



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-90409303-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-90409303-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 XR / SITAGLIPTINA - METFORMINA CLORHIDRATO; forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA / Sitagliptina 50 mg - Metformina clorhidrato 500 mg; COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA / Sitagliptina 50 mg - Metformina clorhidrato 1000 mg; COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA / Sitagliptina 100 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 XR / SITAGLIPTINA - METFORMINA CLORHIDRATO; forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA / Sitagliptina 50 mg - Metformina clorhidrato 500 mg; COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA / Sitagliptina 50 mg - Metformina clorhidrato 1000 mg; COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA / Sitagliptina 100 mg - Metformina clorhidrato 1000 mg; el nuevo prospecto obrante en el documento IF-2023-60169181-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2023-60169224-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-2022-90409303-APN-DGA#ANMAT

mb

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.06.26 17:53:13 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.06.26 17:53:16 -03:00

**INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR****XELEVIA MET® XR****Sitagliptina / Metformina clorhidrato****50/500 mg – 50/1000 mg – 100/1000 mg**

Comprimidos de liberación prolongada – 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 XR e instituya medidas generales de soporte en un entorno hospitalario. Se recomienda la hemodiálisis inmediata [ver *Advertencias y precauciones (acidosis láctica)*].

FÓRMULA



Cada comprimido de liberación prolongada de XELEVIA MET XR 50/500 mg contiene: **Sitagliptina (como sitagliptina fosfato 64,25 mg) 50 mg; Metformina clorhidrato 500,0 mg**. Excipientes: Povidona (K29/32) 37,63 mg; Hipromelosa 2208 (K100M) 320,0 mg; Celulosa microcristalina PH 102 117,4 mg; Dióxido de silicio coloidal 5,000 mg; Estearil fumarato de sodio 20,00 mg; Galato de propilo 0,6821 mg; Hipromelosa 2910 40,16 mg; Polietilenglicol 3350 8,031 mg; Caolín 16,06 mg; OPADRY 20A99171** 27,10 mg; Cera carnauba 0,032 mg.

Cada comprimido de liberación prolongada de XELEVIA MET XR 50/1000 mg contiene: **Sitagliptina (como sitagliptina fosfato 64,25 mg) 50 mg; Metformina clorhidrato 1000,0 mg**. Excipientes: Povidona (K29/32) 75,27 mg; Hipromelosa 2208 (K100M) 317,6 mg; Dióxido de silicio coloidal 7,143 mg; Estearil fumarato de sodio 28,57 mg; Galato de propilo 0,6821 mg; Hipromelosa 2910 40,16 mg; Polietilenglicol 3350 8,031 mg; Caolín 16,06 mg; OPADRY ® 20A91487* 31,15 mg; Cera carnauba 0,040 mg.

Cada comprimido de liberación prolongada de XELEVIA MET XR 100/1000 mg contiene: **Sitagliptina (como sitagliptina fosfato 128,5 mg) 100,0 mg; Metformina clorhidrato 1000,0 mg**. Excipientes: Povidona (K29/32) 75,27 mg; Hipromelosa 2208 (K100M) 317,6 mg; Dióxido de silicio coloidal 7,143 mg; Estearil fumarato de sodio 28,57 mg; Galato de propilo 1,364 mg; Hipromelosa 2910 80,31 mg; Polietilenglicol 3350 16,06 mg; Caolín 32,13 mg; OPADRY 20A99172** 33,74 mg; Cera carnauba 0,040 mg.

*Hipromelosa; Hidroxipropilcelulosa; Dióxido de titanio; Óxido de hierro amarillo; y FD&CBlue#2.

**Hipromelosa; Hidroxipropilcelulosa; Dióxido de titanio; y FD&CBlue#2.

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 XR 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 XR no debe utilizarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

XELEVIA MET XR 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 XR. [Ver Advertencias y Precauciones (Pancreatitis).]

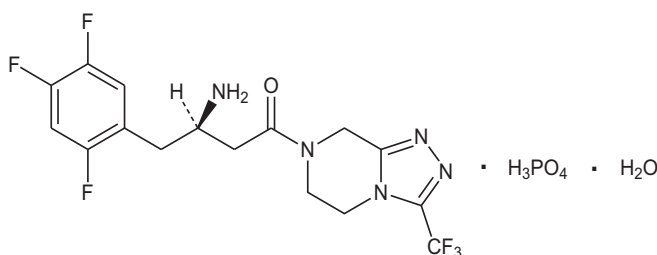
DESCRIPCIÓN



Los comprimidos recubiertos de XELEVIA MET XR (sitagliptina y metformina HCl) para administración oral contienen dos fármacos antihiper glucémicos: sitagliptina y metformina de liberación prolongada.

Sitagliptina

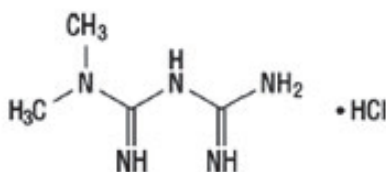
La sitagliptina es un inhibidor de la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP4) activo oralmente. El principio activo sitagliptina fosfato monohidrato es utilizado para la elaboración de XELEVIA MET XR. La sitagliptina fosfato monohidrato se describe químicamente como 7-[(3R)-3-amino-1-oxo-4-(2,4,5-trifluorofenil)butil]-5,6,7,8-tetrahidro-3-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[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 isopropanol y acetato de isopropilo.

Metformina HCl

Metformina HCl (*Clorhidrato de diamida N,N-dimetilimidodicarbonimídica*) 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 XR

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



Sitagliptina

La sitagliptina es un inhibidor de DPP4, 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.

Metformina

La metformina es un agente antihiper glucémico que mejora el control glucémico 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.

Farmacodinamia

Sitagliptina

En pacientes con diabetes tipo 2, la administración de una única dosis oral 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.

para los cambios en el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2.

Farmacocinética

XELEVIA MET XR

Después de la administración de dos comprimidos de XELEVIA MET XR 50 mg/1000 mg una vez al día con la cena durante 7 días en sujetos adultos sanos, el estado estacionario de sitagliptina y metformina se alcanza en el día 4 y 5, respectivamente.

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

XELEVIA MET XR

Después de la administración de XELEVIA MET XR comprimidos una vez al día, el valor medio de Tmax para sitagliptina y metformina en estado estacionario es de aproximadamente 3 y 8 horas después de la dosis, respectivamente. La mediana del valor de Tmax para sitagliptina y metformina después de la administración de un solo comprimido de XELEVIA MET es de 3 y 3,5 horas después de la dosis, respectivamente.



Efecto de los alimentos

Después de la administración de XELEVIA MET XR comprimidos con un desayuno alto en grasas, el AUC para sitagliptina no se alteró. La C_{max} media se redujo en un 17%, aunque la mediana de T_{max} se mantuvo sin cambios en relación con el estado de ayuno. Después de la administración de XELEVIA MET XR con un desayuno alto en grasas, el AUC para metformina aumentó un 62%, la C_{max} para metformina disminuyó en un 9% y la mediana de T_{max} para metformina ocurrió 2 horas más tarde en relación con el estado de ayuno.

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 $T_{máx.}$) 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), indican 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 un a concentración plasmática máxima media ($C_{máx.}$) 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 ($T_{máx.}$) 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



No se han realizado estudios de distribución con metformina de liberación prolongada; sin embargo, el volumen aparente de distribución (V/F) de metformina después de dosis orales únicas de comprimidos de 850 mg de clorhidrato de metformina de liberación inmediata promedió 654 ± 358 L. La metformina se une de manera insignificante a las proteínas plasmáticas. 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 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. No se han realizado estudios de metabolismo con comprimidos de metformina de liberación prolongada.

Excreción

Sitagliptina

Después de la administración de una dosis oral de sitagliptina $[^{14}\text{C}]$ 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 XR

No se han realizado estudios que caracterizan la farmacocinética de sitagliptina y metformina después de la administración de XELEVIA MET XR 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 XR

No se han realizado estudios que caractericen la farmacocinética de sitagliptina y metformina después de la administración de XELEVIA MET XR 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_{máx} 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 XR

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 XR; sin embargo, tales estudios se han realizado con los componentes individuales de XELEVIA MET XR (sitagliptina y metformina de liberación prolongada).

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	50 mg [‡] dos veces al día durante 7	Metformina	1,02 [#]	0,97



	días	días			
--	------	------	--	--	--

* 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

Tabla 3: Efecto de la metformina 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 XR por vía oral una vez al día con la comida. Los pacientes que toman dos comprimidos de XELEVIA MET XR deben tomar los dos comprimidos juntos una vez al día.
- Individualice la dosis de XELEVIA MET XR 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) de liberación prolongada.
- La dosis inicial recomendada en pacientes que actualmente no están tratados con metformina es de 100 mg de sitagliptina y 1000 mg de metformina HCl de liberación prolongada una vez 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 100 mg de sitagliptina y la dosis previamente prescrita de metformina.
- Para los pacientes que toman 850 mg de metformina HCl de liberación inmediata dos veces al día o 1000 mg dos veces al día, la dosis inicial recomendada de XELEVIA MET XR es de dos comprimidos de liberación prolongada de 50 mg de sitagliptina y 1000 mg de metformina HCl tomados juntos una vez al día.
- Mantenga la misma dosis diaria total de sitagliptina y metformina cuando cambie entre XELEVIA MET (sitagliptina y metformina HCl de liberación inmediata) y XELEVIA MET XR.
- No parta, triture ni mastique los comprimidos de XELEVIA MET XR.

Recomendaciones de uso en insuficiencia renal

- Evaluar la función renal antes del inicio de XELEVIA MET XR y periódicamente a partir de entonces.
- XELEVIA MET XR está contraindicado en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) inferior a 30 ml/min/1,73 m². Discontinuar XELEVIA MET XR si la TFGe del paciente cae posteriormente por debajo de 30 ml/min/1,73 m² [ver Contraindicaciones y advertencias y precauciones (Acidosis láctica)].
- No se recomienda el inicio de XELEVIA MET XR en pacientes con TFGe entre 30 y 45 ml/min/1,73 m².
- En pacientes que toman XELEVIA MET XR cuya TFGe cae más tarde por debajo de 45 ml/min/1,73 m², evalúe el riesgo beneficioso de continuar el tratamiento y limite la dosis del componente sitagliptina a 50 mg una vez al día.

Interrupción de los procedimientos de imágenes por contraste yodado

Suspender XELEVIA MET XR 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 XR si la función renal es estable [ver Advertencias y precauciones (acidosis láctica)].

CONTRAINDICACIONES

XELEVIA MET XR 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 XR, sitagliptina o metformina, como anafilaxia o angioedema. [Ver Advertencias y Precauciones (Reacciones de Hipersensibilidad); Reacciones adversas (experiencia post-comercialización).]

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Acidosis láctica

Ha 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 XR. En pacientes tratados con XELEVIA MET XR 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 XR 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 XR, obtenga una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe).
- XELEVIA MET XR está contraindicado en pacientes con una TFGe inferior a 30 ml/min/1,73 m². Discontinuar XELEVIA MET XR si la TFGe del paciente cae luego por debajo de 30 ml/min/1,73 m² [ver *Contraindicaciones*].
- No se recomienda el inicio de XELEVIA MET XR en pacientes con TFGe entre 30 y 45 ml/min/1,73 m².
- En pacientes que toman XELEVIA MET XR, cuya TFGe cae por debajo de 45 ml/min/1,73m² más adelante, evalúe el beneficio y el riesgo de continuar el tratamiento.
- Obtener una TFGe al menos una vez al año en todos los pacientes que toman XELEVIA MET XR. 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 XR 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 XR 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 XR 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 XR 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 XR.

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 XR.

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 XR 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 sitagliptina con o sin metformina. Después del inicio de XELEVIA MET XR, los pacientes deben ser observados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de pancreatitis. Si se sospecha pancreatitis, XELEVIA MET XR 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 XR.

Insuficiencia cardíaca

Se ha observado una asociación entre el tratamiento con inhibidores de la dipeptidil peptidasa4 (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 XR 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 XR.

Insuficiencia renal aguda



Ha habido informes posteriores a la comercialización de empeoramiento de la función renal en pacientes tomando sitagliptina con o sin metformina, incluida la insuficiencia renal aguda, que a veces requiere diálisis. Antes del inicio del tratamiento con XELEVIA MET XR 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 XR debe suspenderse si hay evidencia de insuficiencia renal. XELEVIA MET XR 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 XR y controle cualquier anomalía [ver Reacciones adversas (Experiencia en ensayos clínicos)].

Hipoglucemia con uso concomitante con insulina o secretagogos de insulina

XELEVIA MET XR 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 XR [ver Interacciones medicamentosas].

Reacciones de hipersensibilidad

Ha habido informes posteriores a la comercialización de reacciones graves de hipersensibilidad en pacientes tratados con sitagliptina, uno de los componentes de XELEVIA MET XR. 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 XR, evalúe otras posibles causas del evento e instituya un tratamiento alternativo para la diabetes (ver Contraindicaciones Y Reacciones Adversas).

Tenga cuidado en un paciente con antecedentes de angioedema debido a otro inhibidor de DPP-4 ya que se desconoce si dichos pacientes estarán predispuestos al angioedema con XELEVIA MET XR.

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 XR. Si se sospecha de penfigoide ampolloso, XELEVIA MET XR debe suspenderse y se debe considerar la derivación a un dermatólogo para el diagnóstico y el tratamiento adecuado.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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

Tabla 5: Interacciones farmacológicas clínicamente significativas con XELEVIA MET XR

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 XR 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 XR.
<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 XR.
Secretagogos de insulina o insulina	



<i>Impacto clínico:</i>	La coadministración de XELEVIA MET XR 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 XR, 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 XR, 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 XR 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 embarazos 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 embriofetal, 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/m^2) para ratas y conejos, respectivamente.

Lactancia

Resumen de riesgo

No hay información con respecto a la presencia de XELEVIA MET XR 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 XR y cualquier efecto adverso potencial en el bebé amamantado de XELEVIA MET XR 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 XR 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 XR

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 XR

La dosis del componente sitagliptina debe limitarse a 50 mg una vez al día si la TFGe cae por debajo de 45 ml/min/1,73 m². XELEVIA MET XR 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 XR 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 ampolloso [ver Advertencias y Precauciones (Penfigoide Ampolloso)]

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 de liberación inmediata en pacientes con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlada con dieta y ejercicio

La Tabla 6 resume las reacciones adversas más comunes ($\geq 5\%$ 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 de liberación inmediata 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 de liberación inmediata 500 mg ó 1000 mg dos veces al día [†]	Sitagliptina 50 mg dos veces al día + Metformina HCl de liberación inmediata 500 mg o 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 de liberación inmediata 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 de liberación inmediata 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 de liberación inmediata, 1,9%; placebo y metformina de liberación inmediata, 2,5%).

Reacciones adversas gastrointestinales

Las incidencias de experiencias adversas gastrointestinales preseleccionadas en pacientes tratados con sitagliptina y metformina de liberación inmediata fueron similares a las notificadas para pacientes tratados con metformina de liberación inmediata 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 de liberación inmediata

Número de pacientes (%)						
Estudio de sitagliptina y metformina de liberación inmediata 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 de liberación inmediata 500 mg ó 1000 mg dos veces al día*	Sitagliptina 50 mg bid + Metformina HCl de liberación inmediata 500 mg ó 1000 mg dos veces al día*	Placebo y metformina HCl de liberación inmediata	Sitagliptina 100 mg una vez al día y Metformina HCl de liberación inmediata ≥ 1500 mg al día	



					≥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 de liberación inmediata 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 de liberación inmediata 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 de liberación inmediata 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 de liberación inmediata 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 de liberación inmediata 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 de liberación inmediata 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 de liberación inmediata 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 de liberación inmediata 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 de liberación inmediata coadministrada con glimepirida o insulina

Complemento a Glimepirida + Metformina de liberación inmediata (24 semanas)	Sitagliptina 100 mg + Metformina de liberación inmediata + Glimepirida	Placebo + Metformina de liberación inmediata + 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 de liberación inmediata (24 semanas)	Sitagliptina 100 mg + Metformina de liberación inmediata + Insulina	Placebo + Metformina de liberación inmediata + 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 de liberación inmediata sola y del 1,6% en pacientes que recibieron sitagliptina en combinación con metformina de liberación inmediata. 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 de liberación inmediata 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 los parámetros del electrocardiograma (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 de liberación prolongada

En un ensayo clínico de 24 semanas en el que se agregó metformina de liberación prolongada o placebo al tratamiento con gliburida, las reacciones adversas más comunes ($>5\%$ y mayores que el placebo) en el grupo de tratamiento combinado fueron hipoglucemia (13,7% frente a 4,9%), diarrea (12,5% frente a 5,6%) y náuseas (6,7% frente a 4,2%).

Pruebas de laboratorio

Sitagliptina

La incidencia de reacciones adversas de laboratorio fue similar en pacientes tratados con sitagliptina y metformina de liberación prolongada (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 sitagliptina con metformina, 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 tubulointerstitial; artralgia grave e incapacitante; penfigoide ampolloso; 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 XR

No se han realizado estudios en animales con los productos combinados en XELEVIA MET XR 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 Sprague Dawley a dosis de 150, 300 y 450 mg/kg/día en machos y 150, 450, 900 y 1200 mg/kg/día en hembras. Estas dosis son aproximadamente 2, 4 y 8 veces en los machos, y 3, 7, 12 y 16 veces en las hembras de la dosis diaria máxima recomendada en humanos de 2000 mg según las comparaciones del área de superficie corporal. No se encontró evidencia de carcinogenicidad con metformina en ratas macho o hembra. También se realizó un estudio de carcinogenicidad en ratones transgénicos Tg.AC a dosis de hasta 2000 mg aplicados por vía dérmica. No se observó evidencia de carcinogenicidad en ratones machos o hembras.

Las evaluaciones de genotoxicidad en la prueba de Ames, la prueba de mutación genética (células de linfoma de ratón), la prueba de aberraciones cromosómicas (linfocitos humanos) y las pruebas de micronúcleos de ratón *in vivo* fueron negativas. La fertilidad de ratas macho o hembra no se vio afectada por la metformina cuando se administró a dosis de hasta 600 mg/kg/día, que es aproximadamente 3 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos basada en comparaciones del área de superficie corporal.

ESTUDIOS CLÍNICOS

La coadministración de sitagliptina y metformina de liberación inmediata se ha estudiado en pacientes con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlada con dieta y ejercicio y en combinación con otros medicamentos antidiabéticos.

No se han realizado estudios clínicos de eficacia o seguridad con XELEVIA MET XR para caracterizar su efecto sobre la reducción de la hemoglobina A1c (A1C). Se ha demostrado la bioequivalencia de los comprimidos de XELEVIA MET XR con sitagliptina coadministrada y comprimidos de metformina de liberación prolongada para todas las concentraciones de comprimidos [*ver Farmacología Clínica (Farmacocinética)*].

Metformina de liberación prolongada en comparación con metformina de liberación inmediata en pacientes con diabetes tipo 2

En un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado activamente, con rango de dosis, de grupo paralelo metformina HCl 1500 mg una vez al día, metformina HCl de liberación prolongada 1500 mg por día en dosis divididas (500 mg por la mañana y 1000 mg por la noche) y metformina HCl de liberación prolongada 2000 mg una vez al día, se compararon con metformina HCl de liberación inmediata 1500 mg por día en dosis divididas (500 mg por la mañana y 1000 mg por la noche). Este ensayo incluyó a pacientes (n = 338) que habían sido diagnosticados recientemente con diabetes, pacientes tratados solo con dieta y ejercicio, pacientes tratados con un solo



medicamento antidiabético (sulfonilureas, inhibidores de la alfa-glucosidasa, tiazolidinedionas o meglitinidas) y pacientes (n = 368) que recibieron metformina HCl hasta 1500 mg/día más una sulfonilurea a una dosis igual o inferior a la mitad de la dosis máxima. Los pacientes que se inscribieron en monoterapia o terapia antidiabética combinada se sometieron a un lavado de 6 semanas. Los pacientes aleatorizados a metformina HCl de liberación prolongada comenzaron la titulación desde 1000 mg/día hasta su dosis de tratamiento asignada durante 3 semanas. Los pacientes aleatorizados a metformina HCl de liberación inmediata iniciaron 500 mg dos veces al día durante 1 semana, seguido de 500 mg con el desayuno y 1000 mg con la cena durante la segunda semana. El período de tratamiento de 3 semanas fue seguido por un período adicional de 21 semanas a la dosis aleatoria. Para la HbA1c y la glucosa plasmática en ayunas, cada uno de los regímenes de metformina de liberación prolongada fue al menos tan efectivo como la metformina de liberación inmediata. Además, la dosificación una vez al día de metformina de liberación prolongada fue tan efectiva como la dosificación dos veces al día de la formulación de metformina de liberación inmediata.

Coadministración de sitagliptina y metformina de liberación inmediata 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 de liberación inmediata. 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 de liberación inmediata dos veces al día, o 50 mg de sitagliptina dos veces al día en combinación con 500 mg o 1000 mg de metformina HCl de liberación inmediata 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 de liberación inmediata proporcionó mejoras significativas en la A1C, la GPA y la PPG de 2 horas en comparación con placebo, con metformina de liberación inmediata sola y con sitagliptina sola (Tabla 9, Figura 1). 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 de liberación inmediata 500 mg bid, 1,1%; metformina HCl de liberación inmediata 1000 mg bid, 1,2%; sitagliptina 50 mg bid con metformina HCl de liberación inmediata 500 mg bid, 1,6%; sitagliptina 50 mg bid con metformina HCl de liberación inmediata 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 de liberación inmediata 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 de liberación inmediata, solas y en combinación en pacientes con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlada con dieta y ejercicio*

	Placebo	Sitagliptina 100 mg una vez al día	Metformina HCl de liberación inmediata 500 mg dos veces al día	Metformina HCl de liberación inmediata 1000 mg dos veces al día	Sitagliptina 50 mg bid + Metformina HCl de liberación inmediata 500 mg dos veces al día	Sitagliptina 50 mg bid + Metformina HCl de liberación inmediata 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)

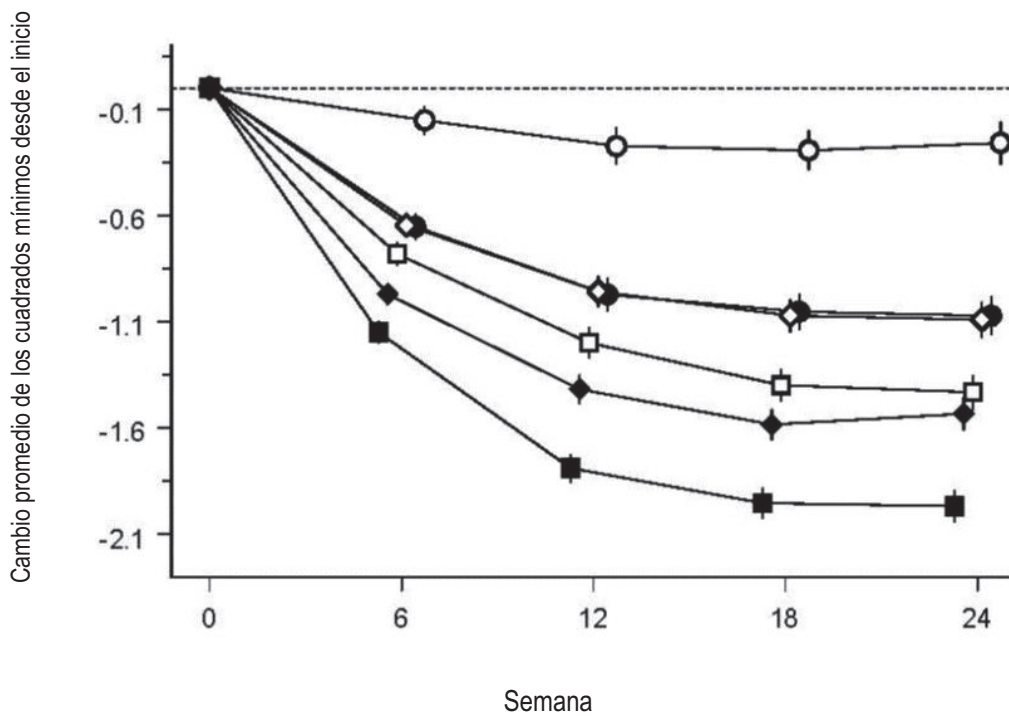
* Población con intención de tratar utilizando la última observación en el estudio antes de la terapia de rescate con gliburida (glibenclamida).

† 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 de liberación inmediata, solas y en combinación en pacientes con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlada con dieta y ejercicio *



- Placebo (N=89)
- Sitagliptina 100 mg una vez al día (N=113)
- ◇ Metformina de liberación inmediata 500 mg dos veces al día (N=128)
- Metformina de liberación inmediata 1000 mg dos veces al día (N=139)
- ◆ Sitagliptina 50 mg dos veces por día + Metformina de liberación inmediata 500 mg dos veces por día (N=150)
- Sitagliptina 50 mg dos veces por día + Metformina de liberación inmediata 1000 mg dos veces por día (N=156)

* Población que completó el tratamiento: 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 de liberación inmediata 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 de liberación inmediata. Los pacientes que ya tomaban metformina HCl de liberación inmediata (N = 431) a una dosis de al menos 1500 mg por día fueron aleatorizados después de completar un período de 2 semanas de pre-inclusión con placebo simple ciego. Los pacientes que recibieron metformina de liberación inmediata 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 período de ejecución de aproximadamente 10 semanas con metformina HCl de liberación inmediata (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 de liberación inmediata, la sitagliptina proporcionó mejoras significativas en A1C, FPG y PPG de 2 horas en comparación con placebo con metformina de liberación inmediata (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 de liberación inmediata *

	Sitagliptina 100 mg una vez al día + Metformina de liberación inmediata	Placebo + Metformina de liberación inmediata
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 de liberación inmediata (media ajustada [†])	-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 de liberación inmediata (media ajustada [†])	-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 de liberación inmediata (media ajustada [†])	-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 de liberación inmediata 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 de liberación inmediata. Los pacientes entraron en un período de tratamiento con glimepirida (≥ 4 mg por día) sola o glimepirida en combinación con metformina HCl de liberación inmediata (≥ 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 de liberación inmediata y glimepirida tuvieron mejoras significativas en A1C y FPG en comparación con los pacientes que recibieron placebo con metformina de liberación inmediata 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 de liberación inmediata y glimepirida*

	Sitagliptina 100 mg + Metformina de liberación inmediata y Glimepirida	Placebo + Metformina de liberación inmediata 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 de liberación inmediata 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 de liberación inmediata y rosiglitazona. Los pacientes en terapia dual con metformina HCl ≥ 1500 mg/día y rosiglitazona ≥ 4 mg/día o con metformina HCl de liberación inmediata ≥ 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 de liberación inmediata ≥ 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 de liberación inmediata y rosiglitazona, la sitagliptina proporcionó mejoras significativas en A1C, FPG y PPG de 2 horas en comparación con placebo con metformina de liberación inmediata 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 de liberación inmediata y rosiglitazona*

	Semana 18	
	Sitagliptina 100 mg + Metformina de liberación inmediata + Rosiglitazona	Placebo + Metformina de liberación inmediata + 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 de liberación inmediata (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 de liberación inmediata (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 de liberación inmediata (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 glipizida (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 de liberación inmediata 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 de liberación inmediata. 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 de liberación inmediata (≥ 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 de liberación inmediata, 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 de liberación inmediata e insulina tuvieron mejoras significativas en A1C, FPG y PPG de 2 horas en comparación con los pacientes que recibieron placebo con metformina de liberación inmediata 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 de liberación inmediata e insulina y de -0,2 kg en pacientes que recibieron placebo con metformina de liberación inmediata 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 de liberación inmediata e insulina*		
	Sitagliptina 100 mg + Metformina de liberación inmediata + Insulina	Placebo + Metformina de liberación inmediata + 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 HCl (≥ 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 de liberación inmediata

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 periodo de pre-inclusión de hasta 12 semanas de duración con monoterapia con metformina HCl de liberación inmediata (dosis de ≥ 1500 mg por día) que incluía el lavado de medicamentos distintos de la metformina, si correspondía. Después del periodo 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 periodo 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 de liberación inmediata (población con intención de tratar)*

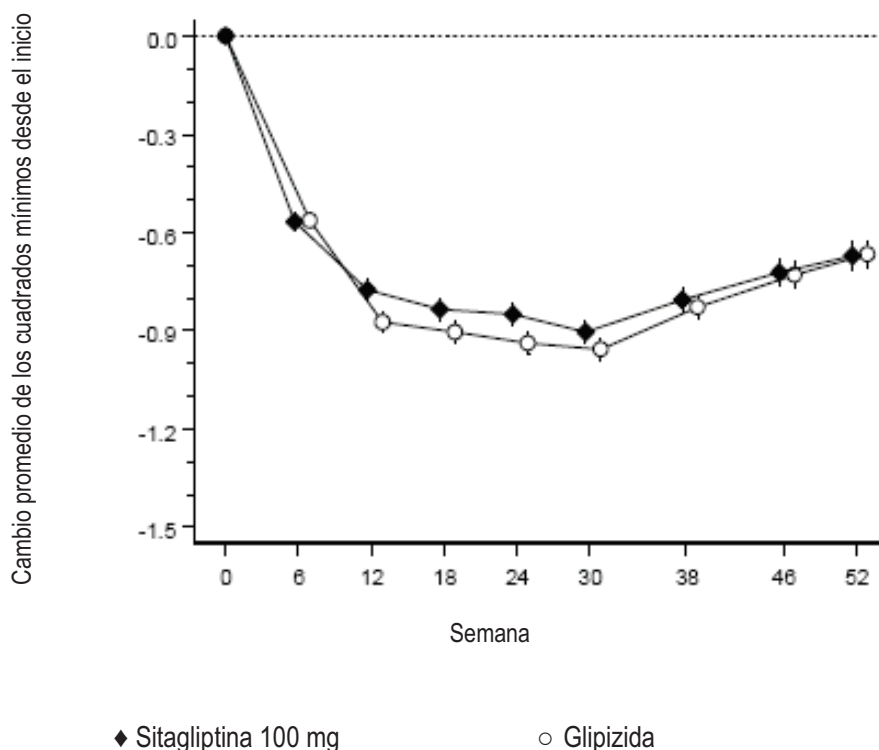


	Sitagliptina 100 mg + Metformina de liberación inmediata	Glipizida + Metformina de liberación inmediata
A1C (%)	N = 576	N = 559
Línea de base (media)	7,7	7,6
Cambio desde el inicio (media ajustada†)	-0,5	-0,6
FPG (mg/dL)	N = 583	N = 568
Línea de base (media)	166	164
Cambio desde el inicio (media ajustada†)	-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 de liberación inmediata (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 XR 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 XR. Indique a los pacientes que informen a su médico que están tomando XELEVIA MET XR 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 XR. 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 XR 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 XR, 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 XR [ver Advertencias y Precauciones (Deficiencia de Vitamina B12)].

Hipoglucemia

Informar a los pacientes que la incidencia de hipoglucemia aumenta cuando se agrega sitagliptina con o sin metformina a un secretagogo de insulina (por ejemplo, sulfonilurea) o terapia con insulina. Explicar a los pacientes que reciben XELEVIA MET XR 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 XR. 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 XR 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 ampoloso

Informe a los pacientes que el penfigoide ampoloso 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 ampoloso)].

Instrucciones de administración

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

Comprimidos incompletamente disueltos en heces

Informe a los pacientes que los comprimidos de XELEVIA MET XR disueltos incompletamente pueden eliminarse en las heces. Dígalos a los pacientes que, si ven repetidamente comprimidos en las heces, deben informar este hallazgo a su médico. Evaluar la adecuación del control glucémico si un paciente informa haber observado repetidamente comprimidos en las heces.

Mujeres en edad reproductiva

Informar a las mujeres que el tratamiento con XELEVIA MET XR 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)].

PRESENTACIONES

XELEVIA MET XR 50/500 mg y XELEVIA MET XR 50/1000 mg se presentan en frascos conteniendo 14, 28 y 56 comprimidos de liberación prolongada.

XELEVIA MET XR 100/1000 mg se presenta en frascos conteniendo 7, 14 y 28 comprimidos de liberación prolongada.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura por debajo de los 30°C. Mantener el envase cerrado.

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: **MSD International GmbH (Puerto Rico Branch) LLC.**, Pridco Industrial Park, State Road 183, Las Piedras, Puerto Rico 00771, Estados Unidos.

INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE.



Importado 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:

RCN000024605_uspi-mk0431a-xrt-2206r019

RCN000022769_uspi-mk0431a-xrt-2112r018

RCN000013429_WPC-MK0431A-T-052020



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO PROD. XELEVIA MET XR EX-2022-90409303- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 44 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.05.24 20:20:02 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.05.24 20:20:03 -03:00

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE****XELEVIA MET® XR****Sitagliptina / Metformina clorhidrato****50/500 mg – 50/1000 mg – 100/1000 mg**

Comprimidos de liberación prolongada – Vía oral

VENTA BAJO RECETA

Lea atentamente este prospecto con información para el paciente antes de empezar a tomar XELEVIA MET XR 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 XR, consulte a su médico o farmacéutico.

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre XELEVIA MET XR?**XELEVIA MET XR puede causar efectos secundarios graves, incluyendo:**

1. Acidosis láctica. La metformina, uno de los medicamentos en XELEVIA MET XR, 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 XR 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 XR 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 (perder una gran cantidad de líquidos corporales). Esto puede suceder si está enfermo con fiebre, vómitos o diarrea. La deshidratación también puede ocurrir cuando sudas mucho con actividad o ejercicio y no bebes 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 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 XR por un tiempo si usted tiene alguna de estas cosas.

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

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 XR, 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 XR 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 XR, 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 XR?

- XELEVIA MET XR es un medicamento recetado que contiene 2 medicamentos para la diabetes, sitagliptina (JANUVIA) y metformina clorhidrato. de liberación prolongada XELEVIA MET XR 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 XR 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 XR.
- No se ha establecido la seguridad y eficacia de XELEVIA MET XR en pacientes pediátricos.

¿Quién no debe tomar XELEVIA MET XR?

No tome XELEVIA MET XR si:

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

Los síntomas de una reacción alérgica grave a XELEVIA MET XR 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 XR?

Antes de tomar XELEVIA MET XR, 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 detener XELEVIA MET XR por un corto tiempo. Hable con su médico acerca de cuándo debe suspender XELEVIA MET XR y cuándo debe comenzar XELEVIA MET XR nuevamente. Consulte "¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre XELEVIA MET XR?".
- tiene niveles bajos de vitamina B12 en la sangre.
- está embarazada o planea quedar embarazada. No se sabe si XELEVIA MET XR 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 planean amamantar. No se sabe si XELEVIA MET XR pasará a la leche materna. Hable con su médico sobre la mejor manera de alimentar a su bebé si está tomando XELEVIA MET XR.
- es una mujer que no ha pasado por la menopausia (premenopáusica) que no tiene períodos regulares o no los tiene en absoluto. XELEVIA MET XR 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 XR.



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 XR puede afectar la forma en que actúan otros medicamentos y otros medicamentos pueden afectar la forma en que actúa XELEVIA MET XR.

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

¿Cómo debo tomar XELEVIA MET XR?

- Tome XELEVIA MET XR exactamente como su médico le indique. Su médico le dirá cuántos comprimidos de XELEVIA MET XR debe tomar y cuándo debe tomarlos.
- Su médico puede cambiar su dosis de XELEVIA MET XR si es necesario.
- Su médico puede indicarle que tome XELEVIA MET XR junto con otros medicamentos para la diabetes. El nivel bajo de azúcar en la sangre (hipoglucemia) puede ocurrir con más frecuencia cuando XELEVIA MET XR se toma con ciertos otros medicamentos para la diabetes. Ver "**¿Cuáles son los efectos secundarios posibles de XELEVIA MET XR?**".
- Tome XELEVIA MET XR 1 vez al día con una comida para ayudar a reducir su probabilidad de tener malestar estomacal. Es mejor tomar XELEVIA MET XR con su cena.
- Tome los comprimidos de XELEVIA MET XR enteros. No rompa, corte, triture ni mastique los comprimidos de XELEVIA MET XR antes de tragarlos. Si no puede tragar los comprimidos de XELEVIA MET XR enteros, informe a su médico.
- Es posible que vea algo que se parece al comprimido de XELEVIA MET XR en las heces (evacuación intestinal). Si ve comprimidos en las heces varias veces, hable con su médico. No deje de tomar XELEVIA MET XR sin consultar a su médico.
- Continúe tomando XELEVIA MET XR siempre y cuando su médico se lo indique.
- Si toma demasiado XELEVIA MET XR, 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 con alimentos 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 XR al mismo tiempo.
- Es posible que deba dejar de tomar XELEVIA MET XR por un corto tiempo. Llame a su médico para obtener instrucciones si:
 - está deshidratado (han 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 XR?**" y "**¿Qué debo decirle a mi médico antes de tomar XELEVIA MET XR?**".



- 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 XR.
- 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 XR.

¿Cuáles son los posibles efectos adversos de XELEVIA MET XR?

XELEVIA MET XR puede causar efectos adversos graves, incluyendo:

- Consulte "¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre XELEVIA MET XR? ".
- **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 XR 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 XR. 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 XR y llame a su médico de inmediato o busque ayuda médica de emergencia. Ver "¿Quién no debe tomar XELEVIA MET XR? ". 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 XR, 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 XR, 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 XR.

Los efectos secundarios más comunes de XELEVIA MET XR 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 combinación con ciertos medicamentos, como una sulfonilurea o insulina
- gas, malestar estomacal, indigestión
- debilidad
- náuseas y vómitos
- jaqueca
- diarrea

Tomar XELEVIA MET XR 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 XR 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 XR 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 XR. 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 XR?

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

Conservar a temperatura por debajo de los 30°C. Mantener bien cerrado.

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

Los medicamentos a veces se prescriben para fines distintos de los enumerados en la Información para el Paciente. No use XELEVIA MET XR para una condición para la cual no fue prescrito. No le dé XELEVIA MET XR 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 XR. 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 XR.

¿Cuáles son los ingredientes de XELEVIA MET XR?

Principios activos: sitagliptina y metformina clorhidrato de liberación prolongada.

Ingredientes inactivos:



Cada comprimido de liberación prolongada de XELEVIA MET XR 50/500 mg contiene: Povidona (K29/32); Hipromelosa 2208 (K100M); Celulosa microcristalina PH 102; Dióxido de silicio coloidal; Estearil fumarato de sodio; Galato de propilo; Hipromelosa 2910; Polietilenglicol 3350; Caolín; OPADRY® 20A99171**; Cera carnauba.

Cada comprimido de liberación prolongada de XELEVIA MET XR 50/1000 mg contiene: Povidona (K29/32); Hipromelosa 2208 (K100M); Dióxido de silicio coloidal; Estearil fumarato de sodio; Galato de propilo; Hipromelosa 2910; Polietilenglicol 3350; Caolín; OPADRY® 20A91487*; Cera carnauba.

Cada comprimido de liberación prolongada de XELEVIA MET XR 100/1000 mg contiene: Povidona (K29/32); Hipromelosa 2208 (K100M); Dióxido de silicio coloidal; Estearil fumarato de sodio; Galato de propilo; Hipromelosa 2910; Polietilenglicol 3350; Caolín; OPADRY® 20A99172**; Cera carnauba.

*Hipromelosa; Hidroxipropilcelulosa; Dióxido de titanio; Óxido de hierro amarillo; y FD&CBlue#2.

**Hipromelosa; Hidroxipropilcelulosa; Dióxido de titanio; y FD&CBlue#2.

PRESENTACIONES

XELEVIA MET XR 50/500 mg y XELEVIA MET XR 50/1000 mg se presentan en botellas conteniendo 14, 28 y 56 comprimidos de liberación prolongada.

XELEVIA MET XR 100/1000 mg se presenta en botellas conteniendo 7, 14 y 28 comprimidos de liberación prolongada.

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: **MSD International GmbH (Puerto Rico Branch) LLC.**, Pridco Industrial Park, State Road 183, Las Piedras, Puerto Rico 00771, Estados Unidos

INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE.



Importado 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:

RCN000024605_usmg-mk0431a-xrt-2206r010
RCN000022769_usmg-mk0431a-xrt-2012r009
RCN000013429_WPPI-MK0431A-T-052020



BALONAS Alejandro Hernán
CUIL 20277293820



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INF PARA EL PACIENTE PROD. XELEVIA MET XR EX-2022-90409303- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.05.24 20:20:15 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.05.24 20:20:15 -03:00