



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

Disposición

Número: DI-2023-7102-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 4 de Septiembre de 2023

Referencia: 1-0047-2000-000549-22-5

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000549-22-5 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS BERNABO S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS BERNABO S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial SIGLIBER MET y nombre/s genérico/s SITAGLIPTINA - METFORMINA CLORHIDRATO , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIOS BERNABO S.A. .

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 17/07/2023 07:27:36, INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF / 0 - 01/08/2023 11:38:16, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 17/07/2023 07:27:36, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 01/08/2023 11:38:16, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 22/08/2022 15:33:40, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 22/08/2022 15:33:40, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF - 22/08/2022 15:33:40, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 22/08/2022 15:33:40, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF - 22/08/2022 15:33:40, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF - 22/08/2022 15:33:40 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años 5 años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000549-22-5

rp

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2023.09.04 13:20:09 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO
SIGLIBER MET
SITAGLIPTINA / METFORMINA CLORHIDRATO

50 mg / 1000 mg

Comprimidos recubiertos – Vía oral

Industria Argentina

Venta bajo receta

Composición

Cada comprimido recubierto de SIGLIBER MET 50/1000 mg contiene: Sitagliptina (como fosfato monohidrato), 50 mg; Metformina clorhidrato 1000 mg. **Excipientes:** c.s.

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Contiene: 10 comprimidos de SIGLIBER MET 50 mg / 1000 mg

Conservar en su envase original, en lugar seco a una temperatura entre 15 y 30 grados centígrados. Mantener el envase cerrado.

Mantener fuera del alcance de los niños

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

Terrada 2346

C1416ARZ - CABA

Tel.: (011) 4501-3278/79

Director Técnico: Gastón Lionel Landsman, Farmacéutico.

www.laboratoriosbernabo.com



LANDSMAN Gastón Lionel
CUIL 20228486036



CARPANI Luis Matías

Elaborado en: Casella Piñero 361, B1872AUC Sa..., Provincia de Buenos Aires



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO
SIGLIBER MET
SITAGLIPTINA / METFORMINA CLORHIDRATO

50 mg / 500 mg

Comprimidos recubiertos – Vía oral

Industria Argentina

Venta bajo receta

Composición

Cada comprimido recubierto de SIGLIBER MET 50/500 mg contiene: Sitagliptina (como fosfato monohidrato), 50 mg; Metformina clorhidrato 500 mg. **Excipientes:** c.s.

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Contiene: 10 comprimidos de SIGLIBER MET 50/500

Conservar en su envase original, en lugar seco a una temperatura entre 15 y 30 grados centígrados. Mantener el envase cerrado.

Mantener fuera del alcance de los niños

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

Terrada 2346

C1416ARZ - CABA

Tel.: (011) 4501-3278/79

Director Técnico: Gastón Lionel Landsman, Farmacéutico.

www.laboratoriosbernabo.com



LANDSMAN Gastón Lionel
CUIL 20228486036



CARPANI Luis Matías

Elaborado en: Casella Piñero 361, B1872AUC Sa..., Provincia de Buenos Aires

Firma Digital
anmat

LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO
SIGLIBER MET
SITAGLIPTINA / METFORMINA CLORHIDRATO

50 mg / 850 mg

Comprimidos recubiertos – Vía oral

Industria Argentina

Venta bajo receta

Composición

Cada comprimido recubierto de SIGLIBER MET 50/850 mg contiene: Sitagliptina (como fosfato monohidrato), 50 mg; Metformina clorhidrato 850 mg. **Excipientes:** c.s.

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Contiene: 10 comprimidos de SIGLIBER MET 50 mg / 850 mg

Conservar en su envase original, en lugar seco a una temperatura entre 15 y 30 grados centígrados. Mantener el envase cerrado.

Mantener fuera del alcance de los niños

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

Terrada 2346

C1416ARZ - CABA

Tel.: (011) 4501-3278/79

Director Técnico: Gastón Lionel Landsman, Farmacéutico.

www.laboratoriosbernabo.com



LANDSMAN Gastón Lionel
CUIL 20228486036



CARPANI Luis Matías

Elaborado en: Casella Piñero 361, B1872AUC Sa..., Provincia de Buenos Aires

Firma Digital
anmat

LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

SIGLIBER MET

SITAGLIPTINA / METFORMINA CLORHIDRATO

50/500 mg – 50/850 mg – 50/1000 mg

Comprimidos recubiertos – Vía oral

Venta bajo receta

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

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

JANUMET puede causar efectos secundarios graves, incluyendo:

1. Acidosis láctica. La metformina, uno de los medicamentos en JANUMET, 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 JANUMET 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 adormecido
- 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 JANUMET 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 consumo "compulsivo" a corto plazo

- se deshidrata (pierde una gran cantidad de líquidos corporales). Esto puede suceder si está enfermo con fiebre, vómitos o diarrea. La deshidratación también puede ocurrir cuando suda mucho con actividad o ejercicio y no bebe suficientes líquidos.

- se somete a una cirugía

- tiene un ataque cardíaco, una infección grave o un derrame cerebral

- tiene 65 años de edad o más

La mejor manera de evitar tener un problema con la acidosis láctica derivada de la metformina es decirle a su médico si tiene alguno de los problemas en la lista anterior. Su médico puede decidir suspender su JANUMET por un tiempo si usted tiene alguna de estas cosas. JANUMET puede tener otros efectos secundarios graves. Ver "**¿Cuáles son los efectos secundarios posibles de JANUMET?**"

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 JANUMET, 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 JANUMET 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 JANUMET, 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 JANUMET?

- JANUMET es un medicamento recetado que contiene 2 medicamentos para la diabetes, sitagliptina (JANUVIA) y metformina. JANUMET se puede usar junto con la dieta y el ejercicio para reducir el azúcar en la sangre en adultos con diabetes tipo 2.

- JANUMET 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 JANUMET.

- No se ha establecido la seguridad y eficacia de JANUMET en pacientes pediátricos

¿Quién no debe tomar JANUMET?

No tome JANUMET si:

- tiene problemas renales graves

- tiene cetoacidosis diabética.

- es alérgico a cualquiera de los ingredientes de JANUMET. Consulte el final de esta Guía del medicamento para obtener una lista completa de los ingredientes de JANUMET.

Los síntomas de una reacción alérgica grave a JANUMET 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 traga.

¿Qué debo decirle a mi médico antes de tomar JANUMET?

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

- tiene o ha tenido inflamación del páncreas (pancreatitis).

- tiene problemas renales.

- tiene problemas hepáticos.

- tiene insuficiencia cardíaca.

- bebe alcohol muy a menudo o bebe mucho alcohol y "se emborracha" en un corto período.

- va a recibir una inyección de tinte o agentes de contraste para un procedimiento de rayos X. Es posible que sea necesario suspender JANUMET por un corto tiempo. Hable con su médico acerca de cuándo debe suspender JANUMET y cuándo debe comenzar JANUMET nuevamente. Consulte "¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre JANUMET?".

- tiene niveles bajos de vitamina B12 en la sangre.

- está embarazada o planea quedar embarazada. No se sabe si JANUMET causará daño a su bebé nonato. Si está embarazada, hable con su médico sobre la mejor manera de controlar su nivel de azúcar en la sangre mientras está embarazada.

- está amamantando o planea amamantar. No se sabe si JANUMET pasará a la leche materna. Hable con su médico sobre la mejor manera de alimentar a su bebé si está tomando JANUMET.

- es una mujer que no ha pasado por la menopausia (premenopáusica) que no tiene períodos regulares o no los tiene en absoluto. JANUMET 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 JANUMET.

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. JANUMET puede afectar la forma en que actúan otros medicamentos y otros medicamentos pueden afectar la forma en que actúa JANUMET.

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 JANUMET?

- Tome JANUMET exactamente como su médico le indique. Su médico le dirá cuántos comprimidos de JANUMET debe tomar y cuándo debe tomarlos.

- Su médico puede cambiar su dosis de JANUMET si es necesario.

- Su médico puede indicarle que tome JANUMET junto con otros medicamentos para la diabetes. El nivel bajo de azúcar en la sangre (hipoglucemia) puede ocurrir con más frecuencia cuando JANUMET se toma con ciertos otros medicamentos para la diabetes. Ver "¿Cuáles son los efectos secundarios posibles de JANUMET?".

- Tome JANUMET con las comidas para ayudar a reducir su probabilidad de tener malestar estomacal.

- No rompa ni corte los comprimidos de JANUMET antes de tragarlos. Si no puede tragar JANUMET comprimidos enteros, informe a su médico.

- Continúe tomando JANUMET siempre y cuando su médico se lo indique.

- Si toma demasiado JANUMET, llame a su médico o al Centro de Control de Envenenamiento local de inmediato.

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 - 0800-444-8694 Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

- Si olvida una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. Si no lo recuerda hasta que sea el momento de su próxima dosis, omita la dosis olvidada y vuelva a su horario regular. No tome 2 dosis de JANUMET al mismo tiempo.

- Es posible que deba dejar de tomar JANUMET por un corto tiempo. Llame a su médico para obtener instrucciones si:

está deshidratado (ha perdido demasiado líquido corporal). La deshidratación puede ocurrir si está enfermo con vómitos intensos, diarrea o fiebre, o si bebe mucho menos líquido de lo normal.

planea someterse a una cirugía.

va a recibir una inyección de tinte o agente de contraste para un procedimiento de rayos X. Consulte "**¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre JANUMET?**" y "**¿Qué debo decirle a mi médico antes de tomar JANUMET?**".

- 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 JANUMET.

- 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 JANUMET.

- Consulte "**¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre JANUMET?**".

- **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 JANUMET 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 JANUMET. Los signos y síntomas de niveles bajos de azúcar en la sangre pueden incluir:

- jaqueca

- somnolencia

- irritabilidad

- hambre

- Mareos

- confusión
- transpiración
- sentirse nervioso
- debilidad
- latidos cardíacos rápidos

• **Reacciones alérgicas graves.** Si tiene algún síntoma de una reacción alérgica grave, deje de tomar JANUMET y llame a su médico de inmediato o busque ayuda médica de emergencia. Ver "¿Quién no debe tomar JANUMET?". 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 JANUMET, 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 JANUMET, pueden desarrollar una reacción cutánea llamada penfigoide ampoloso 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 JANUMET.

Los efectos secundarios más comunes de JANUMET 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
- náuseas y vómitos
- gas, malestar estomacal, indigestión
- jaqueca
- debilidad
- diarrea

Tomar JANUMET 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.

JANUMET 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 JANUMET 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 JANUMET. 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 JANUMET? No utilice este medicamento después de la fecha que figura en el envase. Conservar a temperatura 15 °C y 30 °C.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de JANUMET.

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

Esta Información para el Paciente resume la información más importante sobre JANUMET. 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 JANUMET

Contenido del envase e información adicional

SIGLIBER MET contiene sitagliptina (como fosfato monohidratado) y metformina clorhidrato como principios activos.

SIGLIBER MET 50/500 mg, SIGLIBER MET 50/850 y SIGLIBER MET 50/1000 mg se presentan en envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50 y 60 comprimidos recubiertos.

Además, SIGLIBER MET contiene los siguientes componentes inactivos:

SIGLIBER MET 50/500 mg: Almidon glicolato de sodio Polivinilpirrolidona, Dioxido de silicio coloidal, Almidon de maíz, Estearato de magnesio Povidona, Estearilfumarato de sodio, Croscarmelosa sódica, Laurilsulfato de sodio, Dióxido de silicio, Alcohol Polivinilico, Dioxido de titanio, Polietilenglicol, Talco, Simeticona emulsionada, Oxido de hierro rojo, Celulosa microcristalina tipo 102.

SIGLIBER MET 50/850 mg: Almidon glicolato de sodio Polivinilpirrolidona, Dioxido de silicio coloidal, Almidon de maíz, Estearato de magnesio Povidona, Estearilfumarato de sodio, Croscarmelosa sódica, Laurilsulfato de sodio, Dióxido de silicio, Alcohol Polivinilico, Dioxido de titanio, Polietilenglicol, Talco, Simeticona emulsionada, Oxido de hierro rojo, Celulosa microcristalina tipo 102.

SIGLIBER MET 50/1000 mg: Almidon glicolato de sodio Polivinilpirrolidona, Dioxido de silicio coloidal, Almidon de maíz, Estearato de magnesio Povidona, Estearilfumarato de sodio, Croscarmelosa sódica, Laurilsulfato de sodio, Dióxido de silicio, Alcohol Polivinilico, Dioxido de titanio, Polietilenglicol, Talco, Simeticona emulsionada, Oxido de hierro rojo, Celulosa microcristalina tipo 102.

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.

“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°

Elaborado por: Casella Piñero 361, B1872AUC Sarandí, Provincia de Buenos Aires.

LANDSMAN
Gastón Lionel

Firmado digitalmente por
LANDSMAN Gastón Lionel
Fecha: 2023.07.17
07:21:27 -03'00'

CARPANI
Luis Matias

Firmado
digitalmente por
CARPANI Luis Matias
LIMERES Manuel
Fecha: 2023.07.17
08:00:00
ICP 00047031932



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

SIGLIBER MET

SITAGLIPTINA / METFORMINA CLORHIDRATO

50/500 mg – 50/850 mg – 50/1000 mg

Comprimidos recubiertos – Vía oral

Venta bajo receta

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

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

SIGLIBER MET puede causar efectos secundarios graves, incluyendo:

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

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

- siente frío en las manos o los pies
- se siente mareado o aturdido
- tiene latidos cardíacos lentos o irregulares
- se siente muy débil o cansado
- tiene dolor muscular inusual (no normal)
- tiene problemas para respirar
- se siente somnoliento o adormecido
- 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 SIGLIBER MET si:

- tiene problemas renales graves o sus riñones se ven afectados por ciertas pruebas de rayos X que usan tinte inyectable
- tiene problemas hepáticos

- bebe alcohol con mucha frecuencia, o bebe mucho alcohol en consumo "compulsivo" a corto plazo

- se deshidrata (pierde una gran cantidad de líquidos corporales). Esto puede suceder si está enfermo con fiebre, vómitos o diarrea. La deshidratación también puede ocurrir cuando suda mucho con actividad o ejercicio y no bebe suficientes líquidos.

- se somete a una cirugía

- tiene un ataque cardíaco, una infección grave o un derrame cerebral

- tiene 65 años de edad o más

La mejor manera de evitar tener un problema con la acidosis láctica derivada de la metformina es decirle a su médico si tiene alguno de los problemas en la lista anterior. Su médico puede decidir suspender su SIGLIBER MET por un tiempo si usted tiene alguna de estas cosas. SIGLIBER MET puede tener otros efectos secundarios graves. Ver "**¿Cuáles son los efectos secundarios posibles de SIGLIBER MET?**"

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

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

pancreatitis

cálculos en la vesícula biliar (cálculos biliares)

antecedentes de alcoholismo

niveles altos de triglicéridos en la sangre

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

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

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

- aumento de la falta de aliento o dificultad para respirar, especialmente cuando se acuesta

- hinchazón o retención de líquidos, especialmente en los pies, tobillos o piernas • un aumento de peso inusualmente rápido

- cansancio inusual

Estos pueden ser síntomas de insuficiencia cardíaca

¿Qué es SIGLIBER MET?

- SIGLIBER MET es un medicamento recetado que contiene 2 medicamentos para la diabetes, sitagliptina (JANUVIA) y metformina. SIGLIBER MET se puede usar junto con la dieta y el ejercicio para reducir el azúcar en la sangre en adultos con diabetes tipo 2.

- SIGLIBER MET no es para personas con diabetes tipo 1.

- Si ha tenido pancreatitis (inflamación del páncreas) en el pasado, no se sabe si tiene una mayor probabilidad de contraer pancreatitis mientras toma SIGLIBER MET.

- No se ha establecido la seguridad y eficacia de SIGLIBER MET en pacientes pediátricos

¿Quién no debe tomar SIGLIBER MET?

No tome SIGLIBER MET si:

- tiene problemas renales graves

- tiene cetoacidosis diabética.

- es alérgico a cualquiera de los ingredientes de SIGLIBER MET. Consulte el final de esta Guía del medicamento para obtener una lista completa de los ingredientes de SIGLIBER MET.

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

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

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

- tiene o ha tenido inflamación del páncreas (pancreatitis).

- tiene problemas renales.

- tiene problemas hepáticos.

- tiene insuficiencia cardíaca.

- bebe alcohol muy a menudo o bebe mucho alcohol y "se emborracha" en un corto período.

- va a recibir una inyección de tinte o agentes de contraste para un procedimiento de rayos X. Es posible que sea necesario suspender SIGLIBER MET por un corto tiempo. Hable con su médico acerca de cuándo debe suspender SIGLIBER MET y cuándo debe comenzar SIGLIBER MET nuevamente. Consulte "¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre SIGLIBER MET?".

- tiene niveles bajos de vitamina B12 en la sangre.

- está embarazada o planea quedar embarazada. No se sabe si SIGLIBER MET causará daño a su bebé nonato. Si está embarazada, hable con su médico sobre la mejor manera de controlar su nivel de azúcar en la sangre mientras está embarazada.

- está amamantando o planea amamantar. No se sabe si SIGLIBER MET pasará a la leche materna. Hable con su médico sobre la mejor manera de alimentar a su bebé si está tomando SIGLIBER MET.

- es una mujer que no ha pasado por la menopausia (premenopáusica) que no tiene períodos regulares o no los tiene en absoluto. SIGLIBER MET puede causar la liberación de un óvulo de un ovario en una mujer (ovulación). Esto puede aumentar su probabilidad de quedar embarazada. Informe a su médico de inmediato si queda embarazada mientras toma SIGLIBER MET.

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

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 SIGLIBER MET?

- Tome SIGLIBER MET exactamente como su médico le indique. Su médico le dirá cuántos comprimidos de SIGLIBER MET debe tomar y cuándo debe tomarlos.

- Su médico puede cambiar su dosis de SIGLIBER MET si es necesario.

- Su médico puede indicarle que tome SIGLIBER MET junto con otros medicamentos para la diabetes. El nivel bajo de azúcar en la sangre (hipoglucemia) puede ocurrir con más frecuencia cuando SIGLIBER MET se toma con ciertos otros medicamentos para la diabetes. Ver "¿Cuáles son los efectos secundarios posibles de SIGLIBER MET? "

- Tome SIGLIBER MET con las comidas para ayudar a reducir su probabilidad de tener malestar estomacal.

- No rompa ni corte los comprimidos de SIGLIBER MET antes de tragarlos. Si no puede tragar SIGLIBER MET comprimidos enteros, informe a su médico.

- Continúe tomando SIGLIBER MET siempre y cuando su médico se lo indique.

- Si toma demasiado SIGLIBER MET, llame a su médico o al Centro de Control de Envenenamiento local de inmediato.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 - 0800-444-8694 Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

- Si olvida una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. Si no lo recuerda hasta que sea el momento de su próxima dosis, omita la dosis olvidada y vuelva a su horario regular. No tome 2 dosis de SIGLIBER MET al mismo tiempo.

- Es posible que deba dejar de tomar SIGLIBER MET por un corto tiempo. Llame a su médico para obtener instrucciones si:

- está deshidratado (ha perdido demasiado líquido corporal). La deshidratación puede ocurrir si está enfermo con vómitos intensos, diarrea o fiebre, o si bebe mucho menos líquido de lo normal.

- planea someterse a una cirugía.

- va a recibir una inyección de tinte o agente de contraste para un procedimiento de rayos X. Consulte "**¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre SIGLIBER MET?**" y "**¿Qué debo decirle a mi médico antes de tomar SIGLIBER MET?**".

- Cuando su cuerpo está bajo algunos tipos de estrés, como fiebre, trauma (como un accidente automovilístico), infección o cirugía, la cantidad de medicamento para la diabetes que necesita puede cambiar. Informe a su médico de inmediato si tiene alguno de estos problemas y siga las instrucciones de su médico.

- Controle su nivel de azúcar en la sangre como su médico se lo indique.

- Manténgase en su dieta prescrita y programa de ejercicios mientras toma SIGLIBER MET.

- Hable con su médico sobre cómo prevenir, reconocer y controlar el nivel bajo de azúcar en la sangre (hipoglucemia), el nivel alto de azúcar en la sangre (hiperglucemia) y los problemas que tiene debido a su diabetes.

- Su médico controlará su diabetes con análisis de sangre regulares, incluidos sus niveles de azúcar en la sangre y su hemoglobina A1C.

- Su médico le hará análisis de sangre para verificar qué tan bien están funcionando sus riñones antes y durante su tratamiento con SIGLIBER MET.

- Consulte "**¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre SIGLIBER MET?**".

- **Problemas renales**, que a veces requieren diálisis.

- **Bajo nivel de vitamina B12 (deficiencia de vitamina B12)**. El uso de metformina durante largos períodos de tiempo puede causar una disminución en la cantidad de vitamina B12 en la sangre, especialmente si ha tenido niveles bajos de vitamina B12 en la sangre antes. Su médico puede hacerle análisis de sangre para verificar sus niveles de vitamina B12.

- **Bajo nivel de azúcar en la sangre (hipoglucemia)**. Si toma SIGLIBER MET con otro medicamento que puede causar niveles bajos de azúcar en la sangre, como una sulfonilurea o insulina, su riesgo de tener niveles bajos de azúcar en la sangre es mayor. Es posible que sea necesario reducir la dosis de su medicamento para sulfonilurea o insulina mientras usa SIGLIBER MET. Los signos y síntomas de niveles bajos de azúcar en la sangre pueden incluir:

- jaqueca

- somnolencia

- irritabilidad
- hambre
- Mareos
- confusión
- transpiración
- sentirse nervioso
- debilidad
- latidos cardíacos rápidos

• **Reacciones alérgicas graves.** Si tiene algún síntoma de una reacción alérgica grave, deje de tomar SIGLIBER MET y llame a su médico de inmediato o busque ayuda médica de emergencia. Ver "¿Quién no debe tomar SIGLIBER MET? ". Su médico puede darle un medicamento para su reacción alérgica y recetarle un medicamento diferente para su diabetes.

• **Dolor en las articulaciones.** Algunas personas que toman medicamentos llamados inhibidores de DPP-4, uno de los medicamentos en SIGLIBER MET, pueden desarrollar dolor en las articulaciones que puede ser severo. Llame a su médico si tiene dolor intenso en las articulaciones.

• **Reacción cutánea.** Algunas personas que toman medicamentos llamados inhibidores de DPP-4, uno de los medicamentos en SIGLIBER MET, pueden desarrollar una reacción cutánea llamada penfigoide ampoloso 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 SIGLIBER MET.

Los efectos secundarios más comunes de SIGLIBER MET incluyen:

- congestión o secreción nasal y dolor de garganta
- infección de las vías respiratorias superiores
- niveles bajos de azúcar en la sangre (hipoglucemia) cuando se usan en combinación con ciertos medicamentos, como una sulfonilurea o insulina
- náuseas y vómitos
- gas, malestar estomacal, indigestión
- jaqueca
- debilidad
- diarrea

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

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

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

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

¿Cómo debo almacenar SIGLIBER MET? No utilice este medicamento después de la fecha que figura en el envase. Conservar a temperatura 15 °C y 30 °C.

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

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

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

Contenido del envase e información adicional

SIGLIBER MET contiene sitagliptina (como fosfato monohidratado) y metformina clorhidrato como principios activos.

SIGLIBER MET 50/500 mg, SIGLIBER MET 50/850 y SIGLIBER MET 50/1000 mg se presentan en envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50 y 60 comprimidos recubiertos.

Además, SIGLIBER MET contiene los siguientes componentes inactivos:

SIGLIBER MET 50/500 mg: Almidon glicolato de sodio Polivinilpirrolidona, Dioxido de silicio coloidal, Almidon de maíz, Estearato de magnesio Povidona, Estearilfumarato de sodio, Croscarmelosa sódica, Laurilsulfato de sodio, Dióxido de silicio, Alcohol Polivinílico, Dioxido de titanio, Polietilenglicol, Talco, Simeticona emulsionada, Oxido de hierro rojo, Celulosa microcristalina tipo 102.

SIGLIBER MET 50/850 mg: Almidon glicolato de sodio Polivinilpirrolidona, Dioxido de silicio coloidal, Almidon de maíz, Estearato de magnesio Povidona, Estearilfumarato de sodio, Croscarmelosa sódica, Laurilsulfato de sodio, Dióxido de silicio, Alcohol Polivinílico, Dioxido de titanio, Polietilenglicol, Talco, Simeticona emulsionada, Oxido de hierro rojo, Celulosa microcristalina tipo 102.

SIGLIBER MET 50/1000 mg: Almidon glicolato de sodio Polivinilpirrolidona, Dioxido de silicio coloidal, Almidon de maíz, Estearato de magnesio Povidona, Estearilfumarato de sodio, Croscarmelosa sódica, Laurilsulfato de sodio, Dióxido de silicio, Alcohol Polivinilico, Dioxido de titanio, Polietilenglicol, Talco, Simeicona emulsionada, Oxido de hierro rojo, Celulosa microcristalina tipo 102.

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°

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

Terrada 2346

C1416ARZ - CABA

Tel.: (011) 4501-3278/79

Director Técnico: Gastón Landsman – Farmacéutico.

www.laboratoriosbernabo.com



Elaborado por: Casella Piñero 361, B1872AUC Sarandí, Provincia de Buenos Aires.

LANDSMAN
Gastón Lionel

Firmado digitalmente por
LANDSMAN Gastón Lionel
Fecha: 2023.08.01 11:05:55
-03'00'

CARPANI
Luis Matias

Firmado
digitalmente por
CARPANI Luis Matias

2023.08.01
LIMPERES Manuel
Rogelio
CUIL 20047031932



PROYECTO DE PROSPECTO

SIGLIBER MET

SITAGLIPTINA / METFORMINA CLORHIDRATO

50/500 mg – 50/850 mg – 50/1000 mg

Comprimidos recubiertos – Vía oral

Venta bajo receta

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de SIGLIBER MET 50/500 mg contiene: Sitagliptina (como fosfato monohidrato), 50 mg; Metformina clorhidrato 500 mg. Excipientes: Almidon glicolato de sodio Polivinilpirrolidona, Dioxido de silicio coloidal, Almidon de maíz, Estearato de magnesio Povidona, Estearilfumarato de sodio, Croscarmelosa sódica, Laurilsulfato de sodio, Dióxido de silicio, Alcohol Polivinilico, Dioxido de titanio, Polietilenglicol, Talco, Simeticona emulsionada, Oxido de hierro rojo, Celulosa microcristalina tipo 102.

Cada comprimido recubierto de SIGLIBER MET 50/850 mg contiene: Sitagliptina (como fosfato monohidrato), 50 mg; Metformina clorhidrato 500 mg. Excipientes: Almidon glicolato de sodio Polivinilpirrolidona, Dioxido de silicio coloidal, Almidon de maíz, Estearato de magnesio Povidona, Estearilfumarato de sodio, Croscarmelosa sódica, Laurilsulfato de sodio, Dióxido de silicio, Alcohol Polivinilico, Dioxido de titanio, Polietilenglicol, Talco, Simeticona emulsionada, Oxido de hierro rojo, Celulosa microcristalina tipo 102.

Cada comprimido recubierto de SIGLIBER MET 50/1000 mg contiene: Sitagliptina (como fosfato monohidrato), 50 mg; Metformina clorhidrato 500 mg. Excipientes: Almidon glicolato de sodio Polivinilpirrolidona, Dioxido de silicio coloidal, Almidon de maíz, Estearato de magnesio Povidona, Estearilfumarato de sodio, Croscarmelosa sódica, Laurilsulfato de sodio, Dióxido de silicio, Alcohol Polivinilico, Dioxido de titanio, Polietilenglicol, Talco, Simeticona emulsionada, Oxido de hierro rojo, Celulosa microcristalina tipo 102.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hipoglucemiante

Código ATC: A10BD07 – Combinación de drogas hipoglucemiantes orales utilizadas en el tratamiento de la diabetes.

INDICACIONES

Para pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2

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

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

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

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

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

Sitagliptina

Mecanismo de acción

La sitagliptina fosfato es un inhibidor muy selectivo, potente y activo por vía oral de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Los inhibidores de la DPP-4 son una clase de medicamentos que actúan como potenciadores de las incretinas. Al inhibir la enzima DPP-4, la sitagliptina aumenta los niveles de dos hormonas incretinas activas conocidas, el péptido-1 parecido al glucagón (GLP-1) y el polipéptido insulino trópico dependiente de la glucosa (GIP). Las incretinas son parte de un sistema endógeno implicado en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Cuando las concentraciones de glucosa en la sangre son normales o elevadas, GLP-1 y GIP aumentan la síntesis y la liberación de insulina de las células beta pancreáticas. La GLP-1 también reduce la secreción de glucagón de las células alfa pancreáticas, conduciendo a una reducción de la producción de glucosa hepática. Cuando los niveles de glucemia son bajos, no se potencia la liberación de insulina y no se suprime la secreción de glucagón. La sitagliptina es un inhibidor potente y muy selectivo de la enzima DPP-4 y, a concentraciones terapéuticas, no inhibe las enzimas estrechamente relacionadas DPP-8 ó DPP-9. La sitagliptina difiere en estructura química y acción farmacológica de los análogos de la GLP-1, la insulina, las sulfonilureas o las meglitinidas, las biguanidas, los agonistas del receptor gamma activado por proliferadores del peroxisoma (PPAR γ), los inhibidores de la alfa-glucosidasa y los análogos de la amilina.

En un ensayo de dos días en pacientes sanos, la administración de sitagliptina en monoterapia incrementó las concentraciones de GLP-1 activo, mientras que la administración de metformina en monoterapia incrementó las concentraciones tanto de GLP-1 activo como de GLP-1 total en

un grado similar. La co-administración de sitagliptina y metformina tuvo un efecto aditivo sobre las concentraciones de GLP-1 activo. La administración de sitagliptina, pero no metformina, incrementó las concentraciones de GIP activo.

Eficacia clínica y seguridad

En general, la sitagliptina mejoró el control glucémico tanto cuando se usó en monoterapia como en tratamiento de combinación en pacientes adultos con diabetes tipo 2.

En ensayos clínicos, la sitagliptina en monoterapia mejoró el control glucémico con reducciones significativas de la hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) y la glucosa en ayunas y postprandial. Se observó reducción de la glucosa plasmática en ayunas (GPA) a las 3 semanas, el primer momento en el que se midió la GPA. La incidencia observada de hipoglucemia en los pacientes tratados con sitagliptina fue similar a la del placebo. El peso corporal no aumentó respecto al basal con el tratamiento con sitagliptina. Se observaron mejoras en marcadores indirectos de la función de las células beta, incluida la HOMA- β (Valoración del modelo de homeostasia β , *Homeostasis Model Assessment- β*), el cociente de proinsulina a insulina y las medidas de la respuesta de las células beta a partir de la prueba de tolerancia a alimentos con muestreo frecuente.

Ensayos clínicos de sitagliptina en combinación con metformina

En un ensayo clínico de 24 semanas, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y la seguridad de la adición de sitagliptina 100 mg una vez al día al tratamiento de metformina establecido, la sitagliptina proporcionó mejoras significativas en los parámetros glucémicos en comparación con placebo. El cambio del peso corporal respecto al basal fue similar en los pacientes tratados con sitagliptina en comparación con los tratados con placebo. En este ensayo, hubo una incidencia similar de hipoglucemia notificada en los pacientes tratados con sitagliptina o con placebo.

En un ensayo factorial de 24 semanas, controlado con placebo, de tratamiento inicial, la administración de 50 mg de sitagliptina dos veces al día en combinación con metformina (500 mg o 1.000 mg dos veces al día) proporcionó mejoras significativas en los parámetros glucémicos en comparación con cualquiera de las dos monoterapias. La disminución del peso corporal con la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la observada con metformina en monoterapia o con placebo; no hubo cambios respecto a la situación basal en los pacientes que recibieron sitagliptina en monoterapia. La incidencia de hipoglucemia fue similar entre los grupos de tratamiento.

Metformina

Mecanismo de acción

La metformina es una biguanida con efectos antihiper glucémicos, que reduce la glucosa plasmática tanto basal como postprandial. No estimula la secreción de insulina y por lo tanto, no produce hipoglucemia.

La metformina puede actuar a través de tres mecanismos:

- Mediante reducción de la producción de glucosa hepática, inhibiendo la gluconeogénesis y la glucogenólisis.

- En el músculo, aumentando moderadamente la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación y la utilización de glucosa periférica
- Retrasando la absorción de glucosa intestinal.

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

Propiedades farmacocinéticas

SITAGLIPTINA / METFORMINA

El estudio de bioequivalencia en pacientes sanos demostró que los comprimidos de terapia combinada de sitagliptina/metformina hidrocloreuro son bioequivalentes a la administración conjunta de sitagliptina fosfato y metformina clorhidrato como comprimidos individuales.

Las siguientes afirmaciones reflejan las propiedades farmacocinéticas de los principios activos individuales de SIGLIBER MET.

Sitagliptina

Absorción

Después de la administración oral de una dosis de 100 mg a pacientes sanos, la sitagliptina se absorbió rápidamente, produciéndose concentraciones plasmáticas máximas (mediana de $T_{máx}$) de 1 a 4 horas después de la dosis, el AUC plasmático medio de sitagliptina fue de 8,52 $\mu\text{M h}$, la $C_{máx}$ fue de 950 nM. La biodisponibilidad absoluta de la sitagliptina es de aproximadamente el 87%. Como la administración de sitagliptina con una comida rica en grasas no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética del fármaco, la sitagliptina puede administrarse con o sin alimentos.

El AUC plasmático de la sitagliptina aumentó de forma proporcional a la dosis. No se estableció la proporcionalidad a la dosis para $C_{máx}$ y C_{24hr} (la $C_{máx}$ aumentó más que lo proporcional a la dosis y la C_{24hr} aumentó menos que lo proporcional a la dosis).

Distribución

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

Biotransformación

La sitagliptina se elimina mayoritariamente de forma inalterada en la orina y el metabolismo es una vía menor. Aproximadamente, el 79 % de la sitagliptina se excreta inalterada en la orina.

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

Los datos in vitro demostraron que la sitagliptina no es un inhibidor de las isoenzimas CYP, CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 o 2B6 y no es inductor de CYP3A4 y CYP1A2.

Eliminación

Después de la administración de una dosis oral de [¹⁴C]sitagliptina a pacientes sanos, aproximadamente el 100 % de la radiactividad administrada se eliminó en las heces (13%) o la orina (87%) en la semana siguiente a la administración. La semivida ($t_{1/2}$) terminal aparente después de una dosis oral de 100 mg de sitagliptina fue de aproximadamente 12,4 horas. La sitagliptina se acumula sólo mínimamente con múltiples dosis. El aclaramiento renal fue de aproximadamente 350 ml/min.

La eliminación de la sitagliptina se produce fundamentalmente por excreción renal y conlleva secreción tubular activa. La sitagliptina es un sustrato del transportador de aniones orgánicos humano 3 (hOAT-3) que puede participar en la eliminación renal de la sitagliptina. No se ha establecido la importancia clínica de hOAT-3 en el transporte de la sitagliptina. La sitagliptina es también un sustrato de la glucoproteína P, que puede estar implicada también en la mediación de la eliminación renal de la sitagliptina. Sin embargo, la ciclosporina, un inhibidor de la glucoproteína P, no redujo el aclaramiento renal de la sitagliptina. La sitagliptina no es un sustrato de los transportadores OCT2 o OAT1 o PEP1T1/2. In vitro, la sitagliptina no inhibió el transporte mediado por OAT3 ($CI_{50} = 160 \mu\text{M}$) o la glucoproteína P (hasta $250 \mu\text{M}$) a concentraciones plasmáticas terapéuticamente relevantes. En un ensayo clínico, la sitagliptina tuvo un efecto pequeño sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina, lo que indica que la sitagliptina podría ser un inhibidor leve de la glucoproteína P.

Características en pacientes

La farmacocinética de la sitagliptina fue, por lo general, similar en pacientes sanos y en pacientes con diabetes tipo 2.

Insuficiencia renal

Se realizó un ensayo a dosis única, abierto, para evaluar la farmacocinética de una dosis reducida de sitagliptina (50 mg) en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal crónica en comparación con pacientes control sanos normales. El ensayo incluyó a pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, así como pacientes con ERT en hemodiálisis. Además, los efectos de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal leve, moderada o grave (incluso ERT) fueron evaluados mediante análisis de farmacocinética poblacional.

Comparado con los voluntarios sanos normales de control, el AUC plasmático de sitagliptina aumentó aproximadamente 1,2 veces y 1,6 veces en pacientes con insuficiencia renal leve ($TFG \geq 60$ a < 90 ml/min) y pacientes con insuficiencia renal moderada ($TFG \geq 45$ a < 60 ml/min), respectivamente. Debido a que los aumentos de esta magnitud no son clínicamente significativos, no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes.

En los pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG ≥ 30 a < 45 ml/min), el AUC plasmático de sitagliptina aumentó aproximadamente 2 veces y aproximadamente 4 veces en los pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min), incluso en los pacientes con ERT en hemodiálisis. La sitagliptina se eliminó moderadamente por hemodiálisis (13,5% durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas de duración comenzando 4 horas después de la dosis).

Insuficiencia hepática

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

Pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica

Se investigó la farmacocinética de sitagliptina (dosis única de 50 mg, 100 mg o 200 mg) en pacientes pediátricos (de 10 a 17 años) con diabetes tipo 2. En esta población, el AUC ajustado a la dosis de sitagliptina en plasma fue aproximadamente un 18% menor en comparación con el de pacientes adultos con diabetes tipo 2 para una dosis de 100 mg. No se han realizado estudios con sitagliptina en pacientes pediátricos < 10 años.

Otras características de los pacientes

No se necesita realizar ajuste de la dosis en función del género, la raza o el índice de masa corporal (IMC) de los pacientes. Estas características no tuvieron efecto clínicamente importante sobre la farmacocinética de la sitagliptina de acuerdo con un análisis farmacocinético combinado de los datos obtenidos en fase I y con un análisis farmacocinético poblacional de los datos obtenidos en fase I y fase II.

Metformina

Absorción

Después de una dosis oral de metformina, el $T_{m\acute{a}x}$ es de 2,5 h. La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 mg de metformina es de aproximadamente el 50-60% en pacientes sanos. Después de una dosis oral, la fracción no absorbida recuperada en las heces fue del 20-30%.

Después de la administración oral, la absorción de metformina es saturable e incompleta. Se supone que la farmacocinética de la absorción de la metformina no es lineal. A las dosis y pautas

posológicas habituales de la metformina, se alcanzan concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio a las 24-48 horas y generalmente son menores de 1 µg/ml. En ensayos clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos de metformina (C_{máx}) no superaron los 5 µg/ml, incluso con las dosis máximas.

La comida reduce la magnitud y retrasa ligeramente la absorción de la metformina. Después de la administración de una dosis de 850 mg, se observó una concentración plasmática máxima un 40 % menor, una reducción del 25 % en el AUC y una prolongación de 35 minutos del tiempo hasta la obtención de la concentración plasmática máxima. Se desconoce la relevancia clínica de

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es despreciable. La metformina se reparte en los eritrocitos. La concentración máxima sanguínea es menor que la concentración máxima plasmática y aparece aproximadamente al mismo tiempo. Los glóbulos rojos muy probablemente representan un compartimento de distribución secundario. El Vd medio varió entre 63 y 276 litros.

Biotransformación

La metformina se excreta de forma inalterada en la orina. No se han identificado metabolitos en los humanos.

Eliminación

El aclaramiento renal de la metformina es > 400 ml/min, lo que indica que la metformina se elimina por filtración glomerular y secreción tubular. Después de una dosis oral, la semivida de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 6,5 h. Cuando la función renal está afectada, el aclaramiento renal se reduce en proporción al de la creatinina y por tanto, se prolonga la semivida de eliminación, conduciendo a niveles aumentados de metformina en el plasma.

Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios en animales con Sitagliptina / Metformina.

En un estudio de 16 semanas en el que perros fueron tratados con metformina en monoterapia o con una combinación de metformina y sitagliptina, no se observó una toxicidad adicional en los animales tratados con la combinación. El NOEL en estos estudios fue determinado a una exposición a sitagliptina de aproximadamente 6 veces la exposición en humanos y una exposición a metformina de 2,5 veces la exposición en humanos.

Los datos siguientes son hallazgos en estudios realizados con sitagliptina o metformina individualmente.

Sitagliptina

Se observaron toxicidad renal y hepática en roedores con valores de exposición sistémica de 58 veces superiores al nivel de exposición en humanos, mientras que el nivel sin efecto se encontró a 19 veces el nivel de exposición en humanos. Se observaron anomalías en los dientes incisivos en ratas a niveles de exposición 67 veces superiores al nivel de exposición clínica; el nivel sin efecto de este hallazgo fue de 58 veces, de acuerdo con el estudio de 14 semanas en ratas. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los seres humanos. Se observaron signos físicos

transitorios relacionados con el tratamiento, algunos de los cuales sugieren toxicidad neural, como respiración con la boca abierta, salivación, vómitos blancos espumosos, ataxia, temblor, reducción de la actividad y/o postura encorvada en perros a niveles de exposición aproximadamente 23 veces superiores al nivel de exposición clínico. Además, se observó degeneración del músculo esquelético de muy leve a leve histológicamente con dosis que produjeron niveles de exposición sistémica de aproximadamente 23 veces superior al nivel de exposición en humanos. Se encontró un nivel sin efecto de estos hallazgos con una exposición de 6 veces el nivel de exposición clínico.

No se ha demostrado que la sitagliptina sea genotóxica en estudios preclínicos. La sitagliptina no resultó carcinógena en ratones. En ratas, hubo un aumento de la incidencia de adenomas hepáticos y carcinoma con niveles de exposición sistémicos 58 veces superiores al nivel de exposición en humanos. Como se ha demostrado que la hepatotoxicidad se correlaciona con la inducción de neoplasias hepáticas en ratas, este aumento de la incidencia de tumores hepáticos en ratas, probablemente fue secundario a toxicidad hepática crónica producida por la administración de esta dosis alta. Debido al elevado margen de seguridad (19 veces a este nivel sin efecto), estos cambios neoplásicos no se consideran relevantes para la situación en humanos.

No se observaron efectos sobre la fertilidad relacionados con el tratamiento en ratas macho ni en hembras que recibieron sitagliptina antes de los emparejamientos y durante los mismos.

En un estudio de desarrollo pre/posnatal realizado en ratas, la sitagliptina no mostró efectos adversos.

Los estudios de toxicidad reproductiva mostraron una incidencia ligeramente aumentada relacionada con el tratamiento de malformaciones de las costillas fetales (costillas ausentes, hipoplásicas y onduladas) en la progenie de ratas expuestas a niveles de exposición sistémica más de 29 veces los niveles de exposición en humanos. Se observó toxicidad materna en conejos a más de 29 veces los niveles de exposición en humanos. Debido a los altos márgenes de seguridad, estos hallazgos no sugieren un riesgo relevante para la reproducción humana. La sitagliptina se secreta en cantidades considerables en la leche de las ratas lactantes (cociente leche/plasma: 4:1).

Metformina

Los datos preclínicos sobre metformina no revelan riesgo especial para los seres humanos de acuerdo con los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinógeno, toxicidad para la reproducción.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

La dosis del tratamiento antihiper glucémico con SIGLIBER MET se debe individualizar basándose en la pauta posológica actual del paciente, su eficacia y tolerancia, sin superar la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg de sitagliptina.

Adultos con función renal normal (CrCl \geq 90 mL/min)

Posología para pacientes que no se controlen adecuadamente con su dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia:

En pacientes no controlados adecuadamente con metformina en monoterapia, la dosis inicial habitual consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (100 mg de dosis diaria total) junto con la dosis de metformina que ya esté tomando el paciente.

Posología para pacientes que ya se les esté tratando con la combinación de sitagliptina y metformina

En pacientes que cambian desde la administración conjunta de sitagliptina y metformina. SIGLIBER MET debe iniciarse a la dosis de sitagliptina y metformina que ya estuviera tomando.

Posología para pacientes que no se controlen adecuadamente con la terapia de combinación doble con la dosis máxima tolerada de metformina junto con una sulfonilurea

La dosis consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente. Cuando SIGLIBER MET se usa en combinación con una sulfonilurea, puede ser necesaria una dosis menor de la sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Posología para pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por la dosis máxima tolerada de metformina y un agonista PPAR γ

La dosis consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente.

Posología para pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por insulina y la dosis máxima tolerada de metformina

La dosis consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente. Cuando SIGLIBER MET se usa en combinación con insulina, puede ser necesaria una dosis menor de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Para las diferentes dosis de metformina, Sigliber Met está disponible en concentraciones de 50 mg de sitagliptina junto con 850 mg de metformina hidrocloreuro o junto con 1.000 mg de metformina hidrocloreuro.

Todos los pacientes deben continuar con su dieta recomendada con una distribución adecuada de la ingesta de hidratos de carbono durante el día.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular [CrCl] \geq 60 ml/min). Se debe evaluar una CrCl antes de iniciar el tratamiento con productos que contienen metformina y al menos una vez al año a partir de entonces. En pacientes con mayor riesgo de mayor progresión de la insuficiencia renal y en ancianos, la función renal debe evaluarse con mayor frecuencia, p. cada 3-6 meses.

La dosis máxima diaria de metformina debe dividirse preferentemente en 2-3 tomas diarias. Se deben revisar los factores que pueden aumentar el riesgo de acidosis láctica antes de considerar el inicio de metformina en pacientes con CrCl < 60 ml/min.

Si no se dispone de la concentración adecuada de Sitagliptina / Metformina, se deben utilizar monocomponentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija.

CrCl mL/min	Metformina	Sitagliptina
60-89	Dosis diaria máxima 3000 mg Se puede considerar la reducción de la dosis en relación con el deterioro de la función renal.	Dosis diaria máxima 100 mg
45-59	Dosis diaria máxima 2000 mg La dosis inicial es como máximo la mitad de la dosis máxima.	Dosis diaria máxima 100 mg
30-44	Dosis diaria máxima 1000 mg La dosis inicial es como máximo la mitad de la dosis máxima.	Dosis diaria máxima 100 mg
<30	La metformina está contraindicada	Dosis diaria máxima 100 mg

Insuficiencia hepática

No debe usarse SIGLIBER MET en pacientes con insuficiencia hepática (Ver Contraindicaciones y Propiedades farmacocinéticas).

Pacientes de edad avanzada

Como la metformina y la sitagliptina se excretan por el riñón, SIGLIBER MET debe usarse con precaución a medida que la edad aumenta. Es necesaria la monitorización de la función renal para ayudar a prevenir la acidosis láctica asociada a la metformina, especialmente en los ancianos (Ver Contraindicaciones; Advertencias y Precauciones).

Población pediátrica

Sigliber Met no debe utilizarse en niños y adolescentes de 10 a 17 años debido a su eficacia insuficiente. Sigliber Met no se ha estudiado en pacientes pediátricos menores de 10 años.

Forma de administración

SIGLIBER MET debe ser administrado generalmente, dos veces al día con las comidas, aumentando la dosis gradualmente para reducir los efectos adversos gastrointestinales asociados a la metformina.

CONTRAINDICACIONES

SIGLIBER MET está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes

- Cetoacidosis diabética,
- Pre-coma diabético
- Insuficiencia renal moderada y grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver Advertencias y precauciones);
- Problemas agudos con capacidad para alterar la función renal, como: deshidratación, infección grave, shock, administración intravascular de agentes de contraste yodados
- Enfermedad aguda o crónica que puede producir hipoxia tisular, como: insuficiencia cardíaca o respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock;
- Insuficiencia hepática;
- Intoxicación aguda por alcohol, alcoholismo
- Lactancia.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

General

SIGLIBER MET no se debe usar en pacientes con diabetes tipo 1 y no se debe utilizar para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Pancreatitis aguda

El uso de inhibidores de la DPP-4 se ha asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal grave y persistente. Se ha observado la desaparición de la pancreatitis después de la interrupción de la sitagliptina (con o sin tratamiento de apoyo), pero muy raramente han sido notificados casos de pancreatitis necrosante o hemorrágica y/o muerte. Si hay sospecha de pancreatitis, tanto la administración de SIGLIBER MET como la de otros medicamentos potencialmente sospechosos debe ser interrumpida; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento con SIGLIBER MET. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Acidosis láctica

La acidosis láctica, una complicación metabólica rara pero grave, ocurre con mayor frecuencia en el empeoramiento agudo de la función renal o enfermedad cardiorrespiratoria o sepsis. La acumulación de metformina ocurre con el empeoramiento agudo de la función renal y aumenta el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (vómitos intensos, diarrea, fiebre o ingesta reducida de líquidos), se debe interrumpir temporalmente la administración de metformina y se recomienda el contacto con un profesional sanitario.

Los medicamentos que pueden alterar de forma aguda la función renal (como los antihipertensivos, los diuréticos y los AINE) deben iniciarse con precaución en pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo de acidosis láctica son la ingesta excesiva de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier condición asociada con la hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que pueden causar acidosis láctica.

Se debe informar a los pacientes y/o cuidadores del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia seguida de coma. En caso de sospecha de síntomas, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata. Los hallazgos de laboratorio de diagnóstico son disminución del pH sanguíneo (< 7,35), aumento de los niveles de lactato en plasma (> 5 mmol/l) y aumento del anión gap y la relación lactato/piruvato.

Función renal

La TFG debe evaluarse antes del inicio del tratamiento y periódicamente a partir de entonces. Sitagliptina / Metformina está contraindicado en pacientes con TFG < 30 ml/min y debe suspenderse temporalmente durante condiciones que puedan alterar la función renal.

Hipoglucemia

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

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves en pacientes tratados con sitagliptina en informes postcomercialización. Entre estas reacciones están anafilaxia, angioedema y enfermedades exfoliativas de la piel, como el síndrome de Stevens-Johnson. La aparición de estas reacciones se produjo en los primeros 3 meses después del inicio del tratamiento con sitagliptina y algunos casos se produjeron después de la primera dosis. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, se debe suspender el tratamiento con SIGLIBER MET, se debe valorar las posibles causas del acontecimiento y se debe instaurar un tratamiento alternativo para la diabetes.

Penfigoide bulloso

Hay informes de postcomercialización de penfigoide bulloso en pacientes que toman inhibidores de la DPP-4 incluyendo sitagliptina. En caso de sospecha de penfigoide bulloso, el tratamiento con SIGLIBER MET se debe interrumpir.

Cirugía

Como SIGLIBER MET contiene metformina clorhidrato, el tratamiento se debe suspender 48 horas antes de una cirugía con anestesia general, espinal o epidural. Por lo general no se debe reanudar el tratamiento antes de que hayan pasado 48 horas desde la cirugía y sólo después de que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Administración de medios de contraste yodados

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, que puede ocasionar la acumulación de metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Por tanto, la administración de SIGLIBER MET se debe

interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

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

Cualquier paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada con SIGLIBER MET que desarrolle anomalías de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente enfermedad vaga y mal definida) se debe evaluar rápidamente para comprobar la aparición de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos séricos y cetonas, glucemia sanguínea y, si está indicado, pH sanguíneo, lactato, piruvato y niveles de metformina. Si se produce cualquier forma de acidosis, el tratamiento se debe interrumpir inmediatamente y deben iniciarse otras medidas correctoras adecuadas.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración conjunta de dosis múltiples de sitagliptina (50 mg dos veces al día) junto con metformina (1.000 mg dos veces al día) no alteró significativamente la farmacocinética de la sitagliptina ni de la metformina en pacientes con diabetes tipo 2.

No se han realizado estudios de interacciones farmacocinéticas de SIGLIBER MET con otros medicamentos; sin embargo, sí se han realizado dichos estudios con los principios activos individualmente, es decir, con sitagliptina y metformina por separado.

Hay aumento del riesgo de acidosis láctica en la intoxicación alcohólica aguda (especialmente en el caso de ayuno, malnutrición o insuficiencia hepática)

Los medicamentos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal pueden interactuar con la metformina compitiendo por sistemas comunes de transporte tubular renal. Un estudio realizado en siete voluntarios sanos normales demostró que la cimetidina administrada a dosis de 400 mg dos veces al día aumentó la exposición sistémica a la metformina (AUC) en un 50% y la C_{max} en un 81%. Por lo tanto, cuando se administren conjuntamente medicamentos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal deben considerarse la realización de una monitorización estrecha del control glucémico, un ajuste de dosis dentro de la posología recomendada y cambios en el tratamiento diabético.

La administración intravascular de agentes de contraste yodados en estudios radiológicos puede producir insuficiencia renal, con la consecuente acumulación de metformina y riesgo de padecer acidosis láctica. Por lo tanto, el tratamiento se debe suspender antes de la prueba o en el momento de realizar la prueba y no debe reanudarse hasta 48 horas después de la misma y sólo después de reevaluar la función renal y comprobar que es normal.

Combinaciones que requieren precauciones de uso

Los glucocorticoides (administrados tanto por vías sistémicas como locales), los agonistas beta-2 y los diuréticos tienen actividad hiperglucémica intrínseca. Se debe informar al paciente y se debe realizar una monitorización más frecuente de la glucemia, especialmente al comienzo del tratamiento con dichos medicamentos. Si es necesario, se deberá ajustar la dosis del medicamento antihiperglucémico durante el tiempo que dure la administración conjunta con cualquiera de los otros medicamentos y al suspenderlos.

Los inhibidores de la ECA (IECA) pueden reducir los niveles de glucemia. Si es necesario, se deberá ajustar la dosis del medicamento antihiper glucémico durante el tiempo que dure la administración conjunta con el IECA y al suspenderlo.

Efectos de otros medicamentos sobre la sitagliptina

Los datos in vitro y clínicos descritos a continuación sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas después de la administración conjunta de otros medicamentos es bajo.

Los estudios in vitro indicaron que la enzima principal responsable del metabolismo limitado de la sitagliptina es el CYP3A4, con contribución del CYP2C8. En pacientes con función renal normal, el metabolismo, incluido el que se produce a través de CYP3A4, desempeña sólo un pequeño papel en el aclaramiento de la sitagliptina. El metabolismo puede desempeñar un papel más importante en la eliminación de la sitagliptina en el contexto de una insuficiencia renal grave o una enfermedad renal terminal (ERT). Por esta razón, es posible que los inhibidores potentes de CYP3A4 (es decir, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina) puedan alterar la farmacocinética de la sitagliptina en pacientes con insuficiencia renal grave o ERT. No se han evaluado los efectos de los inhibidores potentes de CYP3A4 en el contexto de la insuficiencia renal en un estudio clínico.

Los estudios de transporte in vitro demostraron que la sitagliptina es un sustrato de la glucoproteína P y del transportador de aniones orgánicos-3 (OAT3). El transporte de la sitagliptina mediado por OAT3 fue inhibido in vitro por el probenecid, aunque el riesgo de interacciones clínicamente significativas se considera que es bajo. No se ha evaluado in vivo la administración concomitante de inhibidores de OAT3.

Ciclosporina: Se realizó un estudio para evaluar el efecto de la ciclosporina, un potente inhibidor de la glucoproteína P, sobre la farmacocinética de la sitagliptina. La administración conjunta de una dosis oral única de 100 mg de sitagliptina y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina aumentó el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de la sitagliptina en aproximadamente un 29 % y un 68 %, respectivamente. Estos cambios en la farmacocinética de la sitagliptina no se consideraron clínicamente significativos. El aclaramiento renal de la sitagliptina no se alteró significativamente. Por tanto, no serían de esperar interacciones significativas con otros inhibidores de la glucoproteína P.

Efectos de la sitagliptina sobre otros medicamentos

Digoxina: Sitagliptina tuvo un efecto pequeño sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina. Después de la administración concomitante de 0,25 mg de digoxina con 100 mg de sitagliptina al día durante 10 días, el AUC plasmático de digoxina aumentó una media de 11% y a $C_{m\acute{a}x}$ plasmática una media de 18%. No se recomienda ajustar la dosis de digoxina. Sin embargo, se debe vigilar a los pacientes con riesgo de toxicidad por digoxina cuando se administren de forma concomitante sitagliptina y digoxina.

Los datos in vitro sugieren que la sitagliptina no inhibe ni induce las isoenzimas CYP450. En ensayos clínicos, la sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de la metformina, la gliburida, la simvastatina, la rosiglitazona, la warfarina o los anticonceptivos orales, aportando pruebas in vivo de una baja propensión para producir interacciones con sustratos de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 y el transportador de cationes orgánicos (OCT). La sitagliptina podría ser un inhibidor leve de la glucoproteína P in vivo.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

No se debe utilizar SIGLIBER MET durante el embarazo. Si la paciente desea quedarse embarazada o si se produce un embarazo, el tratamiento se debe interrumpir y cambiar a la paciente lo antes posible a un tratamiento con insulina.

Lactancia

No se han realizado estudios en animales durante la lactancia con los principios activos combinados de este medicamento. En estudios realizados con los principios activos individualmente, tanto la sitagliptina como la metformina se excretan en la leche de ratas lactantes. La metformina se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Se desconoce si la sitagliptina se excreta en la leche materna. Por tanto, no se debe usar SIGLIBER MET en mujeres que se encuentren en periodo de lactancia.

Fertilidad

Los datos en animales no sugieren un efecto del tratamiento con sitagliptina sobre la fertilidad masculina y femenina. Los datos en humanos son insuficientes.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de SIGLIBER MET sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, al conducir o utilizar máquinas, se debe tener en cuenta que se han notificado mareos y somnolencia con la utilización de sitagliptina.

Además, se debe avisar a los pacientes acerca del riesgo de hipoglucemia cuando se usa SIGLIBER MET en combinación con una sulfonilurea o con insulina

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

No se han realizado ensayos clínicos terapéuticos con los comprimidos de SIGLIBER MET, pero se ha demostrado la bioequivalencia de SIGLIBER MET con la administración conjunta de sitagliptina y metformina. Se han notificado reacciones adversas graves, incluyendo pancreatitis y reacciones de hipersensibilidad. Se ha notificado hipoglucemia en combinación con sulfonilurea (13,8%) e insulina (10,9%).

Sitagliptina y metformina

Tabla de reacciones adversas

A continuación, se enumeran las reacciones adversas por término preferido de MedDRA, por el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia absoluta (Tabla 1). Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 3: Frecuencia de reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos con placebo de sitagliptina y metformina en monoterapia, y en la experiencia postcomercialización

Reacción adversa	Frecuencia de la reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Trombocitopenia	Raro
Trastornos del sistema inmunológico	
Reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas ^{*,†}	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Hipoglucemia [†]	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	
Somnolencia	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Enfermedad pulmonar intersticial [*]	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	
Diarrea	Poco frecuente
Náuseas	Frecuente
Flatulencia	Frecuente
Estreñimiento	Poco frecuente
Dolor abdominal superior	Poco frecuente
Vómitos	Frecuente
Pancreatitis aguda ^{*,†,‡}	Frecuencia no conocida
Pancreatitis hemorrágica mortal y no mortal y pancreatitis necrosante ^{*,†}	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Prurito [*]	Poco frecuente
Angioedema ^{*,†}	Frecuencia no conocida
Erupción cutánea ^{*,†}	Frecuencia no conocida
Urticaria ^{*,†}	Frecuencia no conocida
Vasculitis cutánea ^{*,†}	Frecuencia no conocida
Enfermedades exfoliativas de la piel incluyendo síndrome de Stevens-Johnson ^{*,†}	Frecuencia no conocida
Penfigoide bulloso ^{*,†}	Frecuencia no conocida

Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	
Artralgia*	Frecuencia no conocida
Mialgia*	Frecuencia no conocida
Dolor en una extremidad*	Frecuencia no conocida
Dolor de espalda*	Frecuencia no conocida
Artropatía*	Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios	
Función renal alterada*	Frecuencia no conocida
Insuficiencia renal aguda*	Frecuencia no conocida

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

†Ver Advertencias y precauciones.

‡ Ver a continuación *Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS*.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

Sitagliptina

En ensayos en monoterapia en los que se administraron 100 mg de sitagliptina sola una vez al día comparados con placebo, las reacciones adversas notificadas fueron dolor de cabeza, hipoglucemia, estreñimiento y mareos.

Entre estos pacientes, los acontecimientos adversos notificados independientemente de su relación causal con la medicación que se produjeron en al menos el 5 % fueron las infecciones de vías respiratorias superiores y la nasofaringitis. Además, se notificaron casos de artrosis y dolor en la extremidad con frecuencias definidas como poco frecuentes (> 0,5 % superior entre los usuarios de sitagliptina con respecto a la ocurrida en el grupo control).

Metformina

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

Población pediátrica

En ensayos clínicos con la combinación Sitagliptina / Metformina en pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 2 de 10 a 17 años, el perfil de reacciones adversas fue generalmente comparable al observado en adultos. En pacientes pediátricos que recibían o no insulina de base, la sitagliptina se asoció con un mayor riesgo de hipoglucemia.

Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS

El Estudio de Evaluación de los Resultados Cardiovasculares con Sitagliptina (TECOS) incluyó 7.332 pacientes tratados con sitagliptina, 100 mg al día (o 50 mg al día si la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) basal era ≥ 30 y < 50 ml/min/1,73 m²) y 7.339 pacientes tratados con placebo en la población por intención de tratar. Ambos tratamientos se añadieron al tratamiento habitual con el fin de conseguir los objetivos regionales estándares de HbA1c y factores de riesgo cardiovascular. La incidencia global de acontecimientos adversos graves en los pacientes que estaban recibiendo sitagliptina fue similar a la de los pacientes que recibieron placebo.

En la población por intención de tratar, entre los pacientes que utilizaban insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 2,7% en los pacientes tratados con sitagliptina y de 2,5% en los pacientes tratados con placebo; entre los pacientes que no estaban utilizando insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 1,0% en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0,7 % en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de acontecimientos de pancreatitis confirmados por adjudicación fue de 0,3% en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0,2% en los pacientes tratados con placebo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificaciones de ANMAT.

SOBREDOSIFICACIÓN

Durante ensayos clínicos controlados en pacientes sanos, fueron administradas dosis únicas de hasta 800 mg de sitagliptina. En uno de los ensayos clínicos, se observaron aumentos mínimos del QTc, no considerados clínicamente relevantes, con una dosis de 800 mg de sitagliptina. No se dispone de experiencia de tratamiento en ensayos clínicos con dosis superiores a 800 mg. En ensayos a dosis múltiples fase I, no se observaron reacciones adversas clínicas relacionadas con la dosis con la administración de sitagliptina a dosis de hasta 600 mg al día durante períodos de hasta 10 días y 400 mg al día durante períodos de hasta 28 días.

Una sobredosis elevada de metformina (o riesgos coexistentes de acidosis láctica) puede producir acidosis láctica, que se considera una emergencia médica y se debe tratar en el hospital. El método más eficaz para eliminar el lactato y la metformina es la hemodiálisis.

En ensayos clínicos, aproximadamente el 13,5% de la dosis se eliminó durante una sesión de hemodiálisis de duración de 3 a 4 horas. Puede valorarse la necesidad de realizar una hemodiálisis prolongada si se considera clínicamente adecuado. Se desconoce si la sitagliptina es dializable por diálisis peritoneal.

En caso de que se produzca una sobredosis, es razonable emplear las medidas de apoyo habituales, p. ej., eliminar el material no absorbido del tubo digestivo, emplear monitorización clínica (incluyendo la obtención de un electrocardiograma) e instaurar tratamiento de apoyo si es necesario

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

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

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

PRESENTACIONES

SIGLIBER MET 50/500 mg, SIGLIBER MET 50/850 y SIGLIBER MET 50/1000 mg se presentan en envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50 y 60 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, en lugar seco a una temperatura entre 15 y 30 grados centígrados. 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.

“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°

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

Terrada 2346

C1416ARZ - CABA

Tel.: (011) 4501-3278/79

Director Técnico: Gastón Lionel Landsman, Farmacéutico.

www.laboratoriosbernabo.com



Elaborado en: Casella Piñero 361, B1872AUC Sarandí, Provincia de Buenos Aires.

LANDSMAN
Gastón Lionel

Firmado digitalmente por
LANDSMAN Gastón Lionel
Fecha: 2023.07.17
07:20:41 -03'00'

CARPANI
Luis Matias



Firmado digitalmente por
CARPANI Luis Matias
Fecha: 2023.07.17
07:20:41 -03'00'

PROYECTO DE PROSPECTO

SIGLIBER MET

SITAGLIPTINA / METFORMINA CLORHIDRATO

50/500 mg – 50/850 mg – 50/1000 mg

Comprimidos recubiertos – Vía oral

Venta bajo receta

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de SIGLIBER MET 50/500 mg contiene: Sitagliptina (como fosfato monohidrato), 50 mg; Metformina clorhidrato 500 mg. Excipientes: Almidon glicolato de sodio Polivinilpirrolidona, Dioxido de silicio coloidal, Almidon de maíz, Estearato de magnesio Povidona, Estearilfumarato de sodio, Croscarmelosa sódica, Laurilsulfato de sodio, Dióxido de silicio, Alcohol Polivinilico, Dioxido de titanio, Polietilenglicol, Talco, Simeticona emulsionada, Oxido de hierro rojo, Celulosa microcristalina tipo 102.

Cada comprimido recubierto de SIGLIBER MET 50/850 mg contiene: Sitagliptina (como fosfato monohidrato), 50 mg; Metformina clorhidrato 500 mg. Excipientes: Almidon glicolato de sodio Polivinilpirrolidona, Dioxido de silicio coloidal, Almidon de maíz, Estearato de magnesio Povidona, Estearilfumarato de sodio, Croscarmelosa sódica, Laurilsulfato de sodio, Dióxido de silicio, Alcohol Polivinilico, Dioxido de titanio, Polietilenglicol, Talco, Simeticona emulsionada, Oxido de hierro rojo, Celulosa microcristalina tipo 102.

Cada comprimido recubierto de SIGLIBER MET 50/1000 mg contiene: Sitagliptina (como fosfato monohidrato), 50 mg; Metformina clorhidrato 500 mg. Excipientes: Almidon glicolato de sodio Polivinilpirrolidona, Dioxido de silicio coloidal, Almidon de maíz, Estearato de magnesio Povidona, Estearilfumarato de sodio, Croscarmelosa sódica, Laurilsulfato de sodio, Dióxido de silicio, Alcohol Polivinilico, Dioxido de titanio, Polietilenglicol, Talco, Simeticona emulsionada, Oxido de hierro rojo, Celulosa microcristalina tipo 102.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hipoglucemiante

Código ATC: A10BD07 – Combinación de drogas hipoglucemiantes orales utilizadas en el tratamiento de la diabetes.

INDICACIONES

Para pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2

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

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

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

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

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

Sitagliptina

Mecanismo de acción

La sitagliptina fosfato es un inhibidor muy selectivo, potente y activo por vía oral de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Los inhibidores de la DPP-4 son una clase de medicamentos que actúan como potenciadores de las incretinas. Al inhibir la enzima DPP-4, la sitagliptina aumenta los niveles de dos hormonas incretinas activas conocidas, el péptido-1 parecido al glucagón (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP). Las incretinas son parte de un sistema endógeno implicado en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Cuando las concentraciones de glucosa en la sangre son normales o elevadas, GLP-1 y GIP aumentan la síntesis y la liberación de insulina de las células beta pancreáticas. La GLP-1 también reduce la secreción de glucagón de las células alfa pancreáticas, conduciendo a una reducción de la producción de glucosa hepática. Cuando los niveles de glucemia son bajos, no se potencia la liberación de insulina y no se suprime la secreción de glucagón. La sitagliptina es un inhibidor potente y muy selectivo de la enzima DPP-4 y, a concentraciones terapéuticas, no inhibe las enzimas estrechamente relacionadas DPP-8 ó DPP-9. La sitagliptina difiere en estructura química y acción farmacológica de los análogos de la GLP-1, la insulina, las sulfonilureas o las meglitinidas, las biguanidas, los agonistas del receptor gamma activado por proliferadores del peroxisoma (PPAR γ), los inhibidores de la alfa-glucosidasa y los análogos de la amilina.

En un ensayo de dos días en pacientes sanos, la administración de sitagliptina en monoterapia incrementó las concentraciones de GLP-1 activo, mientras que la administración de metformina en monoterapia incrementó las concentraciones tanto de GLP-1 activo como de GLP-1 total en

un grado similar. La co-administración de sitagliptina y metformina tuvo un efecto aditivo sobre las concentraciones de GLP-1 activo. La administración de sitagliptina, pero no metformina, incrementó las concentraciones de GIP activo.

Metformina

Mecanismo de acción

La metformina es una biguanida con efectos antihiper glucémicos, que reduce la glucosa plasmática tanto basal como postprandial. No estimula la secreción de insulina y por lo tanto, no produce hipoglucemia.

La metformina puede actuar a través de tres mecanismos:

- Mediante reducción de la producción de glucosa hepática, inhibiendo la gluconeogénesis y la glucogenólisis.
- En el músculo, aumentando moderadamente la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación y la utilización de glucosa periférica
- Retrasando la absorción de glucosa intestinal.

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

La dosis del tratamiento antihiper glucémico con SIGLIBER MET se debe individualizar basándose en la pauta posológica actual del paciente, su eficacia y tolerancia, sin superar la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg de sitagliptina.

Adultos con función renal normal (CrCl \geq 90 mL/min)

Posología para pacientes que no se controlen adecuadamente con su dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia:

En pacientes no controlados adecuadamente con metformina en monoterapia, la dosis inicial habitual consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (100 mg de dosis diaria total) junto con la dosis de metformina que ya esté tomando el paciente.

Posología para pacientes que ya se les esté tratando con la combinación de sitagliptina y metformina

En pacientes que cambian desde la administración conjunta de sitagliptina y metformina. SIGLIBER MET debe iniciarse a la dosis de sitagliptina y metformina que ya estuviera tomando.

Posología para pacientes que no se controlen adecuadamente con la terapia de combinación doble con la dosis máxima tolerada de metformina junto con una sulfonilurea

La dosis consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente. Cuando SIGLIBER MET

se usa en combinación con una sulfonilurea, puede ser necesaria una dosis menor de la sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Posología para pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por la dosis máxima tolerada de metformina y un agonista PPAR γ

La dosis consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente.

Posología para pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por insulina y la dosis máxima tolerada de metformina

La dosis consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente. Cuando SIGLIBER MET se usa en combinación con insulina, puede ser necesaria una dosis menor de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Para las diferentes dosis de metformina, Sigliber Met está disponible en concentraciones de 50 mg de sitagliptina junto con 850 mg de metformina hidrocloreuro o junto con 1.000 mg de metformina hidrocloreuro.

Todos los pacientes deben continuar con su dieta recomendada con una distribución adecuada de la ingesta de hidratos de carbono durante el día.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular [CrCl] \geq 60 ml/min). Se debe evaluar una CrCl antes de iniciar el tratamiento con productos que contienen metformina y al menos una vez al año a partir de entonces. En pacientes con mayor riesgo de mayor progresión de la insuficiencia renal y en ancianos, la función renal debe evaluarse con mayor frecuencia, p. cada 3-6 meses.

La dosis máxima diaria de metformina debe dividirse preferentemente en 2-3 tomas diarias. Se deben revisar los factores que pueden aumentar el riesgo de acidosis láctica antes de considerar el inicio de metformina en pacientes con CrCl < 60 ml/min.

Si no se dispone de la concentración adecuada de Sitagliptina / Metformina, se deben utilizar monocomponentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija.

CrCl mL/min	Metformina	Sitagliptina
60-89	Dosis diaria máxima 3000 mg Se puede considerar la reducción de la dosis en relación con el deterioro de la función renal.	Dosis diaria máxima 100 mg
45-59	Dosis diaria máxima 2000 mg La dosis inicial es como máximo la mitad de la dosis máxima.	Dosis diaria máxima 100 mg
30-44	Dosis diaria máxima 1000 mg	Dosis diaria máxima 100 mg

	La dosis inicial es como máximo la mitad de la dosis máxima.	
<30	La metformina está contraindicada	Dosis diaria máxima 100 mg

Insuficiencia hepática

No debe usarse SIGLIBER MET en pacientes con insuficiencia hepática (Ver Contraindicaciones y Propiedades farmacocinéticas).

Pacientes de edad avanzada

Como la metformina y la sitagliptina se excretan por el riñón, SIGLIBER MET debe usarse con precaución a medida que la edad aumenta. Es necesaria la monitorización de la función renal para ayudar a prevenir la acidosis láctica asociada a la metformina, especialmente en los ancianos (Ver Contraindicaciones; Advertencias y Precauciones).

Población pediátrica

Sigliber Met no debe utilizarse en niños y adolescentes de 10 a 17 años debido a su eficacia insuficiente. Sigliber Met no se ha estudiado en pacientes pediátricos menores de 10 años.

Forma de administración

SIGLIBER MET debe ser administrado generalmente, dos veces al día con las comidas, aumentando la dosis gradualmente para reducir los efectos adversos gastrointestinales asociados a la metformina.

CONTRAINDICACIONES

SIGLIBER MET está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes de la fórmula
- Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética);
- Pre-coma diabético
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver Advertencias y precauciones);
- Problemas agudos con capacidad para alterar la función renal, como:
 - deshidratación,
 - infección grave,
 - shock,
 - administración intravascular de agentes de contraste yodados
- Enfermedad aguda o crónica que puede producir hipoxia tisular, como:
 - insuficiencia cardíaca o respiratoria,
 - infarto de miocardio reciente,
 - shock;
- Insuficiencia hepática;
- Intoxicación aguda por alcohol, alcoholismo

- Lactancia.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

General

SIGLIBER MET no se debe usar en pacientes con diabetes tipo 1 y no se debe utilizar para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Pancreatitis aguda

El uso de inhibidores de la DPP-4 se ha asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal grave y persistente. Se ha observado la desaparición de la pancreatitis después de la interrupción de la sitagliptina (con o sin tratamiento de apoyo), pero muy raramente han sido notificados casos de pancreatitis necrosante o hemorrágica y/o muerte. Si hay sospecha de pancreatitis, tanto la administración de SIGLIBER MET como la de otros medicamentos potencialmente sospechosos debe ser interrumpida; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento con SIGLIBER MET. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Acidosis láctica

La acidosis láctica, una complicación metabólica rara pero grave, ocurre con mayor frecuencia en el empeoramiento agudo de la función renal o enfermedad cardiorrespiratoria o sepsis. La acumulación de metformina ocurre con el empeoramiento agudo de la función renal y aumenta el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (vómitos intensos, diarrea, fiebre o ingesta reducida de líquidos), se debe interrumpir temporalmente la administración de metformina y se recomienda el contacto con un profesional sanitario.

Los medicamentos que pueden alterar de forma aguda la función renal (como los antihipertensivos, los diuréticos y los AINE) deben iniciarse con precaución en pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo de acidosis láctica son la ingesta excesiva de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier condición asociada con la hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que pueden causar acidosis láctica.

Se debe informar a los pacientes y/o cuidadores del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia seguida de coma. En caso de sospecha de síntomas, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata. Los hallazgos de laboratorio de diagnóstico son disminución del pH sanguíneo (< 7,35), aumento de los niveles de lactato en plasma (> 5 mmol/l) y aumento del anión gap y la relación lactato/piruvato.

Función renal

La TFG debe evaluarse antes del inicio del tratamiento y periódicamente a partir de entonces. Sitagliptina / Metformina está contraindicado en pacientes con TFG < 30 ml/min y debe suspenderse temporalmente durante condiciones que puedan alterar la función renal.

Hipoglucemia

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

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves en pacientes tratados con sitagliptina en informes postcomercialización. Entre estas reacciones están anafilaxia, angioedema y enfermedades exfoliativas de la piel, como el síndrome de Stevens-Johnson. La aparición de estas reacciones se produjo en los primeros 3 meses después del inicio del tratamiento con sitagliptina y algunos casos se produjeron después de la primera dosis. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, se debe suspender el tratamiento con SIGLIBER MET, se debe valorar las posibles causas del acontecimiento y se debe instaurar un tratamiento alternativo para la diabetes.

Penfigoide bulloso

Hay informes de postcomercialización de penfigoide bulloso en pacientes que toman inhibidores de la DPP-4 incluyendo sitagliptina. En caso de sospecha de penfigoide bulloso, el tratamiento con SIGLIBER MET se debe interrumpir.

Cirugía

Como SIGLIBER MET contiene metformina clorhidrato, el tratamiento se debe suspender 48 horas antes de una cirugía con anestesia general, espinal o epidural. Por lo general no se debe reanudar el tratamiento antes de que hayan pasado 48 horas desde la cirugía y sólo después de que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Administración de medios de contraste yodados

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, que puede ocasionar la acumulación de metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Por tanto, la administración de SIGLIBER MET se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

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

Cualquier paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada con SIGLIBER MET que desarrolle anomalías de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente enfermedad vaga y mal definida) se debe evaluar rápidamente para comprobar la aparición de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos séricos y cetonas, glucemia sanguínea y, si está indicado, pH sanguíneo, lactato, piruvato y niveles de metformina. Si se produce cualquier

forma de acidosis, el tratamiento se debe interrumpir inmediatamente y deben iniciarse otras medidas correctoras adecuadas.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración conjunta de dosis múltiples de sitagliptina (50 mg dos veces al día) junto con metformina (1.000 mg dos veces al día) no alteró significativamente la farmacocinética de la sitagliptina ni de la metformina en pacientes con diabetes tipo 2.

No se han realizado estudios de interacciones farmacocinéticas de Sigliber Met con otros medicamentos; sin embargo, sí se han realizado dichos estudios con los principios activos individualmente, es decir, con sitagliptina y metformina por separado.

Uso concomitante no recomendado

Alcohol

La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, especialmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática.

Medios de contraste yodados

La administración de Sigliber Met se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Combinaciones que requieren precauciones de empleo

Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los diuréticos del asa. Cuando se inicien o se utilicen estos productos en combinación con metformina, es necesario supervisar de manera estrecha la función renal.

El uso concomitante de medicamentos que interfieren con los sistemas frecuentes de transporte tubular renal implicados en la eliminación renal de metformina (p. ej., el transportador 2 de catión orgánico [OCT2]/inhibidores de extrusión de multifármacos y toxinas [MATE] tales como ranolazina, vandetanib, dolutegravir y cimetidina) podría aumentar la exposición sistémica a metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Considerar los beneficios y los riesgos del uso concomitante. Cuando se coadministran tales medicamentos, se debe considerar realizar una vigilancia estrecha del control glucémico, el ajuste de dosis dentro de la posología recomendada y cambios en el tratamiento diabético.

Los glucocorticoides (administrados tanto por vías sistémicas como locales), los agonistas beta-2 y los diuréticos tienen actividad hiperglucémica intrínseca. Se debe informar al paciente y se debe realizar una monitorización más frecuente de la glucemia, especialmente al comienzo del tratamiento con dichos medicamentos. Si es necesario, se deberá ajustar la dosis del medicamento antihiperglucémico durante el tiempo que dure la administración conjunta con cualquiera de los otros medicamentos y al suspenderlos.

Los inhibidores de la ECA (IECA) pueden reducir los niveles de glucemia. Si es necesario, se deberá ajustar la dosis del medicamento antihiper glucémico durante el tiempo que dure la administración conjunta con el IECA y al suspenderlo.

Efectos de otros medicamentos sobre la sitagliptina

Los datos in vitro y clínicos descritos a continuación sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas después de la administración conjunta de otros medicamentos es bajo.

Los estudios in vitro indicaron que la enzima principal responsable del metabolismo limitado de la sitagliptina es el CYP3A4, con contribución del CYP2C8. En pacientes con función renal normal, el metabolismo, incluido el que se produce a través de CYP3A4, desempeña sólo un pequeño papel en el aclaramiento de la sitagliptina. El metabolismo puede desempeñar un papel más importante en la eliminación de la sitagliptina en el contexto de una insuficiencia renal grave o una enfermedad renal terminal (ERT). Por esta razón, es posible que los inhibidores potentes de CYP3A4 (es decir, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina) puedan alterar la farmacocinética de la sitagliptina en pacientes con insuficiencia renal grave o ERT. No se han evaluado los efectos de los inhibidores potentes de CYP3A4 en el contexto de la insuficiencia renal en un estudio clínico.

Los estudios de transporte in vitro demostraron que la sitagliptina es un sustrato de la glucoproteína P y del transportador de aniones orgánicos-3 (OAT3). El transporte de la sitagliptina mediado por OAT3 fue inhibido in vitro por el probenecid, aunque el riesgo de interacciones clínicamente significativas se considera que es bajo. No se ha evaluado in vivo la administración concomitante de inhibidores de OAT3.

Ciclosporina: Se realizó un estudio para evaluar el efecto de la ciclosporina, un potente inhibidor de la glucoproteína P, sobre la farmacocinética de la sitagliptina. La administración conjunta de una dosis oral única de 100 mg de sitagliptina y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina aumentó el AUC y la Cmáx de la sitagliptina en aproximadamente un 29 % y un 68 %, respectivamente. Estos cambios en la farmacocinética de la sitagliptina no se consideraron clínicamente significativos. El aclaramiento renal de la sitagliptina no se alteró significativamente. Por tanto, no serían de esperar interacciones significativas con otros inhibidores de la glucoproteína P.

Efectos de la sitagliptina sobre otros medicamentos

Digoxina: Sitagliptina tuvo un efecto pequeño sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina. Después de la administración concomitante de 0,25 mg de digoxina con 100 mg de sitagliptina al día durante 10 días, el AUC plasmático de digoxina aumentó una media de 11 % y la Cmáx plasmática una media de 18 %. No se recomienda ajustar la dosis de digoxina. Sin embargo, se debe vigilar a los pacientes con riesgo de toxicidad por digoxina cuando se administren de forma concomitante sitagliptina y digoxina.

Los datos in vitro sugieren que la sitagliptina no inhibe ni induce las isoenzimas CYP450. En ensayos clínicos, la sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de la metformina, la gliburida, la simvastatina, la rosiglitazona, la warfarina o los anticonceptivos orales, aportando pruebas in vivo de una baja propensión para producir interacciones con sustratos de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 y el transportador de cationes orgánicos (OCT). La sitagliptina podría ser un inhibidor leve de la glucoproteína P in vivo

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

No se debe utilizar SIGLIBER MET durante el embarazo. Si la paciente desea quedarse embarazada o si se produce un embarazo, el tratamiento se debe interrumpir y cambiar a la paciente lo antes posible a un tratamiento con insulina.

Lactancia

No se han realizado estudios en animales durante la lactancia con los principios activos combinados de este medicamento. En estudios realizados con los principios activos individualmente, tanto la sitagliptina como la metformina se excretan en la leche de ratas lactantes. La metformina se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Se desconoce si la sitagliptina se excreta en la leche materna. Por tanto, no se debe usar SIGLIBER MET en mujeres que se encuentren en periodo de lactancia.

Fertilidad

Los datos en animales no sugieren un efecto del tratamiento con sitagliptina sobre la fertilidad masculina y femenina. Los datos en humanos son insuficientes.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de SIGLIBER MET sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, al conducir o utilizar máquinas, se debe tener en cuenta que se han notificado mareos y somnolencia con la utilización de sitagliptina.

Además, se debe avisar a los pacientes acerca del riesgo de hipoglucemia cuando se usa SIGLIBER MET en combinación con una sulfonilurea o con insulina

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

No se han realizado ensayos clínicos terapéuticos con los comprimidos de SIGLIBER MET, pero se ha demostrado la bioequivalencia de SIGLIBER MET con la administración conjunta de sitagliptina y metformina. Se han notificado reacciones adversas graves, incluyendo pancreatitis y reacciones de hipersensibilidad. Se ha notificado hipoglucemia en combinación con sulfonilurea (13,8%) e insulina (10,9%).

Sitagliptina y metformina

Tabla de reacciones adversas

A continuación, se enumeran las reacciones adversas por término preferido de MedDRA, por el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia absoluta (Tabla 1). Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 3: Frecuencia de reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos con placebo de sitagliptina y metformina en monoterapia, y en la experiencia postcomercialización

Reacción adversa	Frecuencia de la reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Trombocitopenia	Raro
Trastornos del sistema inmunológico	
Reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas ^{*,†}	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Hipoglucemia [†]	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	
Somnolencia	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Enfermedad pulmonar intersticial [*]	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	
Diarrea	Poco frecuente
Náuseas	Frecuente
Flatulencia	Frecuente
Estreñimiento	Poco frecuente
Dolor abdominal superior	Poco frecuente
Vómitos	Frecuente
Pancreatitis aguda ^{*,†,‡}	Frecuencia no conocida
Pancreatitis hemorrágica mortal y no mortal y pancreatitis necrosante ^{*,†}	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Prurito [*]	Poco frecuente
Angioedema ^{*,†}	Frecuencia no conocida
Erupción cutánea ^{*,†}	Frecuencia no conocida
Urticaria ^{*,†}	Frecuencia no conocida
Vasculitis cutánea ^{*,†}	Frecuencia no conocida
Enfermedades exfoliativas de la piel incluyendo síndrome de Stevens-Johnson ^{*,†}	Frecuencia no conocida
Penfigoide bulloso ^{*,†}	Frecuencia no conocida

Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	
Artralgia*	Frecuencia no conocida
Mialgia*	Frecuencia no conocida
Dolor en una extremidad*	Frecuencia no conocida
Dolor de espalda*	Frecuencia no conocida
Artropatía*	Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios	
Función renal alterada*	Frecuencia no conocida
Insuficiencia renal aguda*	Frecuencia no conocida

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

†Ver Advertencias y precauciones.

‡ Ver a continuación *Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS*.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

Sitagliptina

En ensayos en monoterapia en los que se administraron 100 mg de sitagliptina sola una vez al día comparados con placebo, las reacciones adversas notificadas fueron dolor de cabeza, hipoglucemia, estreñimiento y mareos.

Entre estos pacientes, los acontecimientos adversos notificados independientemente de su relación causal con la medicación que se produjeron en al menos el 5 % fueron las infecciones de vías respiratorias superiores y la nasofaringitis. Además, se notificaron casos de artrosis y dolor en la extremidad con frecuencias definidas como poco frecuentes (> 0,5 % superior entre los usuarios de sitagliptina con respecto a la ocurrida en el grupo control).

Metformina

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

Población pediátrica

En ensayos clínicos con la combinación Sitagliptina / Metformina en pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 2 de 10 a 17 años, el perfil de reacciones adversas fue generalmente comparable al observado en adultos. En pacientes pediátricos que recibían o no insulina de base, la sitagliptina se asoció con un mayor riesgo de hipoglucemia.

Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS

El Estudio de Evaluación de los Resultados Cardiovasculares con Sitagliptina (TECOS) incluyó 7.332 pacientes tratados con sitagliptina, 100 mg al día (o 50 mg al día si la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) basal era ≥ 30 y < 50 ml/min/1,73 m²) y 7.339 pacientes tratados con placebo en la población por intención de tratar. Ambos tratamientos se añadieron al tratamiento habitual con el fin de conseguir los objetivos regionales estándares de HbA1c y factores de riesgo cardiovascular. La incidencia global de acontecimientos adversos graves en los pacientes que estaban recibiendo sitagliptina fue similar a la de los pacientes que recibieron placebo.

En la población por intención de tratar, entre los pacientes que utilizaban insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 2,7% en los pacientes tratados con sitagliptina y de 2,5% en los pacientes tratados con placebo; entre los pacientes que no estaban utilizando insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 1,0% en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0,7 % en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de acontecimientos de pancreatitis confirmados por adjudicación fue de 0,3% en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0,2% en los pacientes tratados con placebo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificaciones de ANMAT.

SOBREDOSIFICACIÓN

Durante ensayos clínicos controlados en pacientes sanos, fueron administradas dosis únicas de hasta 800 mg de sitagliptina. En uno de los ensayos clínicos, se observaron aumentos mínimos del QTc, no considerados clínicamente relevantes, con una dosis de 800 mg de sitagliptina. No se dispone de experiencia de tratamiento en ensayos clínicos con dosis superiores a 800 mg. En ensayos a dosis múltiples fase I, no se observaron reacciones adversas clínicas relacionadas con la dosis con la administración de sitagliptina a dosis de hasta 600 mg al día durante períodos de hasta 10 días y 400 mg al día durante períodos de hasta 28 días.

Una sobredosis elevada de metformina (o riesgos coexistentes de acidosis láctica) puede producir acidosis láctica, que se considera una emergencia médica y se debe tratar en el hospital. El método más eficaz para eliminar el lactato y la metformina es la hemodiálisis.

En ensayos clínicos, aproximadamente el 13,5% de la dosis se eliminó durante una sesión de hemodiálisis de duración de 3 a 4 horas. Puede valorarse la necesidad de realizar una hemodiálisis prolongada si se considera clínicamente adecuado. Se desconoce si la sitagliptina es dializable por diálisis peritoneal.

En caso de que se produzca una sobredosis, es razonable emplear las medidas de apoyo habituales, p. ej., eliminar el material no absorbido del tubo digestivo, emplear monitorización clínica (incluyendo la obtención de un electrocardiograma) e instaurar tratamiento de apoyo si es necesario

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

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

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

PRESENTACIONES

SIGLIBER MET 50/500 mg, SIGLIBER MET 50/850 y SIGLIBER MET 50/1000 mg se presentan en envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50 y 60 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, en lugar seco a una temperatura entre 15 y 30 grados centígrados. 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.

“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°

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

Terrada 2346

C1416ARZ - CABA

Tel.: (011) 4501-3278/79

Director Técnico: Gastón Lionel Landsman, Farmacéutico.

www.laboratoriosbernabo.com



Elaborado en: Casella Piñero 361, B1872AUC Sarandí, Provincia de Buenos Aires.

LANDSMAN
Gastón Lionel

Firmado digitalmente por
LANDSMAN Gastón Lionel
Fecha: 2023.08.01 11:33:51
-03'00'

CARPANI
Luis Matias

Firmado digitalmente
por CARPANI Luis Matias
Fecha: 2023.08.01
11:34:16 -03'00'



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

Proyecto de rótulo primario

SIGLIBER MET
SITAGLIPTINA / METFORMINA CLORHIDRATO
50 mg / 850 mg

Vencimiento:

Lote:

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.



LANDSMAN Gastón Lionel
CUIL 20228486036



CARPANI Luis Matías

firma
Digit
anmat

LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

Proyecto de rótulo primario

SIGLIBER MET
SITAGLIPTINA / METFORMINA CLORHIDRATO
50 mg / 500 mg

Vencimiento:

Lote:

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.



LANDSMAN Gastón Lionel
CUIL 20228486036



CARPANI Luis Matías

firma
Digit
anmat

LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

Proyecto de rótulo primario

SIGLIBER MET
SITAGLIPTINA / METFORMINA CLORHIDRATO
50 mg / 1000 mg

Vencimiento:

Lote:

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.



LANDSMAN Gastón Lionel
CUIL 20228486036



CARPANI Luis Matías

firma
Digit
anmat

LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

6 de septiembre de 2023

DISPOSICIÓN N° 7102

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 59931

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000549-22-5

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
SITAGLIPTINA 50 mg COMO SITAGLIPTINA FOSFATO MONOHIDRATO 64,24 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	674684
SITAGLIPTINA 50 mg COMO SITAGLIPTINA FOSFATO MONOHIDRATO 64,24 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	674697
SITAGLIPTINA 50 mg COMO SITAGLIPTINA FOSFATO MONOHIDRATO 64,24 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	674700



SIERRAS Roberto
Daniel
CUIL 20182858685

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Buenos Aires, 6 DE SEPTIEMBRE DE 2023.-

DISPOSICIÓN N° 7102

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 59931

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIOS BERNABO S.A.

Nº de Legajo de la empresa: 6556

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: DAPABER

Nombre Genérico (IFA/s): DAPAGLIFLOZINA

Concentración: 10 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
DAPAGLIFLOZINA 10 mg COMO DAPAGLIFLOZINA PROPANODIOL MONOHIDRATO 12,3 mg

Excipiente (s)
ESTEARATO DE MAGNESIO 3,6 mg NÚCLEO 1
LACTOSA ANHIDRA 50 mg NÚCLEO 1
CROSPROVIDONA 9 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA (TIPO 102) 215,6 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1,5 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE TITANIO 1,974 mg CUBIERTA 1
ALCOHOL POLIVINILICO 3,158 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 25 mcg CUBIERTA 1
SIMETICONA EMULSIONADA 80 mcg CUBIERTA 1
TALCO 1,184 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 1,579 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-ALU-OPA

Contenido por envase primario: 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS POR ENVASE PRIMARIO

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 1 BLISTER CALENDARIO CON 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO

2 BLISTER CALENDARIO CON 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO

7 BLISTER CALENDARIO CON 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO

Presentaciones: 14, 28, 98

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL
FORMA RECONSTITUIDA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: A10BK01

Acción terapéutica: Grupo farmacoterapéutico: Fármacos usados en diabetes, inhibidores del cotransportador de sodio- glucosa 2 (SGLT2), código ATC: A10BK01

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Diabetes mellitus tipo 2 Dapaber está indicado en adultos y niños de 10 años o más para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada en combinación con la dieta y el ejercicio - monoterapia cuando no se considere adecuado el uso de la metformina debido a intolerancia. - en adición a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Insuficiencia cardíaca Dapaber está indicado en adultos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática. Enfermedad renal crónica Dapaber está indicado en adultos para el tratamiento de la enfermedad renal crónica.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DOWELL FARMACEUTICA SRL	9245/21	CASELLA PIÑERO 361	SARANDI - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS BERNABO SA	2636/19	(RN85) RN8, COLECTORA PILAR SUR N°3863	TORTUGUITAS - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS BERNABO SA	2636/19	TERRADA 2346	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS BERNABO SA	2636/19	(RN85) RN8, COLECTORA PILAR SUR N°3863	TORTUGUITAS - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS BERNABO SA	2636/19	TERRADA 2346	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS BERNABO SA	2636/19	(RN85) RN8, COLECTORA PILAR SUR N°3863	TORTUGUITAS - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS BERNABO SA	2636/19	TERRADA 2346	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2000-000743-22-0



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AA1), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA