



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gov.ve>

## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

SITAGLIPTINA - METFORMINA

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Fármacos para reducir la glucosa en sangre, excl. Insulinas. Combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales.

**Código ATC:** A10BD07.

### 3.1. Farmacodinamia

#### Sitagliptina

##### **Mecanismo de acción**

Sitagliptina es un inhibidor selectivo, potente y activo por vía oral de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), utilizado para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

Al ser un inhibidor de la DPP-4 actúa potenciando la incretina. 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.

La GLP-1 y GIP aumentan la síntesis y la liberación de insulina de las células  $\beta$ -pancreáticas, cuando las concentraciones de glucosa en la sangre son normales o elevadas. La GLP-1 también reduce la secreción de glucagón de las células  $\alpha$ -pancreáticas, produciendo la reducción de la producción de glucosa hepática. Ahora, si los niveles de glucemia son bajos, no se potencia la liberación de insulina y no se suprime la secreción de glucagón. A concentraciones terapéuticas, sitagliptina no inhibe las enzimas estrechamente relacionadas a la DPP-4 como la DPP-8 o DPP-9.

En ensayos clínicos, la administración conjunta de sitagliptina y metformina tuvo un efecto aditivo sobre las concentraciones de GLP-1 activo. La administración de sitagliptina como monoterapia, incrementó las concentraciones de GIP activo.

#### Metformina

##### **Mecanismo de acción**

La metformina es una biguanida, que reduce la glucosa plasmática basal y la postprandial. No estimula la secreción de insulina y por 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.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

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 y también aumenta la capacidad de transporte de tipos específicos de transportadores de glucosa de la membrana (GLUT-1 y GLUT-4).  
La metformina también ejerce efectos favorables sobre el metabolismo de los lípidos independientes de su acción sobre la glucemia, como se ha demostrado en ensayos clínicos controlados que la dosis terapéutica, a mediano o a largo plazo, reduce el colesterol total, el cLDL y los niveles de triglicéridos.

### 3.2. Farmacocinética

#### Sitagliptina

##### **Absorción**

Después de la administración a sujetos sanos de una dosis de 100 mg por vía oral, la sitagliptina se absorbió rápidamente, produciéndose concentraciones plasmáticas máximas de 1 a 4 horas después de la dosis, el AUC plasmático medio fue de 8,52  $\mu\text{M h}$ , la C<sub>max</sub> fue de 950 nM. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 87 %.

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.

##### **Distribución**

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

##### **Biotransformación**

El metabolismo de sitagliptina, es una vía menor. Después de una dosis oral de sitagliptina radiomarcada, aproximadamente el 16 % de la radiactividad se excretó como metabolitos. Se detectaron seis metabolitos a niveles traza que posiblemente no 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 [<sup>14</sup>C] 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<sub>1/2</sub>) terminal aparente después de una dosis oral de 100 mg de sitagliptina fue de





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gov.ve>

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 con lleva secreción tubular activa.

### **Linealidad**

Después de la administración a sujetos sanos, de una dosis oral de sitagliptina radiomarcada, aproximadamente el 100 % de la radiactividad se eliminó por las heces (13 %) o por la orina (87 %) en la semana siguiente a la administración. La vida media ( $t_{1/2}$ ) terminal aparente fue de aproximadamente 12,4 horas. La sitagliptina se acumula sólo mínimamente con dosis múltiples. 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 u OAT1 o PEP1T1/2. *In vitro*, la sitagliptina no inhibió el transporte mediado por OAT3 (CI<sub>50</sub> = 160 µM) o la glucoproteína P (hasta 250 µM) a concentraciones plasmáticas terapéuticamente relevantes.

### **Metformina**

#### **Absorción**

La absorción oral de metformina es saturable e incompleta. La administración de una dosis oral de metformina, resultó con un  $t_{max}$  de 2,5 h. La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 mg, es de aproximadamente el 50 - 60 % en sujetos sanos. La fracción no absorbida recuperada en las heces fue del 20 - 30 %.

Se considera que la farmacocinética de la absorción de la metformina no es lineal. A las dosis y pautas posológicas habituales de 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 ( $C_{max}$ ) no superaron los 4 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 esta disminución.

#### **Distribución**

La unión a proteínas plasmáticas es mínima. 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





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

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 vida media de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 6,5 h.

### **Insuficiencia renal**

Cuando la función renal está afectada, el aclaramiento renal se reduce en proporción al de la creatinina y por tanto, se prolonga la vida media de eliminación, conduciendo a niveles aumentados de metformina en el plasma.

## **3.3. Información preclínica sobre seguridad**

### **Sitagliptina**

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,





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinógeno, toxicidad para la reproducción.

### 4. INDICACIONES

Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2, en aquellos pacientes en los cuales no estén adecuadamente controlados la dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia o en aquellos pacientes que ya estén siendo tratados con la combinación de sitagliptina y metformina.

### 5. POSOLOGIA

#### 5.1. Dosis

##### **Adultos**

Dosis: 50 mg de sitagliptina - 500 mg de metformina, dos (2) veces al día o 100 mg de sitagliptina - 1000 mg de metformina una vez al día.

#### 5.2. Dosis máxima

Sitagliptina 100 mg al día - metformina 1000 mg al día. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

#### 5.3. Dosis en poblaciones especiales

##### **Insuficiencia renal**

No es necesario ningún ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina [CrCl]  $\geq$  60 mL/min).

No debe usarse en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa (aclaramiento de creatinina  $<$  60 mL/min).

##### **Insuficiencia hepática**

No se debe usar en pacientes con insuficiencia hepática.

##### **Edad avanzada ( $\geq$ 65 años)**

Como la metformina y la sitagliptina se excretan por el riñón, 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 este grupo de edad.

##### **Edad pediátrica ( $\leq$ 18 años)**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la asociación en niños y adolescentes.

#### 5.4. Modo de empleo o forma de administración

La dosis del tratamiento antihiper glucémico con sitagliptina - metformina, debe individualizarse basándose en la pauta posológica actual del paciente, su eficacia y tolerancia.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

La concentración de 50 mg sitagliptina - 500 mg de metformina debe administrarse dos veces al día y la concentración de 100 mg sitagliptina - 1000 mg de metformina debe administrarse una vez día, con las comidas para reducir las reacciones adversas gastrointestinales asociadas a la metformina.

### 6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

#### **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

Raras: Trombocitopenia.

#### **Trastornos del sistema inmunológico**

Frecuencia no conocida: Reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas.

#### **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

Frecuentes: Hipoglucemia.

#### **Trastornos del sistema nervioso**

Poco frecuentes: Somnolencia.

#### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Frecuencia no conocida: Enfermedad pulmonar intersticial.

#### **Trastornos gastrointestinales**

Frecuentes: Náuseas, flatulencias y vómitos.

Poco frecuentes: Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal superior.

Frecuencia no conocida: Pancreatitis aguda, necrosante o hemorrágica mortal y no mortal.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Poco frecuentes: prurito.

Frecuencia no conocida: Angioedema, erupción cutánea, urticaria, vasculitis cutánea, enfermedades exfoliativas de la piel, incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson, penfigoide bulloso.

### **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Frecuencia no conocida: Artralgia, mialgia, dolor de espalda y de extremidad, artropatía.

### **Trastornos renales y urinarios**

Frecuencia no conocida: Función renal alterada, insuficiencia renal aguda.

### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Frecuentes: Edema periférico.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: [http://inhrr.gob.ve/?page\\_id=4493](http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493)".

## **7. INTERACCIONES**

### **7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas**

No se han realizado estudios de interacciones farmacocinéticas de sitagliptina - metformina con otros medicamentos; sin embargo, sí se han realizado dichos estudios con los principios activos individualmente.

#### **Metformina**

Hay aumento del riesgo de acidosis láctica en la intoxicación alcohólica aguda (especialmente en el caso de ayuno, malnutrición o insuficiencia hepática) debido al principio activo metformina por lo que debe evitarse el consumo de alcohol o de medicamentos que contengan alcohol.

Los medicamentos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal como cimetidina, pueden interactuar con la metformina compitiendo por sistemas comunes de transporte tubular renal. Por 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





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

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 tanto, el tratamiento con sitagliptina - metformina debe suspenderse 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.

Los glucocorticoides (administrados ya sea por vía sistémica como local), los agonistas beta-2 y los diuréticos tienen actividad hiperglucemia intrínseca. Debe informarse al paciente y debe realizarse 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 antihiperoglucémico 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 antihiperoglucémico durante el tiempo que dure la administración conjunta con el IECA y al suspenderlo.

Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, como los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II) y los diuréticos, en especial, los diuréticos del asa.

### **Sitagliptina**

En estudios *in vitro* se mostró 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 severa 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







## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

significativas se considera que es bajo. No se ha evaluado *in vivo* la administración simultánea de inhibidores de OAT3.

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  $C_{max}$  de la sitagliptina en aproximadamente un 29% y el 68%, respectivamente. Estos cambios en la farmacocinética de la sitagliptina no se consideraron clínicamente significativos.

Con la administración conjunta de 0,25 mg de digoxina junto con 100 mg de sitagliptina al día durante 10 días, se observó aumento del AUC plasmático de la digoxina a una media de 11% y la  $C_{max}$  plasmática una media de 18%. No se recomienda ajustar de la dosis de digoxina. Sin embargo, debe monitorizarse a los pacientes con riesgo de toxicidad por la digoxina cuando se administren simultáneamente sitagliptina y digoxina para evitar la posibilidad de interacción.

La sitagliptina podría ser un inhibidor leve de la glucoproteína P *in vivo*.

## 8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 8.1. Generales

Este medicamento no debe usarse en pacientes con diabetes tipo 1 y no debe utilizarse para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

No es sustituto de la insulina ni puede ser empleado en todas las formas de diabetes.

La administración de este producto debe estar asociada a la implementación de otras medidas no farmacológicas que deben ser prescritas por el médico y el personal de la salud.

En pacientes ancianos con alteración de la función renal o hepática, por presentar mayor riesgo a desarrollar hipoglucemia.

La presencia de dolor abdominal grave y persistente, puede sugerir la presencia de pancreatitis aguda. Si hay sospecha de pancreatitis, tanto la administración de sitagliptina - metformina como la de otros medicamentos potencialmente sospechosos debe ser interrumpida.

Se han notificado casos de acidosis láctica en pacientes que recibían metformina, los mismos se han producido fundamentalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa. La incidencia de acidosis diabética puede y debe reducirse valorando también otros factores de riesgo asociados como la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado, la ingesta excesiva de alcohol, la insuficiencia hepática y cualquier problema asociado a hipoxia.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

Si se sospecha acidosis metabólica, debe suspenderse el tratamiento con el medicamento y debe hospitalizarse al paciente inmediatamente.

Deben determinarse periódicamente las concentraciones de creatinina sérica.

Como este producto contiene metformina clorhidrato, el tratamiento debe suspenderse 48 horas antes de una cirugía electiva con anestesia general, espinal o epidural o antes de la realización de un estudio radiológico con utilización de contraste yodado y, no debe reanudarse el tratamiento antes de que hayan pasado 48 horas desde estos procedimientos y sólo después de reevaluar la función renal y comprobar que es normal.

Los pacientes que reciben sitagliptina - metformina en combinación con una sulfonilurea o con insulina pueden tener el riesgo de padecer hipoglucemia. Por lo que puede ser necesario realizar un ajuste de la dosis de la sulfonilurea o insulina.

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves en pacientes tratados con sitagliptina. En informes post-comercialización se han reportado reacciones como anafilaxia, angioedema y enfermedades exfoliativas de la piel, así 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 sitagliptina - metformina, se debe valorar las posibles causas del mismo y se debe instaurar un tratamiento alternativo para la diabetes.

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

Cualquier paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada con sitagliptina - metformina 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.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### 8.2. Embarazo

No debe usarse sitagliptina - metformina durante el embarazo. Si la paciente decide quedar embarazada o si se produce un embarazo, el tratamiento con sitagliptina - metformina debe interrumpirse y cambiarse lo antes posible a un tratamiento con insulina.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

### 8.3. Lactancia

No se han realizado estudios clínicos durante el periodo de lactancia con esta asociación a dosis fijas. En estudios realizados con los principios activos individualmente, tanto la sitagliptina como la metformina se excretan en la leche de ratas lactantes, por tanto, es recomendable no usar esta asociación durante el período de lactancia.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia materna mientras dure el tratamiento.

### 8.4. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de sitagliptina - metformina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, con la administración de sitagliptina se ha reportado mareo y somnolencia. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si presentan estos síntomas.

## 9. CONTRAINDICACIONES

Alergia a los componentes de la fórmula.

Acidosis de cualquier etiología, cetoacidosis diabética, coma diabético.

Insuficiencia renal moderada y grave (aclaramiento de creatinina < 60 mL/min).

Problemas agudos con capacidad para alterar la función renal, como: Deshidratación, Infección grave, shock, administración intravascular de agentes de contraste yodados.

Enfermedad aguda o crónica que puede producir hipoxia tisular, como: Insuficiencia cardíaca o respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock.

Insuficiencia hepática.

Intoxicación aguda por alcohol, alcoholismo.

Menores de 18 años

Embarazo y lactancia.

## 10. SOBREDOSIS

### 10.1. Signos y síntomas

No se dispone de datos sobre los síntomas que pueda producir una sobredosis de la combinación de sitagliptina - metformina, en los ensayos clínicos, dosis únicas de hasta 800 mg de sitagliptina generalmente se toleraron bien, aunque se vieron aumentos mínimos del QTc, estos no fueron considerados clínicamente relevantes.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

Una sobredosis de metformina puede producir acidosis láctica, que se considera una emergencia médica y debe tratarse en el hospital.

### 10.2. Tratamiento

No existe un antídoto específico para la sobredosis con sitagliptina - metformina. En estos casos, es necesario que el paciente este hospitalizado. En pacientes que consultan dentro de la primera hora siguiente a la ingesta:

El lavado gástrico puede estar indicado.

Se debe considerar la administración de carbón activado: Dosis: 1g/kg de peso (Máximo: 60g diluido en solución fisiológica).

Catárticos: Sulfato de magnesio (Máximo: 30g diluido en solución fisiológica. Dosis única, luego de la primera dosis de carbón activado).

Se debe prestar atención especial al mantenimiento de una vía aérea permeable y apoyo de la ventilación, incluyendo la administración de oxígeno e iniciar una infusión intravenosa.

Es importante la evaluación por un cardiólogo y el monitoreo cardiaco.

En caso de producirse una acidosis láctica, el método más eficaz para eliminar el lactato y la metformina es la hemodiálisis.

### 11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

Pacientes menores de 18 años.

Embarazo y lactancia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

### 12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Julio 2023



Gobierno Bolivariano  
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular  
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene  
"Rafael Rangel"

