de combinación fija.

Interrupción de los procedimientos de imágenes de contraste yodado

Suspender XELEVIA MET en el momento o antes de un procedimiento de imagen de contraste yodado en pacientes con una TFGe entre 30 y 60 ml / min / 1.73 m²; en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática, alcoholismo o insuficiencia cardíaca; o en pacientes a los que se les administrará contraste yodado intraarterial. Reevaluar la TFGe 48 horas después del procedimiento de obtención de





imágenes; reinicie XELEVIA MET si la función renal es estable [ver Advertencias y precauciones (acidosis láctica)].

CONTRAINDICACIONES

XELEVIA MET está contraindicado en pacientes con:

- Insuficiencia renal grave (TFGe inferior a 30 ml/min/1,73 m²) [ver Advertencias y precauciones (Acidosis láctica)].
- Acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis diabética.
- Antecedentes de una reacción de hipersensibilidad grave a XELEVIA MET, sitagliptina o metformina, como anafilaxia o angioedema. [Ver Advertencias y Precauciones (Reacciones de Hipersensibilidad); Reacciones adversas (experiencia post-comercialización).]

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Acidosis láctica

Han habido casos posteriores a la comercialización de acidosis láctica asociada a la metformina, incluidos casos fatales. Estos casos tuvieron un inicio sutil y se acompañaron de síntomas inespecíficos como malestar general, mialgias, dolor abdominal, dificultad respiratoria o aumento de la somnolencia; sin embargo, hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes han ocurrido con acidosis severa. La acidosis láctica asociada a metformina se caracterizó por concentraciones elevadas de lactato en sangre (>5 mmol/ litro), acidosis por brecha aniónica (sin evidencia de cetonuria o cetonemia) y un aumento de la relación lactato/piruvato; Los niveles plasmáticos de metformina fueron generalmente >5 mcg/ml. La metformina disminuye la absorción hepática de lactato aumentando los niveles de lactato en la sangre, lo que puede aumentar el riesgo de acidosis láctica, especialmente en pacientes en riesgo.

Si se sospecha acidosis láctica asociada a metformina, se deben instituir medidas generales de soporte de inmediato en un entorno hospitalario, junto con la interrupción inmediata de XELEVIA MET. En pacientes tratados con XELEVIA MET con diagnóstico o sospecha fuerte de acidosis láctica, se recomienda una hemodiálisis inmediata para corregir la acidosis y eliminar la metformina acumulada (la metformina HCl es dializable, con un aclaramiento de hasta 170 ml/min en buenas condiciones hemodinámicas). La hemodiálisis a menudo ha resultado en la reversión de los síntomas y la recuperación.

Eduque a los pacientes y sus familias sobre los síntomas de la acidosis láctica y, si estos síntomas ocurren, indíqueles que suspendan XELEVIA MET e informen estos síntomas a su proveedor de atención médica.

Para cada uno de los factores de riesgo conocidos y posibles para la acidosis láctica asociada a la metformina, a continuación se proporcionan recomendaciones para reducir el riesgo y controlar la acidosis láctica asociada a la metformina:

Insuficiencia renal

Los casos posteriores a la comercialización de acidosis láctica asociada a metformina ocurrieron principalmente en pacientes con insuficiencia renal significativa. El riesgo de acumulación de metformina y acidosis láctica asociada a metformina aumenta con la gravedad de la insuficiencia renal porque la metformina se excreta sustancialmente por el riñón. Las recomendaciones clínicas basadas en la función renal del paciente incluyen [ver Dosis y Administración (Recomendaciones de Uso en Insuficiencia Renal), Farmacología Clínica (Farmacocinética)]:





- Antes de iniciar XELEVIA MET, obtenga una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe).
- XELEVIA MET está contraindicado en pacientes con una TFGe inferior a 30 ml/min/1,73 m² [ver *Contraindicaciones*].
- XELEVIA MET no se recomienda en pacientes con una TFGe entre 30 y menos de 45 ml/min/1,73 m² porque estos pacientes requieren una dosis de sitagliptina más baja que la disponible en el producto XELEVIA MET de combinación fija.
- Obtener una TFGe al menos una vez al año en todos los pacientes que toman XELEVIA MET. En pacientes con mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal (p. ej., ancianos), la función renal debe evaluarse con mayor frecuencia.

Interacciones medicamentosas

El uso concomitante de XELEVIA MET con fármacos específicos puede aumentar el riesgo de acidosis láctica asociada a metformina: aquellas que deterioran la función renal, producen cambios hemodinámicos significativos, interfieren con el equilibrio ácido-base o aumentan la acumulación de metformina [ver *Interacciones medicamentosas*]. Por lo tanto, considere un monitoreo más frecuente de los pacientes.

Edad 65 años o más

El riesgo de acidosis láctica asociada a la metformina aumenta con la edad del paciente porque los pacientes de edad avanzada tienen una mayor probabilidad de tener insuficiencia hepática, renal o cardíaca que los pacientes más jóvenes. Evaluar la función renal con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada [ver *Uso en poblaciones específicas (Uso en gerontes)*].

Estudios radiológicos con contraste

La administración de agentes de contraste yodados intravasculares en pacientes tratados con metformina ha dado lugar a una disminución aguda de la función renal y a la aparición de acidosis láctica. Suspender XELEVIA MET en el momento de, o antes de, un procedimiento de imágenes de contraste yodado en pacientes con una TFGe entre 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 intraarterial. Vuelva a evaluar la TFGe 48 horas después del procedimiento de diagnóstico por imágenes y reinicie XELEVIA MET si la función renal es estable.

Cirugía y otros procedimientos

La retención de alimentos y líquidos durante procedimientos quirúrgicos o de otro tipo puede aumentar el riesgo de agotamiento del volumen, hipotensión e insuficiencia renal. XELEVIA MET debe suspenderse temporalmente mientras los pacientes hayan restringido la ingesta de alimentos y líquidos.

Estados hipóxicos

Varios de los casos posteriores a la comercialización de acidosis láctica asociada a metformina ocurrieron en el contexto de insuficiencia cardíaca congestiva aguda (particularmente cuando se acompaña de hipoperfusión e hipoxemia). El colapso cardiovascular (shock), el





infarto agudo de miocardio, la sepsis y otras afecciones asociadas con la hipoxemia se han asociado con la acidosis láctica y también pueden causar azotemia prerrenal. Cuando ocurran tales eventos, suspenda XELEVIA MET.

Consumo excesivo de alcohol

El alcohol potencia el efecto de la metformina sobre el metabolismo del lactato y esto puede aumentar el riesgo de acidosis láctica asociada a la metformina. Advertir a los pacientes de evitar el consumo excesivo de alcohol mientras reciben XELEVIA MET.

Insuficiencia hepática

Pacientes con insuficiencia hepática han desarrollado casos de acidosis láctica asociada a metformina. Esto puede deberse a un deterioro del aclaramiento de lactato que resulta en niveles sanguíneos más altos de lactato. Por lo tanto, evite el uso de XELEVIA MET en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática.

Pancreatitis

Ha habido informes de pancreatitis aguda posteriores a la comercialización, incluyendo pancreatitis hemorrágica o necrotizante fatal y no fatal, en pacientes que toman XELEVIA MET. Después del inicio de XELEVIA MET, los pacientes deben ser observados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de pancreatitis. Si se sospecha pancreatitis, XELEVIA MET debe suspenderse de inmediato y se debe iniciar el tratamiento adecuado. Se desconoce si los pacientes con antecedentes de pancreatitis tienen un mayor riesgo de desarrollar pancreatitis mientras usan XELEVIA MET.

Insuficiencia cardíaca

Se ha observado una asociación entre el tratamiento con inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP4) y la insuficiencia cardíaca en los ensayos de resultados cardiovasculares para otros dos miembros de la clase de inhibidores de DPP4. Estos ensayos evaluaron a pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Considere los riesgos y beneficios de XELEVIA MET antes de iniciar el tratamiento en pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca, como aquellos con antecedentes de insuficiencia cardíaca y antecedentes de insuficiencia renal, y observe a estos pacientes en busca de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca durante la terapia. Informar a los pacientes de los síntomas característicos de la insuficiencia cardíaca y que informen inmediatamente de dichos síntomas. Si se desarrolla insuficiencia cardíaca, evalúe y maneje de acuerdo con los estándares actuales de atención y considere la interrupción de XELEVIA MET.

Insuficiencia renal aguda

Ha habido informes posteriores a la comercialización de empeoramiento de la función renal, incluida la insuficiencia renal aguda, que a veces requiere diálisis. Antes del inicio del tratamiento con XELEVIA MET y al menos una vez al año a partir de entonces, se debe evaluar la función renal. En pacientes en los que se prevé el desarrollo de disfunción renal, especialmente en pacientes de edad avanzada, la función renal debe evaluarse con mayor frecuencia y XELEVIA MET debe suspenderse si hay evidencia de insuficiencia renal. XELEVIA





MET está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave [ver Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones (Acidosis Láctica)].

Deficiencia de vitamina B12

En ensayos clínicos controlados de metformina de 29 semanas de duración, se observó una disminución a los niveles subnormales de los niveles séricos de vitamina B₁₂ previamente normales en aproximadamente el 7% de los pacientes. Tal disminución, posiblemente debido a la interferencia con la absorción de B₁₂ del complejo del factor intrínseco B₁₂, puede estar asociada con anemia, pero parece ser rápidamente reversible con la interrupción de la suplementación con metformina o vitamina B₁₂. Ciertos individuos (aquellos con ingesta o absorción inadecuada de vitamina B₁₂ o calcio) parecen estar predispuestos a desarrollar niveles subnormales de vitamina B₁₂. Mida los parámetros hematológicos anualmente y las mediciones de vitamina B₁₂ a intervalos de 2 a 3 años en pacientes en tratamiento con XELEVIA MET y controle cualquier anomalía [ver *Reacciones adversas (Experiencia en ensayos clínicos)*].

Hipoglucemia con uso concomitante con insulina o secretagogos de insulina

XELEVIA MET puede aumentar el riesgo de hipoglucemia cuando se combina con insulina y/o un secretagogo de insulina (por ejemplo, sulfonilurea) [ver *Reacciones adversas*]. Se puede requerir una dosis más baja de insulina o secretagogo de insulina para minimizar el riesgo de hipoglucemia cuando se usa en combinación con XELEVIA MET [ver *Interacciones medicamentosas*].

Reacciones de hipersensibilidad

Han habido informes posteriores a la comercialización de reacciones graves de hipersensibilidad en pacientes tratados con sitagliptina, uno de los componentes de XELEVIA MET. Estas reacciones incluyen anafilaxia, angioedema y afecciones exfoliativas de la piel, incluido el síndrome de Stevens-Johnson. El inicio de estas reacciones ocurrió dentro de los primeros 3 meses después del inicio del tratamiento con sitagliptina, con algunos informes que ocurrieron después de la primera dosis. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, suspenda XELEVIA MET, evalúe otras posibles causas del evento e instituya un tratamiento alternativo para la diabetes (ver *Contraindicaciones Y Reacciones Adversas*).

También se ha notificado angioedema con otros inhibidores de la DPP-4. Tenga cuidado en un paciente con antecedentes de angioedema con otro inhibidor de DPP-4 porque se desconoce si dichos pacientes estarán predispuestos al angioedema con XELEVIA MET.

Artralgia severa e incapacitante

Ha habido informes posteriores a la comercialización de artralgia grave e incapacitante en pacientes que toman inhibidores de DPP-4. El tiempo hasta el inicio de los síntomas después del inicio de la terapia farmacológica varió de un día a años. Los pacientes experimentaron alivio de los síntomas al suspender el medicamento. Un subconjunto de pacientes experimentó una recurrencia de los síntomas al reiniciar el mismo fármaco o un inhibidor diferente de DPP-4. Considere los inhibidores de DPP-4 como una posible causa de dolor articular severo y suspenda el medicamento si es apropiado.

Penfigoide ampolloso





Se han notificado casos posteriores a la comercialización de penfigoide ampolloso que requieren hospitalización con el uso de inhibidores de DPP-4. En los casos notificados, los pacientes generalmente se recuperaron con tratamiento inmunosupresor tópico o sistémico y la interrupción del inhibidor de DPP-4. Indique a los pacientes que informen sobre el desarrollo de ampollas o erosiones mientras reciben XELEVIA MET. Si se sospecha de penfigoide ampolloso, XELEVIA MET debe suspenderse y se debe considerar la derivación a un dermatólogo para el diagnóstico y el tratamiento adecuado.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

La Tabla 5 presenta interacciones farmacológicas clínicamente significativas con XELEVIA MET:

Tabla 5: Interacciones farmacológicas clínicamente significativas con XELEVIA MET

Inhibidores de la anhidrasa carbónica	
<i>Impacto clínico:</i>	Los inhibidores de la anhidrasa carbónica con frecuencia causan una disminución en el bicarbonato sérico e inducen una brecha no aniónica, acidosis metabólica hiperclorémica. El uso concomitante de estos medicamentos con XELEVIA MET puede aumentar el riesgo de acidosis láctica.
<i>Intervención:</i>	Considere un monitoreo más frecuente de estos pacientes.
<i>Ejemplos:</i>	Topiramato, zonisamida, acetazolamida o diclorfenamida.
Medicamentos que reducen el aclaramiento de metformina	
<i>Impacto clínico:</i>	El uso concomitante de fármacos que interfieren con los sistemas comunes de transporte tubular renal implicados en la eliminación renal de la metformina (por ejemplo, transportador catiónico orgánico-2 [OCT ₂] / inhibidores de la extrusión de múltiples fármacos y toxinas [MATE]) podría aumentar la exposición sistémica a la metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica [ver <i>Farmacología Clínica (Farmacocinética)</i>].
<i>Intervención:</i>	Considere los beneficios y riesgos del uso concomitante con XELEVIA MET.
<i>Ejemplos:</i>	Ranolazina, vandetanib, dolutegravir y cimetidina.
Alcohol	
<i>Impacto clínico:</i>	Se sabe que el alcohol potencia el efecto de la metformina sobre el metabolismo del lactato.
<i>Intervención:</i>	Advertir a los pacientes contra la ingesta de alcohol mientras reciben XELEVIA MET.
Secretagogos de insulina o insulina	
<i>Impacto clínico:</i>	La coadministración de XELEVIA MET con un secretagogo de insulina (por ejemplo, sulfonilurea) o insulina puede aumentar el riesgo de hipoglucemia.
<i>Intervención:</i>	Los pacientes que reciben un secretagogo de insulina o insulina pueden requerir dosis más bajas del secretagogo de insulina o insulina.



Medicamentos que afectan el control glucémico	
<i>Impacto clínico:</i>	Ciertos medicamentos tienden a producir hiperglucemia y pueden conducir a la pérdida del control glucémico.
<i>Intervención:</i>	Cuando se administran tales medicamentos a un paciente que recibe XELEVIA MET, observe al paciente de cerca para detectar la pérdida del control de la glucosa en sangre. Cuando se retiran dichos medicamentos de un paciente que recibe XELEVIA MET, observe de cerca al paciente para detectar hipoglucemia.
<i>Ejemplos:</i>	Tiazidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiazinas, productos para la tiroides, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, bloqueadores de los canales de calcio e isoniazida.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de riesgo

Los limitados datos disponibles con XELEVIA MET en mujeres embarazadas no son suficientes para informar un riesgo de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo asociado al medicamento. Los estudios publicados con el uso de metformina durante el embarazo no han informado una asociación clara con la metformina y el riesgo importante de malformación congénita o aborto espontáneo [ver Datos]. Existen riesgos para la madre y el feto asociados con la diabetes mal controlada en el embarazo [ver Consideraciones clínicas]. No se observaron efectos adversos en el desarrollo cuando se administró sitagliptina a ratas y conejos preñados durante la organogénesis a dosis orales de hasta 30 veces y 20 veces, respectivamente, la dosis clínica de 100 mg, basada en el AUC. No se observaron efectos adversos en el desarrollo cuando se administró metformina a ratas y conejos Sprague Dawley preñados durante la organogénesis a dosis de hasta 2 y 6 veces, respectivamente, una dosis clínica de 2000 mg, según el área de superficie corporal [ver Datos].

El riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes es del 6-10% en mujeres con diabetes pregestacional con una hemoglobina A1c >7% y se ha informado que es tan alto como 20-25% en mujeres con una hemoglobina A1c >10%. En la población general de los Estados Unidos, el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazo clínicamente reconocidos es del 2-4% y 15-20% respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embrionario/fetal asociado a la enfermedad

La diabetes mal controlada en el embarazo aumenta el riesgo materno de cetoacidosis diabética, preeclampsia, abortos espontáneos, parto prematuro y complicaciones del parto. La diabetes mal controlada aumenta el riesgo fetal de defectos congénitos importantes, morbilidad relacionada con el nacimiento muerto y la macrosomía.

Datos

Datos humanos



Los datos publicados de los estudios posteriores a la comercialización no informan una asociación clara entre la metformina y los principales defectos de nacimiento, el aborto espontáneo o los resultados adversos maternos o fetales, cuando se usa metformina durante el embarazo. Sin embargo, estos estudios no pueden establecer definitivamente la ausencia de ningún riesgo debido a las limitaciones metodológicas, incluido el tamaño pequeño de la muestra y los grupos de comparación inconsistentes.

Datos de animales

Sitagliptina y metformina

No se realizaron estudios de reproducción animal con la coadministración de sitagliptina y metformina.

Sitagliptina

En estudios de desarrollo embrionario, la sitagliptina administrada a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis (día de gestación 6 a 20) no afectó negativamente los resultados del desarrollo a dosis orales de hasta 250 mg/kg (30 veces la dosis clínica de 100 mg) y 125 mg/kg (20 veces la dosis clínica de 100 mg), respectivamente, según el AUC. Las dosis más altas en ratas asociadas con toxicidad materna aumentaron la incidencia de malformaciones de las costillas en la descendencia a 1000 mg/kg, o aproximadamente 100 veces la dosis clínica, según el AUC. Se observó transferencia placentaria de sitagliptina en ratas y conejos preñados.

La sitagliptina administrada a ratas hembra desde el día 6 de gestación hasta el día 21 de la lactancia no causó toxicidad funcional o conductual en crías de ratas a dosis de hasta 1000 mg/kg.

Metformina

La metformina no causó efectos adversos en el desarrollo cuando se administró a ratas y conejos Sprague Dawley preñados de hasta 600 mg/kg/día durante el período de organogénesis. Esto representa una exposición de aproximadamente 2 y 6 veces una dosis clínica de 2000 mg basada en el área de superficie corporal (mg/m²) para ratas y conejos, respectivamente.

Lactancia

Resumen de riesgo

No hay información con respecto a la presencia de XELEVIA MET en la leche materna, los efectos sobre el lactante amamantado o los efectos sobre la producción de leche. Estudios publicados limitados informan que la metformina está presente en la leche materna [ver Datos]. No hay informes de efectos adversos en los lactantes amamantados expuestos a la metformina. No hay información sobre los efectos de la metformina en la producción de leche. La sitagliptina está presente en la leche de rata y, por lo tanto, posiblemente presente en la leche materna [ver Datos]. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de XELEVIA MET y cualquier efecto adverso potencial en el bebé amamantado de XELEVIA MET o de la afección materna subyacente.

Datos

Sitagliptina

La sitagliptina se secreta en la leche de ratas lactantes en una proporción de leche a plasma de 4:1.

Metformina

Los estudios clínicos de lactancia publicados informan que la metformina está presente en la leche humana, lo que resultó en dosis infantiles de aproximadamente 0,11% a 1% de la dosis ajustada al peso materno y una relación leche/plasma que oscila entre 0,13 y 1.





Sin embargo, los estudios no se diseñaron para establecer definitivamente el riesgo de uso de metformina durante la lactancia debido al pequeño tamaño de la muestra y a los datos limitados de eventos adversos recopilados en lactantes.

Hembras y machos con potencial reproductivo

Discuta el potencial de embarazo no deseado con mujeres premenopáusicas, ya que la terapia con metformina puede provocar la ovulación en algunas mujeres anovulatorias.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de XELEVIA MET en pacientes pediátricos.

Se realizaron tres estudios doble ciego controlados con placebo de 20 semanas, cada uno con extensiones de 34 semanas, para evaluar la eficacia y la seguridad de la sitagliptina en 410 pacientes pediátricos de 10 a 17 años con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlada, con o sin terapia con insulina (HbA1c 6,5-10% para pacientes que no reciben insulina, HbA1c 7-10% para pacientes con insulina). Al ingreso al estudio, los pacientes del estudio 1 no fueron tratados con agentes antihiper glucémicos orales; los pacientes en los estudios 2 y 3 estaban en tratamiento con metformina tolerada al máximo. El criterio de valoración primario de eficacia fue el cambio desde el inicio en la HbA1c después de 20 semanas de tratamiento. Los análisis primarios de eficacia preespecificados incluyeron datos del estudio 1 y datos agrupados de los estudios 2 y 3, independientemente del rescate glucémico o la interrupción del tratamiento.

En ambos análisis de eficacia, el efecto del tratamiento con sitagliptina no fue significativamente diferente del placebo. En el estudio 1, la HbA1c basal media fue del 7,5%, y el 12% de los pacientes estaban en tratamiento con insulina. En la semana 20, el cambio desde el inicio en la HbA1c en pacientes tratados con sitagliptina (N = 95) fue del 0,06% en comparación con el 0,23% en pacientes tratados con placebo (N = 95), una diferencia de -0,17% (IC del 95%: -0,62, 0,28). En los estudios 2 y 3, la HbA1c basal media fue del 8,0%, el 15% de los pacientes tomaban insulina y el 72% recibían dosis de metformina HCl superiores a 1.500 mg diarios. En la semana 20, el cambio desde el inicio en la HbA1c en pacientes tratados con sitagliptina (N = 107) fue de -0,23% en comparación con 0,09% en pacientes tratados con placebo (N = 113), una diferencia de -0,33% (IC del 95%: -0,70, 0,05).

Uso en gerontes

XELEVIA MET

En general, la selección de dosis para un paciente de edad avanzada debe ser cautelosa, generalmente comenzando en el extremo inferior del rango de dosificación, lo que refleja la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y de enfermedad concomitante u otra terapia farmacológica y el mayor riesgo de acidosis láctica. La función renal debe evaluarse con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada. [Ver *Contraindicaciones; Advertencias y precauciones (acidosis láctica, insuficiencia renal aguda); Farmacología Clínica (Farmacocinética).*]

Sitagliptina

Del número total de sujetos (N = 3884) en estudios clínicos de sitagliptina, 725 pacientes tenían 65 años o más, mientras que 61 pacientes tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o la efectividad entre los sujetos de 65 años o más y los





sujetos más jóvenes. Si bien esta y otras experiencias clínicas reportadas no han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y los más jóvenes, no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos individuos mayores.

Metformina

Los estudios clínicos controlados de metformina no incluyeron un número suficiente de pacientes de edad avanzada para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes, aunque otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y los pacientes jóvenes.

Insuficiencia renal

XELEVIA MET

XELEVIA MET no se recomienda en pacientes con una TFGe entre 30 y menos de 45 ml/min/1,73m² porque estos pacientes requieren una dosis de sitagliptina más baja que la disponible en el producto XELEVIA MET combinado de dosis fija. XELEVIA MET está contraindicado en insuficiencia renal grave, pacientes con una TFGe inferior a 30 ml/min/1,73 m². [Ver Dosis y Administración (Recomendaciones de Uso en Insuficiencia Renal), Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones (Acidosis Láctica) y Farmacología Clínica (Farmacocinética)].

Sitagliptina

La sitagliptina se excreta por el riñón, y la exposición a la sitagliptina aumenta en pacientes con insuficiencia renal. [Ver Farmacología Clínica (Farmacocinética).]

Metformina

La metformina se excreta sustancialmente por el riñón, y el riesgo de acumulación de metformina y acidosis láctica aumenta con el grado de insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

El uso de metformina en pacientes con insuficiencia hepática se ha asociado con algunos casos de acidosis láctica. XELEVIA MET no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática. [Ver Advertencias y Precauciones (Acidosis Láctica)].

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas también se discuten en otra parte del prospecto:

- Acidosis láctica [ver Advertencias y precauciones (acidosis láctica)]
- Pancreatitis [ver Advertencias y precauciones (pancreatitis)]
- Insuficiencia cardíaca [ver Advertencias y precauciones (insuficiencia cardíaca)]
- Insuficiencia renal aguda [ver Advertencias y precauciones (insuficiencia renal aguda)]
- Deficiencia de vitamina B₁₂ [ver Advertencias y precauciones (deficiencia de vitamina B12)]
- Hipoglucemia con uso concomitante con insulina o secretagogos de insulina [ver Advertencias y precauciones (hipoglucemia con uso concomitante con insulina o secretagogos de insulina)]
- Reacciones de hipersensibilidad [ver Advertencias y precauciones (reacciones de hipersensibilidad)]





- Artralgia grave e incapacitante [ver Advertencias y precauciones (Artralgia grave e incapacitante)]
- Penfigoide ampoloso [ver Advertencias y Precauciones (Penfigoide Ampoloso)]

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Coadministración de sitagliptina y metformina en pacientes con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlada con dieta y ejercicio

La Tabla 6 resume las reacciones adversas más comunes (5% de los pacientes) notificadas (independientemente de la evaluación de causalidad por parte del investigador) en un estudio factorial controlado con placebo de 24 semanas en el que la sitagliptina y la metformina se coadministraron a pacientes con diabetes tipo 2 inadecuadamente controladas con dieta y ejercicio.

Tabla 6: Sitagliptina y metformina coadministradas a pacientes con diabetes tipo 2 inadecuadamente controladas con dieta y ejercicio:

Reacciones adversas notificadas (independientemente de la evaluación de causalidad por parte del investigador) en el 5% de los pacientes que recibieron tratamiento combinado (y mayores que en los pacientes que recibieron placebo)*

	Número de pacientes (%)			
	Placebo	Sitagliptina 100 mg una vez al día	Metformina HCl 500 mg/ Metformina HCl 1000 mg dos veces al día [†]	Sitagliptina 50 mg dos veces al día + Metformina HCl 500 mg/ Metformina HCl 1000 mg dos veces al día [†]
	N = 176	N = 179	N = 364 [†]	N = 372 [†]
Diarrea	7 (4,0)	5 (2,8)	28 (7,7)	28 (7,5)
Infección del tracto respiratorio superior	9 (5,1)	8 (4,5)	19 (5,2)	23 (6,2)
Jaqueca	5 (2,8)	2 (1,1)	14 (3,8)	22 (5,9)

* Población con intención de tratar.

[†] datos agrupados para los pacientes que recibieron las dosis más bajas y más altas de metformina.



Terapia complementaria con sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlada con metformina sola

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

Reacciones adversas gastrointestinales

Las incidencias de experiencias adversas gastrointestinales preseleccionadas en pacientes tratados con sitagliptina y metformina fueron similares a las notificadas para pacientes tratados con metformina sola. Véase el cuadro 7.

Tabla 7: Reacciones adversas gastrointestinales preseleccionadas (independientemente de la evaluación de causalidad del investigador) notificadas en pacientes con diabetes tipo 2 que reciben sitagliptina y metformina

	Número de pacientes (%)					
	Estudio de sitagliptina y metformina en pacientes inadecuadamente controlados con dieta y ejercicio				Estudio de sitagliptina complementaria en pacientes inadecuadamente controlados con metformina sola	
	Placebo	Sitagliptina 100 mg una vez al día	Metformina HCl 500 mg/ Metformina HCl 1000 mg dos veces al día*	Sitagliptina 50 mg dos veces al día + Metformina HCl 500 mg/ Metformina HCl 1000 mg dos veces al día*	Placebo y metformina HCl ≥ 1500 mg al día	Sitagliptina 100 mg una vez al día y Metformina HCl ≥ 1500 mg al día
N = 176	N = 179	N = 364	N = 372	N = 237	N = 464	
Diarrea	7 (4,0)	5 (2,8)	28 (7,7)	28 (7,5)	6 (2,5)	11 (2,4)
Náuseas	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 (2,2)	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)

* Datos agrupados para los pacientes que recibieron las dosis más bajas y más altas de metformina.

† Las molestias abdominales se incluyeron en el análisis del dolor abdominal en el estudio de la terapia inicial.

Sitagliptina en combinación con metformina y glimepirida



En un estudio controlado con placebo de 24 semanas de sitagliptina 100 mg como tratamiento complementario en pacientes con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlados con metformina y glimepirida (sitagliptina, N = 116; placebo, N = 113), las reacciones adversas informadas independientemente de la evaluación de causalidad por parte del investigador en el 5% de los pacientes tratados con sitagliptina y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo fueron: hipoglucemia (Tabla 3) y cefalea (6,9%, 2,7%).

Sitagliptina en combinación con metformina y rosiglitazona

En un estudio controlado con placebo de sitagliptina 100 mg como tratamiento complementario en pacientes con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlados con metformina y rosiglitazona (sitagliptina, N = 181; placebo, N = 97), las reacciones adversas informadas independientemente de la evaluación de causalidad por parte del investigador hasta la semana 18 en el 5% de los pacientes tratados con sitagliptina y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo fueron: infección del tracto respiratorio superior (sitagliptina, 5,5%; placebo, 5,2%) y nasofaringitis (6,1%, 4,1%). Hasta la semana 54, las reacciones adversas notificadas independientemente de la evaluación de causalidad por parte del investigador en el 5% de los pacientes tratados con sitagliptina y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo fueron: infección del tracto respiratorio superior (sitagliptina, 15,5%; placebo, 6,2%), nasofaringitis (11,0%, 9,3%), edema periférico (8,3%, 5,2%) y dolor de cabeza (5,5%, 4,1%).

Sitagliptina en combinación con metformina e insulina

En un estudio controlado con placebo de 24 semanas de sitagliptina 100 mg como tratamiento complementario en pacientes con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlados con metformina e insulina (sitagliptina, N = 229; placebo, N = 233), la única reacción adversa informada independientemente de la evaluación del investigador de la causalidad en el 5% de los pacientes tratados con sitagliptina y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo fue la hipoglucemia (Tabla ≥8).

Hipoglucemia

En los estudios anteriores (N = 5), las reacciones adversas de hipoglucemia se basaron en todos los informes de hipoglucemia sintomática; no se requirió una medición simultánea de glucosa, aunque la mayoría (77%) de los informes de hipoglucemia se acompañaron de una medición de glucosa en sangre ≤ 70 mg / dL. Cuando la combinación de sitagliptina y metformina se coadministró con una sulfonilurea o con insulina, el porcentaje de pacientes que informaron al menos una reacción adversa de hipoglucemia fue mayor que el observado con placebo y metformina coadministrada con una sulfonilurea o con insulina (Tabla 8).

Tabla 8: Incidencia y tasa de hipoglucemia* (independientemente de la evaluación de causalidad por parte del investigador) en estudios clínicos controlados con placebo de sitagliptina en combinación con metformina coadministrada con glimepirida o insulina

Complemento a Glimepirida + Metformina (24 semanas)	Sitagliptina 100 mg + Metformina + Glimepirida	Placebo + Metformina + Glimepirida
	N = 116	N = 113
En general (%)	19 (16,4)	1 (0,9)
Tasa (episodios/paciente-año) [†]	0,82	0,02



Grave (%)†	0 (0,0)	0 (0,0)
Complemento a la insulina + metformina (24 semanas)	Sitagliptina 100 mg + Metformina + Insulina	Placebo + Metformina + Insulina
	N = 229	N = 233
En general (%)	35 (15,3)	19 (8,2)
Tasa (episodios/paciente-año)†	0,98	0,61
Grave (%)‡	1 (0,4)	1 (0,4)

* Las reacciones adversas de hipoglucemia se basaron en todos los informes de hipoglucemia sintomática; no se requirió una medición simultánea de glucosa: población con intención de tratar.

† Basado en el número total de eventos (es decir, un solo paciente puede haber tenido múltiples eventos).

‡ Los eventos graves de hipoglucemia se definieron como aquellos eventos que requieren asistencia médica o que exhiben un nivel deprimido/ pérdida de conciencia o convulsiones.

La incidencia general de reacciones adversas notificadas de hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlada con dieta y ejercicio fue del 0,6% en pacientes que recibieron placebo, del 0,6% en pacientes que recibieron sitagliptina sola, del 0,8% en pacientes que recibieron metformina sola y del 1,6% en pacientes que recibieron sitagliptina en combinación con metformina. En pacientes con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlada con metformina sola, la incidencia general de reacciones adversas de hipoglucemia fue del 1,3% en pacientes que recibieron sitagliptina adicional y del 2,1% en pacientes que recibieron placebo complementario.

En el estudio de sitagliptina y terapia combinada complementaria con metformina y rosiglitazona, la incidencia general de hipoglucemia fue del 2,2% en pacientes que recibieron sitagliptina adicional y del 0,0% en pacientes que recibieron placebo adicional hasta la semana 18. Hasta la semana 54, la incidencia general de hipoglucemia fue del 3,9% en los pacientes que recibieron sitagliptina adicional y del 1,0% en los pacientes que recibieron placebo complementario.

En un estudio adicional de 30 semanas controlado con placebo de pacientes con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlado con metformina que comparó el mantenimiento de sitagliptina 100 mg versus retiro de sitagliptina al iniciar la terapia con insulina basal, la tasa de eventos y la incidencia de hipoglucemia sintomática documentada (medición de glucosa en sangre ≤ 70 mg/dL) no difirieron entre los grupos de sitagliptina y placebo.

Signos vitales y electrocardiogramas

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

Pancreatitis

En un análisis agrupado de 19 ensayos clínicos doble ciego que incluyeron datos de 10.246 pacientes aleatorizados para recibir sitagliptina 100 mg/día (N=5429) o control correspondiente (activo o placebo) (N=4817), la incidencia de pancreatitis aguda fue de 0,1 por



100 pacientes-año en cada grupo (4 pacientes con un evento en 4708 pacientes-año para sitagliptina y 4 pacientes con un evento en 3942 pacientes-año para control).

Sitagliptina

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

Metformina

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

Pruebas de laboratorio

Sitagliptina

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

Metformina

En ensayos clínicos controlados de metformina de 29 semanas de duración, se observó una disminución a niveles subnormales de niveles séricos de vitamina B₁₂ previamente normales, sin manifestaciones clínicas, en aproximadamente el 7% de los pacientes. Tal disminución, posiblemente debido a la interferencia con la absorción de B₁₂ del complejo del factor intrínseco B₁₂, es, sin embargo, muy raramente asociada con la anemia y parece ser rápidamente reversible con la interrupción de la suplementación con metformina o vitamina B₁₂.

Experiencia post-comercialización

Se han identificado reacciones adversas adicionales durante el uso posterior a la aprobación de XELEVIA MET, sitagliptina o metformina. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a drogas.

Reacciones de hipersensibilidad que incluyen anafilaxia, angioedema, erupción cutánea, urticaria, vasculitis cutánea y afecciones exfoliativas de la piel, incluido el síndrome de Stevens-Johnson; infección del tracto respiratorio superior; elevaciones de enzimas hepáticas; pancreatitis aguda, incluyendo pancreatitis hemorrágica y necrotizante mortal y no mortal [ver *Indicaciones y Uso*]; empeoramiento de la función renal, incluida la insuficiencia renal aguda (que a veces requiere diálisis) y nefritis tubulointersticial; artralgia grave e incapacitante; penfigoide ampoloso; estreñimiento; vómitos; dolor de cabeza; mialgia; dolor en las extremidades; dolor de espalda; prurito; ulceración bucal; estomatitis; lesión hepática colestásica, hepatocelular y hepatocelular mixta; rabdomiólisis.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

XELEVIA MET



No se han realizado estudios en animales con los productos combinados en XELEVIA MET para evaluar carcinogénesis, mutagénesis, o deterioro de la fertilidad. Los siguientes datos se basan en los hallazgos de los estudios con sitagliptina y metformina individualmente.

Sitagliptina

Se realizó un estudio de carcinogenicidad de dos años en ratas macho y hembra 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 de carcinoma hepático en hembras a 500 mg/kg. Esta dosis da como resultado exposiciones aproximadamente 60 veces la exposición humana a la dosis máxima diaria recomendada en humanos adultos (MRHD) de 100 mg /día según las comparaciones de AUC. No se observaron tumores hepáticos a 150 mg/kg, aproximadamente 20 veces la exposición humana en la MRHD. Se realizó un 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 hubo aumento en la incidencia de tumores en ningún órgano hasta 500 mg/kg, aproximadamente 70 veces la exposición humana en la MRHD. La sitagliptina no fue mutagénica ni clastogénica con o sin activación metabólica en el ensayo de mutagenicidad bacteriana de Ames, un ensayo de aberración cromosómica del ovario de hámster chino (CHO), un ensayo citogenético *in vitro* en CHO, un ensayo de elución alcalina de ADN de hepatocitos de rata *in vitro* y un ensayo de micronúcleos *in vivo*.

En estudios de fertilidad en ratas con dosis orales de sonda de 125, 250 y 1000 mg / kg, los machos fueron tratados durante 4 semanas antes del apareamiento, durante el apareamiento, hasta la terminación programada (aproximadamente 8 semanas en total), y las hembras fueron tratadas 2 semanas antes del apareamiento hasta el día 7 de gestación. No se observó ningún efecto adverso sobre la fertilidad a 125 mg/kg (aproximadamente 12 veces la exposición humana a la MRHD de 100 mg/día según las comparaciones de AUC). A dosis más altas, se observó un aumento de las reabsorciones no relacionadas con la dosis en las hembras (aproximadamente 25 y 100 veces la exposición humana en la MRHD basada en la comparación del AUC).

Metformina

Se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo en ratas (duración de la dosificación de 104 semanas) y ratones (duración de la dosificación de 91 semanas) a dosis de hasta 900 mg/kg/día e incluyendo 1500 mg/kg/día, respectivamente. Estas dosis son aproximadamente cuatro veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos de 2000 mg según las comparaciones de áreas de superficie corporal. No se encontró evidencia de carcinogenicidad con metformina en ratones machos o hembras. Del mismo modo, no se observó potencial tumorigénico con metformina en ratas macho. Sin embargo, hubo una mayor incidencia de pólipos uterinos estromales benignos en ratas hembra tratadas con 900 mg/kg/día.

No hubo evidencia de un potencial mutagénico de 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 en la prueba de micronúcleos de ratón *in vivo* también fueron negativos. La fertilidad de ratas macho o hembra no se vio afectada por la metformina 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 de áreas de superficie corporal.

ESTUDIOS CLÍNICOS





La coadministración de sitagliptina y metformina se ha estudiado en pacientes con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlada con dieta y ejercicio y en combinación con otros agentes antihiper glucémicos.

Ninguno de los estudios de eficacia clínica descritos a continuación se realizó con XELEVIA MET; sin embargo, se demostró bioequivalencia de XELEVIA MET con comprimidos coadministrados de sitagliptina y metformina HCl.

Coadministración de sitagliptina y metformina en pacientes con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlada con dieta y ejercicio

Un total de 1091 pacientes con diabetes tipo 2 y control glucémico inadecuado en la dieta y el ejercicio participaron en un estudio factorial aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 24 semanas de duración diseñado para evaluar la eficacia de la coadministración de sitagliptina y metformina. Los pacientes con un agente antihiper glucémico (N = 541) se sometieron a un período de dieta, ejercicio y lavado de medicamentos de hasta 12 semanas de duración. Después del período de lavado, los pacientes con control glucémico inadecuado (A1C 7,5% a 11%) fueron aleatorizados después de completar un período de 2 semanas de placebo para un solo ciego. Los pacientes que no tomaban agentes antihiper glucémicos al ingreso al estudio (N = 550) con un control glucémico inadecuado (A1C 7,5% a 11%) ingresaron inmediatamente al período de pre-inclusión con placebo simple ciego de 2 semanas y luego fueron aleatorizados. Aproximadamente el mismo número de pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo, 100 mg de sitagliptina una vez al día, 500 mg o 1000 mg de metformina HCl dos veces al día, o 50 mg de sitagliptina dos veces al día en combinación con 500 mg o 1000 mg de metformina HCl dos veces al día. Los pacientes que no alcanzaron los objetivos glucémicos específicos durante el estudio fueron tratados con gliburida (glibenclamida) de rescate.

La coadministración de sitagliptina y metformina proporcionó mejoras significativas en la A1C, la GPA y la PPG de 2 horas en comparación con placebo, con metformina sola y con sitagliptina sola (Tabla 9, Figura 1). Las reducciones medias desde el inicio en la A1C fueron generalmente mayores para los pacientes con valores basales de A1C más altos. Para los pacientes que no tomaban un agente antihiper glucémico al ingreso al estudio, las reducciones medias desde el inicio en A1C fueron: sitagliptina 100 mg una vez al día, 1,1%; metformina HCl 500 mg bid, 1,1%; metformina HCl 1000 mg bid, 1,2%; sitagliptina 50 mg bid con metformina HCl 500 mg bid, 1,6%; sitagliptina 50 mg bid con metformina HCl 1000 mg bid, 1,9%; y para los pacientes que recibieron placebo, 0,2%. Los efectos lipídicos fueron generalmente neutros. La disminución del peso corporal en los grupos que recibieron sitagliptina en combinación con metformina fue similar a la de los grupos que recibieron metformina sola o placebo.

Tabla 9: Parámetros glucémicos en la visita final (estudio de 24 semanas) para sitagliptina y metformina, solas y en combinación en pacientes con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlada con dieta y ejercicio*

	Placebo	Sitagliptina 100 mg una vez al día	Metformin a HCl	Metformina HCl	Sitagliptina 50 mg dos veces al día +	Sitagliptina 50 mg dos veces al día +



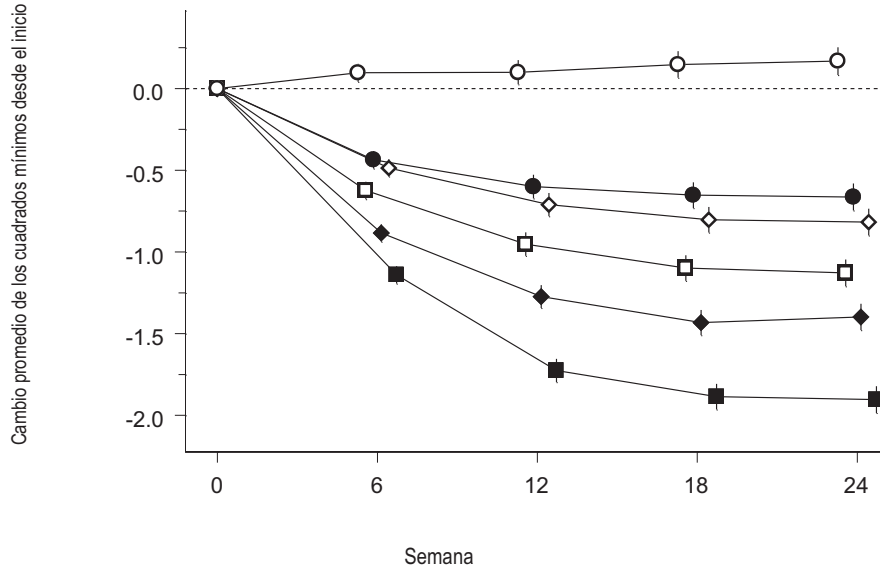
			500 mg dos veces al día	1000 mg dos veces al día	Metformina HCl 500 mg dos veces al día	Metformina HCl 1000 mg dos veces al día
A1C (%)	N = 165	N = 175	N = 178	N = 177	N = 183	N = 178
Línea de base (media)	8,7	8,9	8,9	8,7	8,8	8,8
Cambio desde el inicio (media ajustada [†])	0,2	-0,7	-0,8	-1,1	-1,4	-1,9
Diferencia con placebo (media ajustada [†]) (IC del 95%)		-0,8 [‡] (-1,1; -0,6)	-1,0 [‡] (-1,2; -0,8)	-1,3 [‡] (-1,5; -1,1)	-1,6 [‡] (-1,8; -1,3)	-2,1 [‡] (-2,3; -1,8)
Pacientes (%) que alcanzan A1C <7%	15 (9%)	35 (20%)	41 (23%)	68 (38%)	79 (43%)	118 (66%)
% Pacientes que reciben medicación de rescate	32	21	17	12	8	2
FPG (mg/dL)	N = 169	N = 178	N = 179	N = 179	N = 183	N = 180
Línea de base (media)	196	201	205	197	204	197
Cambio desde el inicio (media ajustada [†])	6	-17	-27	-29	-47	-64
Diferencia con placebo (media ajustada [†]) (IC del 95%)		-23 [‡] (-33; -14)	-33 [‡] (-43; -24)	-35 [‡] (-45; -26)	-53 [‡] (-62; -43)	-70 [‡] (-79; -60)
PPG de 2 horas (mg/dL)	N = 129	N = 136	N = 141	N = 138	N = 147	N = 152
Línea de base (media)	277	285	293	283	292	287
Cambio desde el inicio (media ajustada [†])	0	-52	-53	-78	-93	-117
Diferencia con placebo (media ajustada [†]) (IC del 95%)		-52 [‡] (-67; -37)	-54 [‡] (-69; -39)	-78 [‡] (-93; -63)	-93 [‡] (-107; -78)	-117 [‡] (-131; -102)

* Población con intención de tratar utilizando la última observación en el estudio antes de la terapia de rescate con gliburida (glibenclamida).

[†] Promedio de cuadrados mínimos ajustado por el estado previo de la terapia antihiper glucémica y el valor basal.

[‡] p<0,001 en comparación con placebo.

Figura 1: Cambio promedio desde el inicio para la A1C (%) durante 24 semanas con sitagliptina y metformina, solas y en combinación en pacientes con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlada con dieta y ejercicio*



○ Placebo	□ Metformina 1000 mg b.i.d.
● Sitagliptina 100 mg q.d.	◆ Sitagliptina 50 mg b.i.d. + Metformina 500 mg b.i.d.
◇ Metformina 500 mg b.i.d.	■ Sitagliptina 50 mg b.i.d. + Metformina 1000 mg b.i.d.

* Población de todos los pacientes tratados: promedio cuadrados mínimos ajustado por la terapia antihiper glucémica previa y el valor basal.

La terapia de combinación inicial o el mantenimiento de la terapia de combinación deben ser individualizados y se dejan a la discreción del proveedor de atención médica.

Terapia complementaria con sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlada con metformina sola

Un total de 701 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 24 semanas diseñado para evaluar la eficacia de la sitagliptina en combinación con metformina. Los pacientes que ya tomaban metformina (N = 431) a una dosis de al menos 1500 mg por día fueron aleatorizados después de completar un periodo de 2 semanas de pre-inclusión con placebo simple ciego. Los pacientes que recibieron metformina y otro agente antihiper glucémico (N = 229) y los pacientes que no recibieron ningún agente antihiper glucémico (fuera de la terapia durante al menos 8 semanas, N = 41) fueron aleatorizados después de un periodo de ejecución de aproximadamente 10 semanas con metformina HCl (a una dosis de al menos 1500 mg por día) en monoterapia. Los pacientes fueron aleatorizados a la adición de 100 mg de sitagliptina o placebo, administrados una vez al día. Los pacientes que no alcanzaron los objetivos glucémicos específicos durante los estudios fueron tratados con rescate de pioglitazona.



En combinación con metformina, la sitagliptina proporcionó mejoras significativas en A1C, FPG y PPG de 2 horas en comparación con placebo con metformina (Tabla 10). La terapia glucémica de rescate se utilizó en el 5% de los pacientes tratados con sitagliptina 100 mg y en el 14% de los pacientes tratados con placebo. Se observó una disminución similar en el peso corporal para ambos grupos de tratamiento.

Tabla 10: Parámetros glucémicos en la visita final (estudio de 24 semanas) de sitagliptina como terapia combinada complementaria con metformina*

	Sitagliptina 100 mg una vez al día + Metformina	Placebo + Metformina
A1C (%)	N = 453	N = 224
Línea de base (media)	8,0	8,0
Cambio desde el inicio (media ajustada [†])	-0,7	-0,0
Diferencia de placebo + metformina (media ajustada [†]) (IC 95%)	-0,7 [‡] (-0,8; -0,5)	
Pacientes (%) que alcanzan A1C <7%	213 (47%)	41 (18%)
FPG (mg/dL)	N = 454	N = 226
Línea de base (media)	170	174
Cambio desde el inicio (media ajustada [†])	-17	9
Diferencia con placebo + metformina (media ajustada [†]) (IC 95%)	-25 [‡] (-31; -20)	
PPG de 2 horas (mg/dL)	N = 387	N = 182
Línea de base (media)	275	272
Cambio desde el inicio (media ajustada [†])	-62	-11
Diferencia de placebo + metformina (media ajustada [†]) (IC 95%)	-51 [‡] (-61; -41)	

* Población con intención de tratar utilizando la última observación en el estudio antes de la terapia de rescate con pioglitazona.

[†] Promedio cuadrados mínimos ajustado por la terapia antihiper glucémica previa y el valor basal.

[‡] p<0,001 en comparación con placebo + metformina.

Terapia complementaria con sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlada en la combinación de metformina y glimepirida

Un total de 441 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 24 semanas diseñado para evaluar la eficacia de la sitagliptina en combinación con glimepirida, con o sin metformina. Los pacientes entraron en un período de tratamiento con glimepirida (≥4 mg por día) sola o glimepirida en combinación con metformina HCl (≥1500 mg por día). Después de un período de pre-inclusión de titulación de la dosis y de dosis estable de hasta 16 semanas y un período de 2 semanas de pre-inclusión con placebo, los pacientes con un control glucémico inadecuado (A1C 7,5% a 10,5%) fueron aleatorizados a la adición de



100 mg de sitagliptina o placebo, administrados una vez al día. Los pacientes que no alcanzaron los objetivos glucémicos específicos durante los estudios fueron tratados con rescate de pioglitazona.

Los pacientes que recibieron sitagliptina con metformina y glimepirida tuvieron mejoras significativas en A1C y FPG en comparación con los pacientes que recibieron placebo con metformina y glimepirida (Tabla 11), con reducciones medias desde el inicio en relación con placebo en A1C de -0,9% y en FPG de -21 mg/dL. La terapia de rescate se utilizó en el 8% de los pacientes tratados con sitagliptina complementaria 100 mg y en el 29% de los pacientes tratados con placebo complementario. Los pacientes tratados con sitagliptina adicional tuvieron un aumento medio del peso corporal de 1,1 kg frente a placebo complementario (+0,4 kg frente a -0,7 kg). Además, la sitagliptina adicional dio lugar a una mayor tasa de hipoglucemia en comparación con el placebo complementario. [Ver Advertencias y Precauciones (Hipoglucemia con Uso Concomitante con Insulina o Secretagogos de Insulina); Reacciones adversas (experiencia en ensayos clínicos)].

Tabla 11: Parámetros glucémicos en la visita final (estudio de 24 semanas) para la sitagliptina en combinación con metformina y glimepirida*

	Sitagliptina 100 mg + Metformina y Glimepirida	Placebo + Metformina y Glimepirida
A1C (%)	N = 115	N = 105
Línea de base (media)	8,3	8,3
Cambio desde el inicio (media ajustada†)	-0,6	0,3
Diferencia con placebo (media ajustada†) (IC del 95%)	-0,9‡ (-1,1; -0,7)	
Pacientes (%) que alcanzan A1C <7%	26 (23%)	1 (1%)
FPG (mg/dL)	N = 115	N = 109
Línea de base (media)	179	179
Cambio desde el inicio (media ajustada†)	-8	13
Diferencia con placebo (media ajustada†) (IC del 95%)	-21‡ (-32; -10)	

* Población con Intención de tratar utilizando la última observación en el estudio antes de la terapia de rescate con pioglitazona.

† Promedio cuadrados mínimos ajustado por el estado previo de la terapia antihiper glucémica y el valor basal.

‡ p<0,001 en comparación con placebo.



Terapia complementaria con sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlada en la combinación de metformina y rosiglitazona

Un total de 278 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 54 semanas diseñado para evaluar la eficacia de la sitagliptina en combinación con metformina y rosiglitazona. Los pacientes en terapia dual con metformina HCl ≥ 1500 mg/día y rosiglitazona ≥ 4 mg/día o con metformina HCl ≥ 1500 mg/día y pioglitazona ≥ 30 mg/día (cambiada a rosiglitazona ≥ 4 mg/día) entraron en un período de pre-inclusión de dosis estable de 6 semanas. Los pacientes en otra terapia dual se cambiaron a metformina HCl ≥ 1500 mg/día y rosiglitazona ≥ 4 mg/día en un período de titulación/estabilización de dosis de hasta 20 semanas de duración. Después del período de pre-inclusión, los pacientes con control glucémico inadecuado (A1C 7,5% a 11%) fueron aleatorizados 2:1 a la adición de 100 mg de sitagliptina o placebo, administrados una vez al día. Los pacientes que no alcanzaron los objetivos glucémicos específicos durante los estudios fueron tratados con glipizida (u otra sulfonilurea) de rescate. El punto de tiempo principal para la evaluación de los parámetros glucémicos fue la semana 18.

En combinación con metformina y rosiglitazona, la sitagliptina proporcionó mejoras significativas en A1C, FPG y PPG de 2 horas en comparación con placebo con metformina y rosiglitazona (Tabla 12) en la semana 18. En la semana 54, la reducción media de la A1C fue del -1,0% para los pacientes tratados con sitagliptina y del -0,3% para los pacientes tratados con placebo en un análisis basado en la población con intención de tratar. La terapia de rescate se utilizó en el 18% de los pacientes tratados con sitagliptina 100 mg y en el 40% de los pacientes tratados con placebo. No hubo diferencias significativas entre la sitagliptina y el placebo en el cambio de peso corporal.

Tabla 12: Parámetros glucémicos en la semana 18 para sitagliptina en el tratamiento combinado complementario con metformina y rosiglitazona*

	Semana 18	
	Sitagliptina 100 mg + Metformina + Rosiglitazona	Placebo + Metformina + Rosiglitazona
A1C (%)	N = 176	N = 93
Línea de base (media)	8,8	8,7
Cambio desde el inicio (media ajustada [†])	-1,0	-0,4
Diferencia con placebo + rosiglitazona + metformina (media ajustada [†]) (IC del 95%)	-0,7 [†] (-0,9;-0,4)	
Pacientes (%) que alcanzan A1C <7%	39 (22%)	9 (10%)
FPG (mg/dL)	N = 179	N = 94
Línea de base (media)	181	182
Cambio desde el inicio (media ajustada [†])	-30	-11
Diferencia con placebo + rosiglitazona + metformina (media ajustada [†]) (IC del 95%)	-18 [†] (-26; -10)	
PPG de 2 horas (mg/dL)	N = 152	N = 80



Línea de base (media)	256	248
Cambio desde el inicio (media ajustada [†])	-59	-21
Diferencia con placebo + rosiglitazona + metformina (media ajustada [†]) (IC del 95%)	-39 [‡] (-51; -26)	

* Población con intención de tratar utilizando la última observación en el estudio antes de la terapia de rescate con glicipizida (u otra sulfonilurea).

[†] Promedio de cuadrados mínimos ajustado por el estado previo de la terapia antihiper glucémica y el valor basal.

[‡] p<0,001 en comparación con placebo + metformina + rosiglitazona.

Terapia complementaria con sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlada en la combinación de metformina e insulina

Un total de 641 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 24 semanas diseñado para evaluar la eficacia de la sitagliptina como complemento de la terapia con insulina. Aproximadamente el 75% de los pacientes también estaban tomando metformina. Los pacientes entraron en un período de tratamiento de pre-inclusión simple ciego de 2 semanas, con insulina premezclada, de acción prolongada o de acción intermedia, con o sin metformina HCl (≥ 1500 mg por día). Los pacientes que usaron insulinas de acción corta fueron excluidos a menos que la insulina de acción corta se administrara como parte de una insulina premezclada. Después del período de pre-inclusión, los pacientes con control glucémico inadecuado (A1C 7,5% a 11%) fueron aleatorizados a la adición de 100 mg de sitagliptina (N = 229) o placebo (N = 233), administrados una vez al día. Los pacientes estaban usando una dosis estable de insulina antes de la inscripción sin cambios en la dosis de insulina permitidos durante el período de pre-inclusión. Los pacientes que no cumplieron con los objetivos glucémicos específicos durante el período de tratamiento doble ciego debían tener una actualización de la dosis de insulina de fondo como terapia de rescate.

Entre los pacientes que también recibieron metformina, la dosis media diaria de insulina (premezclada, intermedia o de acción prolongada) al inicio del estudio fue de 40 unidades en los pacientes tratados con sitagliptina y de 42 unidades en los pacientes tratados con placebo. La mediana del cambio desde el inicio en la dosis diaria de insulina fue cero para ambos grupos al final del estudio. Los pacientes que recibieron sitagliptina con metformina e insulina tuvieron mejoras significativas en A1C, FPG y PPG de 2 horas en comparación con los pacientes que recibieron placebo con metformina e insulina (Tabla 13). El cambio medio ajustado desde el inicio en el peso corporal fue de -0,3 kg en pacientes que recibieron sitagliptina con metformina e insulina y de -0,2 kg en pacientes que recibieron placebo con metformina e insulina. Hubo un aumento de la tasa de hipoglucemia en pacientes tratados con sitagliptina. [Ver Advertencias y Precauciones (Hipoglucemia con Uso Concomitante con Insulina o Secretagogos de Insulina); Reacciones adversas (experiencia en ensayos clínicos).]

Tabla 13: Parámetros glucémicos en la visita final (estudio de 24 semanas) para la sitagliptina como terapia combinada complementaria con metformina e insulina*



	Sitagliptina 100 mg + Metformina + Insulina	Placebo + Metformina + Insulina
A1C (%)	N = 223	N = 229
Línea de base (media)	8,7	8,6
Cambio desde el inicio (media ajustada [†])	-0,7	-0,1
Diferencia con placebo (media ajustada [†]) (IC del 95%)	-0,5 [§] (-0,7; -0,4)	
Pacientes (%) que alcanzan A1C <7%	32 (14%)	12 (5%)
FPG (mg/dL)	N = 225	N = 229
Línea de base (media)	173	176
Cambio desde el inicio (media ajustada [†])	-22	-4
Diferencia con placebo (media ajustada [†]) (IC del 95%)	-18 [§] (-28; -8,4)	
PPG de 2 horas (mg/dL)	N = 182	N = 189
Línea de base (media)	281	281
Cambio desde el inicio (media ajustada [†])	-39	1
Diferencia con placebo (media ajustada [†]) (IC del 95%)	-40 [§] (-53; -28)	

* Población con intención de tratar utilizando la última observación en el estudio antes de la terapia de rescate.

[†] Promedio de cuadrados mínimos ajustado para el uso de insulina en la visita de detección, el tipo de insulina utilizada en la visita de detección (premezclada vs. no premezclada [de acción intermedia o prolongada]) y el valor inicial.

[‡] El tratamiento por interacción del estrato de insulina no fue significativo ($p > 0,10$).

[§] $p < 0,001$ en comparación con placebo.

Mantenimiento de la sitagliptina durante el inicio y la titulación de la insulina glargina

Un total de 746 pacientes con diabetes tipo 2 (HbA1C basal media 8,8%, duración de la enfermedad 10,8 años) participaron en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 30 semanas para evaluar la eficacia y la seguridad de la sitagliptina continua durante el inicio y la titulación ascendente de la insulina glargina. Los pacientes que estaban en una dosis estable de metformina HCI (≥ 1500 mg/día) en combinación con un inhibidor de DPP-4 y/o sulfonilurea pero con un control glucémico inadecuado (A1C 7,5% a 11%) se inscribieron en el estudio. Aquellos que tomaron metformina y sitagliptina (100 mg/día) ingresaron directamente al período de tratamiento doble ciego; aquellos con otro inhibidor de DPP-4 y/o con una sulfonilurea entraron en un período de 4-8 semanas en el que se mantuvieron con metformina y cambiaron a sitagliptina (100 mg); se suspendieron otros inhibidores de DPP-4 y sulfonilureas. En la aleatorización, los pacientes fueron aleatorizados para continuar con sitagliptina o para suspender la sitagliptina y cambiar a un placebo compatible. El día de la aleatorización, la insulina glargina se inició a una dosis de 10 unidades por vía subcutánea por la noche. Se instruyó a los pacientes a aumentar su dosis de insulina por la noche en función de las mediciones de glucosa en sangre en ayunas para lograr un objetivo de 72-100 mg / dL.



A las 30 semanas, la reducción media de la A1C fue mayor en el grupo de sitagliptina que en el grupo de placebo (Tabla 14). Al final del ensayo, el 27,3% de los pacientes en el grupo de sitagliptina y el 27,3% en el grupo de placebo tenían una glucosa plasmática en ayunas (GPA) en el rango objetivo; no hubo diferencias significativas en la dosis de insulina entre los brazos.

Tabla 14: Cambio desde el inicio en A1C y FPG en la semana 30 en el mantenimiento de sitagliptina durante el inicio y el estudio de titulación de insulina glargina

	Sitagliptina 100 mg +Metformina + Insulina Glargina	Placebo +Metformina + Insulina Glargina
A1C (%)	N = 373[†]	N = 370[†]
Línea de base (media)	8,8	8,8
Semana 30 (media)	6,9	7,3
Cambio con respecto al valor basal (media ajustada)*	-1,9	-1,4
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada) (IC del 95%)*	-0,4 (-0,6; -0,3) [‡]	
Pacientes (%) con A1C <7%	202 (54,2%)	131 (35,4%)
FPG (mg/dL)	N = 373[†]	N = 370[†]
Línea de base (media)	199	201
Semana 30 (media)	118	123
Cambio con respecto al valor basal (media ajustada)*	-81	-76

* Análisis de la covarianza incluyendo todos los datos post-basales independientemente del rescate o la interrupción del tratamiento. Estimaciones del modelo calculadas mediante imputación múltiple para modelar el lavado del efecto del tratamiento utilizando datos de placebo para todos los sujetos que carecen de datos de la semana 30.

[†] N es el número de pacientes aleatorizados y tratados.

[‡] p<0,001 en comparación con placebo.

Terapia complementaria con sitagliptina vs. terapia complementaria con glipizida en pacientes con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlada con metformina

La eficacia de la sitagliptina se evaluó en un ensayo de no inferioridad controlado con glipizida, doble ciego, de 52 semanas de duración en pacientes con diabetes tipo 2. Los pacientes que no estaban en tratamiento o con otros agentes antihiper glucémicos entraron en un período de pre-inclusión de hasta 12 semanas de duración con monoterapia con metformina (dosis de ≥ 1500 mg por día) que incluía el lavado de medicamentos distintos de la metformina, si correspondía. Después del período de pre-inclusión, aquellos con un control glucémico inadecuado (A1C 6,5% a 10%) fueron aleatorizados 1:1 a la adición de sitagliptina 100 mg una vez al día o glipizida durante



52 semanas. Los pacientes que recibieron glipizida recibieron una dosis inicial de 5 mg / día y luego se titularon electivamente durante las siguientes 18 semanas a una dosis máxima de 20 mg / día según sea necesario para optimizar el control glucémico. A partir de entonces, la dosis de glipizida se mantuvo constante, excepto para la titulación hacia abajo para prevenir la hipoglucemia. La dosis media de glipizida después del período de titulación fue de 10 mg.

Después de 52 semanas, la sitagliptina y la glipizida tuvieron reducciones medias similares desde el inicio en la A1C en el análisis por intención de tratar (Tabla 15). Estos resultados fueron consistentes con el análisis por protocolo (Figura 2). Una conclusión a favor de la no inferioridad de la sitagliptina a la glipizida puede limitarse a los pacientes con A1C basal comparable a los incluidos en el estudio (más del 70% de los pacientes tenían A1C basal inferior al 8% y más del 90% tenían A1C inferior al 9%).

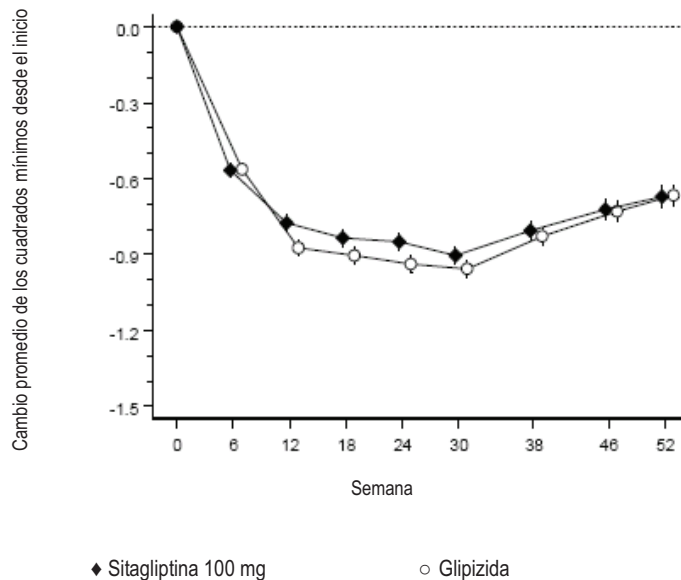
Tabla 15: Parámetros glucémicos en un estudio de 52 semanas que comparó sitagliptina con glipizida como terapia complementaria en pacientes inadecuadamente controlados con metformina (población con intención de tratar)*

	Sitagliptina 100 mg + Metformina	Glipizida + Metformina
A1C (%)	N = 576	N = 559
Línea de base (media)	7,7	7,6
Cambio desde el inicio (media ajustada†)	-0,5	-0,6
FPG (mg/dL)	N = 583	N = 568
Línea de base (media)	166	164
Cambio desde el inicio (media ajustada†)	-8	-8

* El análisis de intención de tratar utilizó la última observación de los pacientes en el estudio antes de la interrupción.

† Promedio de cuadrados mínimos ajustado por el estado previo de la terapia antihiper glucémica y el valor basal de A1C.

Figura 2: Cambio medio desde el inicio para la A1C (%) Durante 52 semanas en un estudio que comparó la sitagliptina con la glipizida como tratamiento complementario en pacientes inadecuadamente controlados con metformina (por población de protocolo) *



* La población por protocolo (media basal de A1C del 7,5%) incluyó pacientes sin violaciones importantes del protocolo que tuvieron observaciones al inicio y en la semana 52.

La incidencia de hipoglucemia en el grupo de sitagliptina (4,9%) fue significativamente ($p < 0,001$) menor que en el grupo de glipizida (32,0%). Los pacientes tratados con sitagliptina mostraron una disminución media significativa desde el inicio en el peso corporal en comparación con un aumento de peso significativo en los pacientes a los que se les administró glipizida (1,5 kg frente a +1,1 kg).

SOBREDOSIFICACIÓN

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros toxicológicos:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez - (011) 4962-6666/2247- 0800-444-8694

Hospital A. Posadas - (011) 4654-6648/4658-7777

En el caso de una sobredosis, es razonable emplear medidas de apoyo, por ejemplo, eliminar el material no absorbido del tracto gastrointestinal, emplear el monitoreo clínico (incluida la obtención de un electrocardiograma) e instituir una terapia de soporte según lo indique el estado clínico del paciente.



La sitagliptina es escasamente dializable. En estudios clínicos, aproximadamente el 13,5% de la dosis se eliminó durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas. Se puede considerar la hemodiálisis prolongada si es clínicamente apropiado. No se sabe si la sitagliptina es dializable por diálisis peritoneal.

Se ha producido una sobredosis de metformina, incluida la ingestión de cantidades superiores a 50 gramos. Se notificó hipoglucemia en aproximadamente el 10% de los casos, pero no se ha establecido ninguna asociación causal con el clorhidrato de metformina. Se ha notificado acidosis láctica en aproximadamente el 32% de los casos de sobredosis de metformina [ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES (Acidosis Láctica)]. La metformina es dializable con un aclaramiento de hasta 170 ml/min en buenas condiciones hemodinámicas. Por lo tanto, la hemodiálisis puede ser útil para la eliminación del fármaco acumulado de pacientes en los que se sospecha una sobredosis de metformina.

INFORMACIÓN PARA CONSEJO A PACIENTES

Aconseje al paciente que lea el folleto de información para el paciente aprobado.

Acidosis láctica

Explicar los riesgos de la acidosis láctica, sus síntomas y las condiciones que predisponen a su desarrollo. Aconseje a los pacientes que suspendan XELEVIA MET inmediatamente y que notifiquen de inmediato a su proveedor de atención médica si se produce hiperventilación inexplicable, mialgias, malestar general, somnolencia inusual u otros síntomas inespecíficos. Aconsejar a los pacientes evitar la ingesta excesiva de alcohol e informar a los pacientes sobre la importancia de las pruebas regulares de la función renal mientras reciben XELEVIA MET. Indique a los pacientes que informen a su médico que están tomando XELEVIA MET antes de cualquier procedimiento quirúrgico o radiológico, ya que puede ser necesaria la interrupción temporal [ver *Advertencias y precauciones (acidosis láctica)*].

Pancreatitis

Informar a los pacientes que se ha notificado pancreatitis aguda durante el uso posterior a la comercialización de XELEVIA MET. Informar a los pacientes que el dolor abdominal intenso persistente, que a veces se irradia a la espalda, que puede o no ir acompañado de vómitos, es el síntoma distintivo de la pancreatitis aguda. Indique a los pacientes que suspendan XELEVIA MET de inmediato y se comuniquen con su médico si se produce dolor abdominal intenso persistente [ver *Advertencias y precauciones (pancreatitis)*].

Insuficiencia cardíaca

Informar a los pacientes de los signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca. Antes de iniciar XELEVIA MET, pregunte a los pacientes sobre antecedentes de insuficiencia cardíaca u otros factores de riesgo de insuficiencia cardíaca, incluida la insuficiencia renal de moderada a grave. Indique a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica lo antes posible si experimentan síntomas de insuficiencia cardíaca, incluido el aumento de la falta de aliento, el aumento rápido del peso o la hinchazón de los pies [consulte *Advertencias y precauciones (insuficiencia cardíaca)*].



Deficiencia de vitamina B₁₂

Informar a los pacientes sobre la importancia de la monitorización regular de los parámetros hematológicos mientras reciben XELEVIA MET [ver Advertencias y Precauciones (Deficiencia de Vitamina B12)].

Hipoglucemia

Informar a los pacientes que la incidencia de hipoglucemia aumenta cuando se agrega XELEVIA MET a un secretagogo de insulina (por ejemplo, sulfonilurea) o terapia con insulina. Explicar a los pacientes que reciben XELEVIA MET en combinación con estos medicamentos los riesgos de hipoglucemia, sus síntomas y tratamiento, y las condiciones que predisponen a su desarrollo [ver Advertencias y precauciones (Hipoglucemia con uso concomitante con insulina o secretagogos de insulina)].

Reacciones de hipersensibilidad

Informar a los pacientes que se han reportado reacciones alérgicas durante el uso posterior a la comercialización de sitagliptina, uno de los componentes de XELEVIA MET. Si se presentan síntomas de reacciones alérgicas (incluyendo erupción cutánea, urticaria e hinchazón de la cara, los labios, la lengua y la garganta que pueden causar dificultad para respirar o tragar), los pacientes deben dejar de tomar XELEVIA MET y buscar consejo médico de inmediato.

Artralgia severa e incapacitante

Informe a los pacientes que el dolor articular severo e incapacitante puede ocurrir con esta clase de medicamentos. El tiempo hasta el inicio de los síntomas puede variar de un día a años. Indique a los pacientes que busquen consejo médico si se produce dolor articular intenso [consulte Advertencias y precauciones (artralgia grave e incapacitante)].

Penfigoide ampolloso

Informe a los pacientes que el penfigoide ampolloso puede ocurrir con esta clase de medicamentos. Indique a los pacientes que busquen consejo médico si se producen ampollas o erosiones [ver Advertencias y precauciones (penfigoide ampolloso)].

Mujeres en edad reproductiva

Informar a las mujeres que el tratamiento con XELEVIA MET puede resultar en la ovulación en algunas mujeres anovulatorias premenopáusicas que puede conducir a un embarazo no deseado [ver Uso en poblaciones específicas (mujeres y hombres de potencial reproductivo)].

Instrucciones de administración

Informe a los pacientes que los comprimidos nunca deben dividirse ni dividirse antes de tragarlos.

PRESENTACIONES



Confidential



XELEVIA MET 50/500 mg, XELEVIA MET 50/850 mg y XELEVIA MET 50/1000 mg se presentan en envases conteniendo 14, 28 y 56 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura por debajo de los 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56.543

Fabricado por: **Patheon Puerto Rico, Inc.**, State Road 670 Km. 2.7, Manatí, Puerto Rico 00674 – Estados Unidos

INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE.

Importado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.**, Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires.

Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

Distribuido y comercializado por: **Gador S.A.**, Darwin 429, C1414CUI, Buenos Aires. Tel: (011) 4858-9000.

Última Revisión ANMAT:





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO PROD. XELEVIA MET EX-2022-90382153- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 41 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.04.03 17:30:36 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.04.03 17:30:36 -03:00



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

XELEVIA MET®

Sitagliptina / Metformina clorhidrato

50/500 mg - 50/850 mg - 50/1000 mg

Comprimidos Recubiertos – Vía oral

VENTA BAJO RECETA

Lea atentamente este prospecto con información para el paciente antes de empezar a tomar XELEVIA MET y cada vez que renueve su receta. Puede haber nueva información. Esta información no reemplaza a hablar con su médico sobre su afección médica o su tratamiento. Si tiene alguna duda sobre XELEVIA MET, consulte a su médico o farmacéutico.

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre XELEVIA MET?

XELEVIA MET puede causar efectos secundarios graves, incluyendo:

1. Acidosis láctica. La metformina, uno de los medicamentos en XELEVIA MET, puede causar una afección rara pero grave llamada acidosis láctica (una acumulación de un ácido en la sangre) que puede causar la muerte. La acidosis láctica es una emergencia médica y debe tratarse en el hospital.

Deje de tomar XELEVIA MET y llame a su médico de inmediato si tiene alguno de los siguientes síntomas, que podrían ser signos de acidosis láctica:

- siente frío en las manos o los pies
- se siente mareado o aturdido
- tiene latidos cardíacos lentos o irregulares
- se siente muy débil o cansado
- tiene dolor muscular inusual (no normal)
- tiene problemas para respirar
- se siente somnoliento o aletargado
- tiene dolores de estómago, náuseas o vómitos

La mayoría de las personas que han tenido acidosis láctica con metformina tienen otras cosas que, combinadas con la metformina, condujeron a la acidosis láctica. Informe a su médico si tiene alguno de los siguientes síntomas, ya que tiene una mayor probabilidad de contraer acidosis láctica con XELEVIA MET si:

- tiene problemas renales graves o sus riñones se ven afectados por ciertas pruebas de rayos X que usan tinte inyectable
- tiene problemas hepáticos
- bebe alcohol con mucha frecuencia, o bebe mucho alcohol en el consumo "compulsivo" a corto plazo
- se deshidrata (pierde una gran cantidad de líquidos corporales). Esto puede suceder si está enfermo con fiebre, vómitos o diarrea. La deshidratación también puede ocurrir cuando suda mucho con actividad o ejercicio y no bebe suficientes líquidos.
- se somete a una cirugía





- tiene un ataque cardíaco, una infección grave o un derrame cerebral
- tienen 65 años de edad o más

La mejor manera de evitar tener un problema con la acidosis láctica derivada de la metformina es decirle a su médico si tiene alguno de los problemas en la lista anterior. Su médico puede decidir suspender su XELEVIA MET por un tiempo si usted tiene alguna de estas cosas.

XELEVIA MET puede tener otros efectos secundarios graves. Ver "**¿Cuáles son los efectos secundarios posibles de XELEVIA MET?**"

2. Pancreatitis (inflamación del páncreas) que puede ser grave y conducir a la muerte. Ciertos problemas médicos lo hacen más propenso a contraer pancreatitis.

Antes de empezar a tomar XELEVIA MET, dígame a su médico si alguna vez ha tenido:

- pancreatitis
- cálculos en la vesícula biliar (cálculos biliares)
- antecedentes de alcoholismo
- niveles altos de triglicéridos en la sangre

Deje de tomar XELEVIA MET y llame a su médico de inmediato si tiene dolor intenso y que no desaparece en el área del estómago (abdomen). El dolor se puede sentir desde el abdomen hasta la espalda. El dolor puede ocurrir con o sin vómitos. Estos pueden ser síntomas de pancreatitis.

3. Insuficiencia cardíaca. La insuficiencia cardíaca significa que su corazón no bombea sangre lo suficientemente bien.

Antes de empezar a tomar XELEVIA MET, dígame a su médico si alguna vez ha tenido insuficiencia cardíaca o tiene problemas con los riñones. Comuníquese con su médico de inmediato si tiene alguno de los siguientes síntomas:

- aumento de la falta de aliento o dificultad para respirar, especialmente cuando se acuesta
- hinchazón o retención de líquidos, especialmente en los pies, tobillos o piernas
- un aumento de peso inusualmente rápido
- cansancio inusual

Estos pueden ser síntomas de insuficiencia cardíaca.

¿Qué es XELEVIA MET?

- XELEVIA MET es un medicamento recetado que contiene 2 medicamentos para la diabetes, sitagliptina (JANUVIA) y metformina. XELEVIA MET se puede usar junto con la dieta y el ejercicio para reducir el azúcar en la sangre en adultos con diabetes tipo 2.
- XELEVIA MET no es para personas con diabetes tipo 1.
- Si ha tenido pancreatitis (inflamación del páncreas) en el pasado, no se sabe si tiene una mayor probabilidad de contraer pancreatitis mientras toma XELEVIA MET.
- No se ha establecido la seguridad y eficacia de XELEVIA MET en pacientes pediátricos.





¿Quién no debe tomar XELEVIA MET?

No tome XELEVIA MET si:

- tiene problemas renales graves.
- tiene cetoacidosis diabética.
- es alérgico a cualquiera de los ingredientes de XELEVIA MET. Consulte el final de esta Guía del medicamento para obtener una lista completa de los ingredientes de XELEVIA MET.

Los síntomas de una reacción alérgica grave a XELEVIA MET pueden incluir erupción cutánea, manchas rojas elevadas en la piel (urticaria) o hinchazón de la cara, los labios, la lengua y la garganta que pueden causar dificultad para respirar o tragar.

¿Qué debo decirle a mi médico antes de tomar XELEVIA MET?

Antes de tomar XELEVIA MET, dígame a su médico acerca de todas sus condiciones médicas, incluso si usted:

- tiene o ha tenido inflamación del páncreas (pancreatitis).
- tiene problemas renales.
- tiene problemas hepáticos.
- tiene insuficiencia cardíaca.
- bebe alcohol muy a menudo o bebe mucho alcohol y "se emborracha" en un corto período.
- va a recibir una inyección de tinte o agentes de contraste para un procedimiento de rayos X. Es posible que sea necesario suspender XELEVIA MET por un corto tiempo. Hable con su médico acerca de cuándo debe suspender XELEVIA MET y cuándo debe comenzar XELEVIA MET nuevamente. Consulte "¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre XELEVIA MET?".
- tiene niveles bajos de vitamina B12 en la sangre.
- está embarazada o planea quedar embarazada. No se sabe si XELEVIA MET causará daño a su bebé nonato. Si está embarazada, hable con su médico sobre la mejor manera de controlar su nivel de azúcar en la sangre mientras está embarazada.
- está amamantando o planea amamantar. No se sabe si XELEVIA MET pasará a la leche materna. Hable con su médico sobre la mejor manera de alimentar a su bebé si está tomando XELEVIA MET.
- es una mujer que no ha pasado por la menopausia (premenopáusica) que no tiene períodos regulares o no los tiene en absoluto. XELEVIA MET puede causar la liberación de un óvulo de un ovario en una mujer (ovulación). Esto puede aumentar su probabilidad de quedar embarazada. Informe a su médico de inmediato si queda embarazada mientras toma XELEVIA MET.

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos recetados y de venta libre, las vitaminas y los suplementos herbales. XELEVIA MET puede afectar la forma en que actúan otros medicamentos y otros medicamentos pueden afectar la forma en que actúa XELEVIA MET.

Conozca los medicamentos que toma. Mantenga una lista de sus medicamentos y muéstrelesela a su médico y farmacéutico cuando reciba un medicamento nuevo.





3. ¿Cómo debo tomar XELEVIA MET?

- Tome XELEVIA MET exactamente como su médico le indique. Su médico le dirá cuántos comprimidos de XELEVIA MET debe tomar y cuándo debe tomarlos.
- Su médico puede cambiar su dosis de XELEVIA MET si es necesario.
- Su médico puede indicarle que tome XELEVIA MET junto con otros medicamentos para la diabetes. El nivel bajo de azúcar en la sangre (hipoglucemia) puede ocurrir con más frecuencia cuando XELEVIA MET se toma con ciertos otros medicamentos para la diabetes. Ver "**¿Cuáles son los efectos secundarios posibles de XELEVIA MET?**".
- Tome XELEVIA MET con las comidas para ayudar a reducir su probabilidad de tener malestar estomacal.
- No rompa ni corte los comprimidos de XELEVIA MET antes de tragarlos. Si no puede tragar XELEVIA MET comprimidos enteros, informe a su médico.
- Continúe tomando XELEVIA MET siempre y cuando su médico se lo indique.
- Si toma demasiado XELEVIA MET, llame a su médico o al Centro de Control de Envenenamiento local de inmediato.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 - 0800-444-8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

- Si olvida una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. Si no lo recuerda hasta que sea el momento de su próxima dosis, omita la dosis olvidada y vuelva a su horario regular. No tome 2 dosis de XELEVIA MET al mismo tiempo.
- Es posible que deba dejar de tomar XELEVIA MET por un corto tiempo. Llame a su médico para obtener instrucciones si:
 - está deshidratado (ha perdido demasiado líquido corporal). La deshidratación puede ocurrir si está enfermo con vómitos intensos, diarrea o fiebre, o si bebe mucho menos líquido de lo normal.
 - planea someterse a una cirugía.
 - va a recibir una inyección de tinte o agente de contraste para un procedimiento de rayos X. Consulte "**¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre XELEVIA MET?**" y "**¿Qué debo decirle a mi médico antes de tomar XELEVIA MET?**".
- Cuando su cuerpo está bajo algunos tipos de estrés, como fiebre, trauma (como un accidente automovilístico), infección o cirugía, la cantidad de medicamento para la diabetes que necesita puede cambiar. Informe a su médico de inmediato si tiene alguno de estos problemas y siga las instrucciones de su médico.
- Controle su nivel de azúcar en la sangre como su médico se lo indique.
- Manténgase en su dieta prescrita y programa de ejercicios mientras toma XELEVIA MET.
- Hable con su médico sobre cómo prevenir, reconocer y controlar el nivel bajo de azúcar en la sangre (hipoglucemia), el nivel alto de azúcar en la sangre (hiperglucemia) y los problemas que tiene debido a su diabetes.





- Su médico controlará su diabetes con análisis de sangre regulares, incluidos sus niveles de azúcar en la sangre y su hemoglobina A1C.
- Su médico le hará análisis de sangre para verificar qué tan bien están funcionando sus riñones antes y durante su tratamiento con XELEVIA MET.

¿Cuáles son los efectos adversos posibles de XELEVIA MET?

XELEVIA MET puede causar efectos adversos graves, incluyendo:

- Consulte "**¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre XELEVIA MET?**".
- **Problemas renales**, que a veces requieren diálisis.
- **Bajo nivel de vitamina B₁₂ (deficiencia de vitamina B₁₂)**. El uso de metformina durante largos períodos de tiempo puede causar una disminución en la cantidad de vitamina B12 en la sangre, especialmente si ha tenido niveles bajos de vitamina B12 en la sangre antes. Su médico puede hacerle análisis de sangre para verificar sus niveles de vitamina B12.
- **Bajo nivel de azúcar en la sangre (hipoglucemia)**. Si toma XELEVIA MET con otro medicamento que puede causar niveles bajos de azúcar en la sangre, como una sulfonilurea o insulina, su riesgo de tener niveles bajos de azúcar en la sangre es mayor. Es posible que sea necesario reducir la dosis de su medicamento para sulfonilurea o insulina mientras usa XELEVIA MET. Los signos y síntomas de niveles bajos de azúcar en la sangre pueden incluir:

• jaqueca	• irritabilidad	• Mareos	• transpiración	• debilidad
• somnolencia	• hambre	• confusión	• sentirse nervioso	• latidos cardíacos rápidos
- **Reacciones alérgicas graves**. Si tiene algún síntoma de una reacción alérgica grave, deje de tomar XELEVIA MET y llame a su médico de inmediato o busque ayuda médica de emergencia. Ver "**¿Quién no debe tomar XELEVIA MET?**". Su médico puede darle un medicamento para su reacción alérgica y recetarle un medicamento diferente para su diabetes.
- **Dolor en las articulaciones**. Algunas personas que toman medicamentos llamados inhibidores de DPP-4, uno de los medicamentos en XELEVIA MET, pueden desarrollar dolor en las articulaciones que puede ser severo. Llame a su médico si tiene dolor intenso en las articulaciones.
- **Reacción cutánea**. Algunas personas que toman medicamentos llamados inhibidores de DPP-4, uno de los medicamentos en XELEVIA MET, pueden desarrollar una reacción cutánea llamada penfigoide ampolloso que puede requerir tratamiento en un hospital. Informe a su médico de inmediato si desarrolla ampollas o la descomposición de la capa externa de la piel (erosión). Su médico puede indicarle que deje de tomar XELEVIA MET.

Los efectos secundarios más comunes de XELEVIA MET incluyen:

- | | | |
|--|--|---|
| • congestión o secreción nasal y dolor de garganta | • infección de las vías respiratorias superiores | • niveles bajos de azúcar en la sangre (hipoglucemia) cuando se usan en |
|--|--|---|





- gas, malestar estomacal, indigestión
 - jaqueca
 - debilidad
 - diarrea
 - náuseas y vómitos
- combinación con ciertos medicamentos, como una sulfonilurea o insulina

Tomar XELEVIA MET con las comidas puede ayudar a disminuir los efectos secundarios estomacales comunes de la metformina que generalmente ocurren al comienzo del tratamiento. Si tiene problemas estomacales inusuales o repentinos, hable con su médico. Los problemas estomacales que comienzan más tarde durante el tratamiento pueden ser un signo de algo más grave.

XELEVIA MET puede tener otros efectos secundarios, incluyendo hinchazón de las manos o las piernas. La hinchazón de las manos y las piernas puede ocurrir si toma XELEVIA MET en combinación con rosiglitazona (Avandia). La rosiglitazona es otro tipo de medicamento para la diabetes.

Informe a su médico si tiene algún efecto secundario que le moleste o no desaparece.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de XELEVIA MET. Para obtener más información, consulte a su médico o farmacéutico. Llame a su médico para obtener asesoramiento médico sobre los efectos secundarios.

¿Cómo debo almacenar XELEVIA MET?

No utilice este medicamento después de la fecha que figura en el envase.

Conservar a temperatura por debajo de los 30°C.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de XELEVIA MET.

Los medicamentos a veces se prescriben para fines distintos de los enumerados en la Información para el Paciente. No use XELEVIA MET para una condición para la cual no fue prescrito. No le dé XELEVIA MET a otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted. Puede dañarlos.

Esta Información para el Paciente resume la información más importante sobre XELEVIA MET. Si desea obtener más información, hable con su médico. Puede consultar a su médico o farmacéutico para obtener la información escrita para profesionales de la salud sobre XELEVIA MET.

¿Cuáles son los ingredientes de XELEVIA MET?

Principios activos: sitagliptina y metformina clorhidrato.

Ingredientes inactivos:

Cada comprimido recubierto de XELEVIA MET 50/500 mg contiene: Celulosa Microcristalina; Polivinilpirrolidona; Estearil Fumarato de Sodio; Lauril Sulfato de Sodio; OPADRY II Rosa* (85F94203).

Cada comprimido recubierto de XELEVIA MET 50/850 mg contiene: Celulosa Microcristalina; Polivinilpirrolidona; Estearil Fumarato de Sodio; Lauril Sulfato de Sodio; OPADRY II Rosa* (85F94182).



Confidential



Cada comprimido recubierto de XELEVIA MET 50/1000 mg contiene: Celulosa Microcristalina; Polivinilpirrolidona; Estearil Fumarato de Sodio; Lauril Sulfato de Sodio; OPADRY II Rojo* (85F15464).

* Alcohol Polivinílico; Dióxido de Titanio; Polietilenglicol 3350; Talco, Óxido de Hierro Rojo; Óxido de Hierro Negro.

PRESENTACIONES

XELEVIA MET 50/500 mg, XELEVIA MET 50/850 mg y XELEVIA MET 50/1000 mg se presentan en envases conteniendo 14, 28 y 56 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56.543

Fabricado por: **Patheon Puerto Rico, Inc.**, State Road 670 Km. 2.7, Manatí, Puerto Rico 00674 – Estados Unidos
INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE.

Importado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.**, Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires.

Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

Distribuido y comercializado por: **Gador S.A.**, Darwin 429, C1414CUI, Buenos Aires. Tel: (011) 4858-9000.

¿Cuándo se revisó por última vez este prospecto?

Este prospecto se revisó por última vez:



BALONAS Alejandro Hernán
CUIL 20277293820



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INFORMACION PARA EL PACIENTE PROD. XELEVIA MET EX-2022-90382153- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.04.03 17:30:48 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.04.03 17:30:49 -03:00