

Agliptín Met

Sitagliptina / Metformina clorhidrato

Vía oral

Comprimidos recubiertos

Fórmulas

Agliptín Met 50/500 Comprimidos recubiertos: Cada comprimido recubierto contiene Sitagliptina 50,00 mg (como Sitagliptina fosfato monohidrato 64,24 mg); Metformina clorhidrato 500,00 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina 70,40 mg; Lauril sulfato de sodio 3,40 mg; Povidona 48,20 mg; Estearil fumarato de sodio 13,80 mg; Alcool polivinílico 7,16 mg; Dióxido de titanio 4,48 mg; Talco 2,65 mg; Polietilenglicol 3000 3,61 mg; Óxido de hierro rojo (CI N° 77491) 0,10 mg.

Agliptín Met 50/850 Comprimidos recubiertos: Cada comprimido recubierto contiene Sitagliptina 50,00 mg (como Sitagliptina fosfato monohidrato 64,24 mg); Metformina clorhidrato 850,00 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina 129,66 mg; Lauril sulfato de sodio 5,60 mg; Povidona 78,20 mg; Estearil fumarato de sodio 22,30 mg; Alcool polivinílico 11,04 mg; Dióxido de titanio 6,90 mg; Talco 4,08 mg; Polietilenglicol 3000 5,58 mg; Óxido de hierro rojo (CI N° 77491) 0,40 mg.

Agliptín Met 50/1000 Comprimidos recubiertos: Cada comprimido recubierto contiene Sitagliptina 50,00 mg (como Sitagliptina fosfato monohidrato 64,24 mg); Metformina clorhidrato 1000,00 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina 112,30 mg; Lauril sulfato de sodio 6,50 mg; Povidona 91,00 mg; Estearil fumarato de sodio 26,00 mg; Alcool polivinílico 11,88 mg; Dióxido de titanio 7,42 mg; Talco 4,40 mg; Polietilenglicol 3000 6,00 mg; Óxido de hierro rojo (CI N° 77491) 3,30 mg.

Acción terapéutica

Hipoglucemiante oral. Combinación de drogas utilizadas en el tratamiento de diabetes, reductoras del nivel de glucemia. Código ATC: A10BD07.

Indicaciones

- Agliptín Met** está indicado en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2):
- 1) Indicado como complemento 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 en aquellos pacientes que ya estén siendo tratados con la combinación de Sitagliptina y Metformina.
 - 2) Indicado como complemento 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.
 - 3) Indicado como complemento a la dieta y el ejercicio en combinación con un agonista del receptor gamma activado de proliferación de peroxisoma (PPAR GAMMA) (es decir una tiazolidinediona) 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.
 - 4) Indicado como terapia adicional a la insulina (es decir, terapia de combinación triple), como complemento 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.

Acción farmacológica

Agliptín Met está compuesto por dos drogas hipoglucemiantes con mecanismos de acción diferentes: Sitagliptina, un inhibidor de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4); y Metformina, una biguanida, para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Sitagliptina:

Pertenece a la clase de los potenciadores de los islotes pancreáticos, que mejora el control glucémico mediante la inhibición potente y selectiva de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4). Esta inhibición incrementa las concentraciones endógenas, en ayunas y postprandiales, de las hormonas incretinas

GLP-1 (péptido 1 similar al glucagón) y GIP (polipéptido insulínotropo dependiente de la glucosa). 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. 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 o DPP-9.

Metformina:

Es un antihiperglucemiante perteneciente al grupo de las biguanidas, que disminuye la glucemia basal y postprandial. No estimula la secreción de insulina y no produce, por lo tanto, hipoglucemia. No se conoce con exactitud el mecanismo de acción y se considera que podría actuar: 1) disminuyendo la producción hepática de glucosa por inhibición de la glucogenólisis y la gluconeogénesis; 2) en el músculo, aumentando la sensibilidad o la cantidad de receptores de la insulina, mejorando la captación y la utilización de glucosa; y 3) disminuyendo la absorción intestinal de la glucosa. Se ha informado además que Metformina produce un efecto favorable sobre el metabolismo de los lípidos, independientemente de su efecto sobre la glucemia. Administrada en dosis terapéuticas, Metformina disminuye el colesterol total, el colesterol LDL y los triglicéridos plasmáticos.

Farmacocinética:

Sitagliptina:

Absorción: Tras la administración de una dosis de 100 mg por vía oral, Sitagliptina se absorbe rápidamente. Se observan concentraciones plasmáticas máximas entre la 1 y 4 horas. Los alimentos no modifican la cinética del fármaco, por lo que se puede administrar con o sin alimentos. La biodisponibilidad absoluta es del 87%. El ABC plasmática de Sitagliptina se incrementó en forma proporcional a la dosis.

Distribución y biotransformación: La unión a proteínas plasmáticas de Sitagliptina es baja (38%). El volumen medio de distribución, en estado estacionario tras la administración intravenosa, es 198 litros.

El metabolismo de Sitagliptina es muy limitado y se realiza a nivel de la CYP3A4 y de la CYP2C8 (16%); el 79% de la Sitagliptina, se elimina por orina en forma inalterada. Del metabolismo, se detectaron 6 metabolitos (trazas) y no se espera que tengan actividad sobre la DPP-4. Los datos *in vitro* demostraron que Sitagliptina no es un inhibidor de las isoenzimas CYP (3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 o 2B6) y no es un inductor de CYP3A4 y CYP1A2.

Eliminación: Tras la administración oral de Sitagliptina, aproximadamente el 87% se elimina por orina, y el 13% restante se recuperó en las heces. La vida media de eliminación, tras la administración oral de 100 mg, es de aproximadamente 12,4 horas. Sitagliptina se acumula sólo mínimamente con múltiples dosis. El clearance renal es aproximadamente de 350 ml / min.

La eliminación de Sitagliptina se produce fundamentalmente por excreción renal y conlleva secreción tubular activa. Sitagliptina es un sustrato del transportador de aniones orgánicos humano 3 (hOAT-3) que puede participar en la eliminación renal de Sitagliptina. Sitagliptina es también un sustrato de la glucoproteína P, que puede estar implicada también en la mediación de la eliminación renal de Sitagliptina. En un ensayo clínico, Sitagliptina tuvo un efecto pequeño sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina, lo que indica que Sitagliptina podría ser un inhibidor leve de la glucoproteína P.

Metformina:

Absorción: La biodisponibilidad absoluta de Metformina, es de aproximadamente 50 a 60% en sujetos sanos, tras la administración de un comprimido de 500 mg. La absorción es saturable e incompleta, siendo la fracción no absorbida recuperada en las heces de 20 a 30%.

Distribución y biotransformación: Después de la administración oral, la concentración plasmática máxima se alcanza entre las 4 y las 8 horas. Los alimentos disminuyen y retrasan la absorción de Metformina, pero se desconoce la significación clínica de estas modificaciones. La unión a las proteínas plasmáticas es despreciable. El volumen de distribución es de 63 a 276 litros.

Eliminación: Metformina no sufre ninguna clase de metabolismo en el organismo humano, y se elimina sin cambios en la orina por filtración glomerular y secreción tubular. En presencia de insuficiencia renal, la depuración renal de Metformina disminuye proporcionalmente con el clearance de creatinina, aumentando la vida media de eliminación y la concentración plasmática.

Poblaciones especiales:

Género: No se han observado diferencias en la farmacocinética en varones como en mujeres, tanto para Sitagliptina como para Metformina.

Obesidad: El índice de masa corporal no repercute en los parámetros farmacocinéticos de Sitagliptina. **Insuficiencia hepática:** No es necesario ajustar las dosis de Sitagliptina en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (puntuación ≤ 9 en la escala Child-Pugh). No existe evidencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave (>9 en la escala Child-Pugh). Sin embargo, como Sitagliptina se elimina principalmente por vía renal, no se espera que la insuficiencia hepática grave afecte la cinética de Sitagliptina.

No existen datos farmacocinéticos del uso de Metformina en sujetos con insuficiencia hepática. **Insuficiencia renal:** En pacientes con insuficiencia renal leve y moderada, el ABC de Sitagliptina aumentó en promedio 1,2 y 1,6 veces respectivamente, en comparación con sujetos sanos. Dado que estos incrementos no fueron clínicamente significativos, no es necesario ajustar la dosis de Sitagliptina en estos pacientes. En los pacientes con insuficiencia renal grave, el ABC de Sitagliptina se incrementó aproximadamente 4 veces.

En los pacientes con función renal deteriorada, la vida media plasmática de Metformina se

prolonga, y la depuración renal disminuye en forma proporcional a la depuración de creatinina. Pacientes de edad avanzada: No se requiere realizar un ajuste de la dosis de Sitagliptina en base a la edad de los pacientes. La edad no tuvo un impacto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de Sitagliptina. 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.

Datos limitados de Metformina, en sujetos sanos de edad avanzada, indican que la depuración plasmática de Metformina disminuye, y que la vida media y la C_{max} se incrementan, en comparación con sujetos jóvenes sanos. Estos cambios en la cinética de Metformina con el envejecimiento, se deben fundamentalmente a una alteración en la función renal.

No se debe tratar con **Agliptín Met** a pacientes mayores de 80 años, salvo que la depuración de creatinina demuestre que no hay insuficiencia renal.

Población pediátrica: No hay datos disponibles sobre la cinética de Sitagliptina y Metformina en esta población.

Grupo étnico: No hay pruebas que el origen étnico afecte la cinética de Sitagliptina. No se han realizado estudios de parámetros farmacocinéticos de Metformina según la etnia.

Posología y forma de administración

Adultos: La posología se debe individualizar sobre la base del régimen corriente del paciente, su efectividad y tolerabilidad, sin superar la dosis máxima recomendada de 100 mg de Sitagliptina.

- Dosis inicial para pacientes que no han conseguido un control adecuado con Metformina en monoterapia:

En estos pacientes, la dosis inicial habitual es de 50 mg de Sitagliptina dos veces al día (dosis diaria total de 100 mg) junto a la dosis de Metformina que ya estaba recibiendo.

- Dosis para pacientes que cambian su tratamiento de Sitagliptina y Metformina, en comprimidos separados, a la asociación:

En base a las dosis de Sitagliptina y Metformina que esté recibiendo el paciente en ese momento, se puede administrar inicialmente un comprimido de **Agliptín Met 50/500**, 50/850 ó 50/1000 mg.

- Dosis para pacientes que no han conseguido un control adecuado con una dosis máxima tolerada de Metformina junto con una sulfonilurea:

La dosis consiste en 50 mg de Sitagliptina dos veces al día (dosis diaria total de 100 mg) y una dosis de Metformina similar a la que ya estaba tomando el paciente. En estos casos, puede ser necesaria una dosis menor de sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia.

- Dosis para pacientes que no han conseguido un control adecuado con una dosis máxima tolerada de Metformina junto con un agonista PPAR GAMMA:

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

- Dosis para pacientes que no estén adecuadamente controlados con una dosis máxima tolerada de Metformina junto con insulina:

La dosis consiste en 50 mg de Sitagliptina dos veces al día (dosis diaria total de 100 mg) y una dosis de Metformina similar a la que ya estaba tomando el paciente. En estos casos, puede ser necesaria una dosis menor de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

En todos los casos, los pacientes deben continuar con su dieta recomendada y adecuada de hidratos de carbono, durante el día.

Información adicional:

Pacientes pediátricos: **Agliptín Met** no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años, ya que no se ha evaluado la eficacia y seguridad en dicha población. **Insuficiencia renal:** No es necesario ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina ≥ 60 ml / min). Se debe evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con **Agliptín Met**, y hacer un control, al menos, una vez al año. En pacientes con mayor riesgo de daño renal y/o en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia (por ejemplo: Cada 3 a 6 meses).

La dosis máxima diaria de Metformina se debe dividir preferentemente en 2 a 3 dosis diarias. Se deben evaluar los factores que puedan incrementar el riesgo de acidosis láctica antes de considerar el inicio con Metformina en pacientes con un clearance de creatinina <60 ml / min.

La siguiente tabla describe las dosis máximas de Sitagliptina y Metformina en relación a la función renal (clearance de creatinina):

Clearance de creatinina (ml / min)	Sitagliptina	Metformina
60-89	Dosis máxima diaria: 100 mg	Dosis máxima diaria: 3.000 mg. Se puede considerar la reducción de la dosis en relación al deterioro de la función renal.
45-59	Dosis máxima diaria: 100 mg	Dosis máxima diaria: 2.000 mg. La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.
30-44	Dosis máxima diaria: 50 mg	Dosis máxima diaria: 1.000 mg. La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.
<30	Dosis máxima diaria: 25 mg	Contraindicada

Insuficiencia hepática: No se debe usar **Agliptin Met** en pacientes con insuficiencia hepática. Pacientes de edad avanzada: Dado que Sitagliptina y Metformina se excretan por vía renal y esta población tiende a presentar una función renal disminuida, se debe monitorizar regularmente la función renal y prevenir la acidosis láctica en estos pacientes cuando estén en tratamiento con **Agliptin Met**.

Forma de administración:

Agliptin Met se debe administrar dos veces al día, con las comidas, para reducir las reacciones adversas gastrointestinales asociadas a Metformina.

Contraindicaciones

Agliptin Met está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad a Sitagliptina, a Metformina o a cualquier excipiente de la formulación. Pacientes con cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (cetoadicidosis diabética, acidosis láctica, pre-coma diabético). Pacientes con fallo o insuficiencia renal (clearance de creatinina <30 ml / min.). Pacientes con trastornos agudos que, potencialmente, puedan alterar la función renal (por ejemplo: Deshidratación, infección grave, shock, administración intravenosa de medios de contrastes yodados). Pacientes con enfermedad crónica o aguda que pueda causar hipoxia tisular (por ejemplo: Insuficiencia cardíaca o respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock). Insuficiencia hepática. Intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo. Lactancia.

Advertencias y precauciones

General: **Agliptin Met** no sustituye el tratamiento de la insulina en los pacientes que necesitan insulina. No se debe utilizar **Agliptin Met** en pacientes diabéticos tipo 1 o para el tratamiento de la cetoadicidosis diabética.

Pancreatitis aguda: El uso de inhibidores de la DPP-4, como Sitagliptina, se ha asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Los pacientes deberán ser informados acerca del sintoma característico de la pancreatitis aguda: Dolor abdominal grave y persistente. Se observó la desaparición del cuadro después de la interrupción del tratamiento con Sitagliptina.

Si se sospecha pancreatitis, se deberá interrumpir el tratamiento con Sitagliptina. Si se confirma el diagnóstico de pancreatitis aguda, el tratamiento con Sitagliptina no debe reiniciarse.

Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis aguda.

Acidosis láctica: La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave, que se produce por la acumulación de Metformina, con mayor frecuencia en pacientes diabéticos con marcado empeoramiento de la función renal. El aclaramiento de lactato puede estar disminuido en pacientes con insuficiencia hepática. Se debe reducir la incidencia de acidosis láctica evaluando otros factores de riesgo, tales como: Diabetes mal controlada, cetosis, ayuno prolongado, consumo excesivo de alcohol, insuficiencia hepática, o cualquier otro trastorno asociado a hipoxia. Diagnóstico de acidosis láctica: La acidosis láctica se caracteriza por disnea aciótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos por coma. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo (<7,35), niveles de lactato plasmático aumentados (>5 mmol / l) y un aumento del desequilibrio aniónico y del cociente lactato/piruvato. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar Metformina y hospitalización inmediata del paciente.

Monitoreo de la función renal: Se debe evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento y, de forma regular a partir de entonces. **Agliptin Met** está contraindicado en pacientes con clearance de creatinina <30ml / min y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal.

Hipoglucemia: Los pacientes que reciben **Agliptin 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 post-comercialización. Dentro de estas reacciones de describen: Anafilaxia, angioedema y enfermedad exfoliativa de la piel, como síndrome de Stevens-Johnson. La aparición de estas reacciones se produjo en los primeros 3 meses después del inicio del tratamiento con Sitagliptina y en algunos casos se produjeron después de la primera dosis. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, se debe suspender el tratamiento con **Agliptin Met** e instaurar un tratamiento alternativo para la diabetes.

Penfigoide bulloso: Informes post-comercialización indican la aparición de lesiones bullosas y exfoliativas en la piel, asociado a inhibidores de la DPP-4, incluyendo Sitagliptina. Por ello, se recomienda monitorizar cualquier trastorno de la piel en los pacientes diabéticos, incluyendo ampollas o úlceras, y suspender el tratamiento con **Agliptin Met** e instaurar un tratamiento alternativo para la diabetes.

Intervenciones quirúrgicas: **Agliptin Met**, por contener Metformina, se debe suspender 48 horas antes de una cirugía programada con anestesia general, y no se debe reinstaurar el tratamiento hasta pasadas las 48 horas de la cirugía, y hasta comprobar que la función renal sea normal.

Administración de medios de contrastes yodados por vía intravascular: En los pacientes que vayan a ser sometidos a estudios radiológicos que impliquen la administración intravascular de medios de contraste yodados, deben suspender, en forma temporal, **Agliptin Met**, ya que dichos medios de contraste pueden producir una alteración aguda de la función renal e incrementar el riesgo de acidosis láctica. Por tanto, la administración de **Agliptin 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.

Estados hipoxicos: Los siguientes casos se han asociado a acidosis láctica y pueden producir azoemia prerrenal: Colapso cardíaco (shock), insuficiencia cardíaca congestiva, infarto

agudo de miocardio, etc. Si alguno de estos aparece en paciente que estén en tratamiento con **Agliptin Met**, se debe suspender de forma inmediata el tratamiento.

Cambios en el estado clínico: Si un paciente con diabetes tipo 2, bien controlado con **Agliptin Met** presenta anomalías analíticas o algún trastorno clínico (manifestaciones vagas o poco definidas), es preciso determinar la presencia de cetoadicidosis o acidosis láctica o ambas de forma urgente. En caso de acidosis, se debe suspender de forma inmediata el tratamiento con **Agliptin Met** y aplicar las medidas pertinentes.

Consumo de alcohol: El alcohol potencia el efecto de Metformina sobre el metabolismo del lactato. Se debe prevenir el consumo excesivo de alcohol durante el tratamiento de **Agliptin Met**.

Interacciones medicamentosas

No se han observado interacciones farmacocinéticas de importancia clínica al administrar Sitagliptina (50 mg dos veces al día) con Metformina (1000 mg dos veces al día).

Alcohol: La intoxicación alcohólica aguda incrementa el riesgo de acidosis láctica (principalmente en casos de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática). Se debe evitar el consumo de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol en su formulación.

Medios de contraste yodados: Se debe interrumpir la administración de **Agliptin Met** 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.

AINES, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, Inhibidores ECA, antagonistas del receptor de angiotensina II y diuréticos, especialmente los del asa: Estos medicamentos pueden afectar la función renal, lo que puede incrementar el riesgo de acidosis láctica. Cuando se inicie tratamiento o se utilicen estas drogas con combinación con Metformina, es necesario supervisar de manera estrecha la función renal.

Fármacos catiónicos (amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, cimetidina, triamtereno, trimetoprima o vancomicina): Los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal, pueden interactuar con Metformina al competir con ésta por los sistemas de transporte tubular renal comunes y por lo tanto retrasar la eliminación de Metformina, lo que puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Se observaron incrementos de la concentración plasmática de Metformina del 60% y del ABC, del 40%. Por ello, cuando se administran simultáneamente medicamentos con carga catiónica, que se eliminan a través de la secreción tubular renal, se debe considerar la monitorización rigurosa del control de la glucemia, ajustes de la dosis dentro de la posología recomendada y cambios en el tratamiento de la diabetes.

Glucocorticoides (sistémicos o locales), agonistas beta-2 y diuréticos: Estos medicamentos tienen actividad hiperglucemiante intrínseca. Se debe informar al paciente y se debe monitorar la glucemia más frecuentemente, en especial al comienzo del tratamiento con dichas drogas. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de los hipoglucemiantes.

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

Ciclosporina: 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 ABC y la C_{max} de Sitagliptina en aproximadamente un 29% y el 68%, respectivamente. Estos cambios en la farmacocinética de Sitagliptina no se consideraron clínicamente significativos. El clearance renal de la Sitagliptina no se alteró significativamente. Por lo tanto, no serían de esperar interacciones significativas con otros inhibidores de la glucoproteína P.

Digoxina: Sitagliptina tuvo un efecto mínimo 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 ABC plasmático de digoxina aumentó una media de 11% y la C_{max} 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 administran de forma concomitante Sitagliptina y digoxina.

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

Embarazo: No hay suficientes datos de la utilización de la asociación Sitagliptina/Metformina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales con Sitagliptina, han mostrado toxicidad reproductiva a dosis altas. Para Metformina, no se ha mostrado toxicidad reproductiva.

Agliptin Met no debe utilizarse 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: Estudios en animales han demostrado que Sitagliptina y Metformina se excretan por la leche. Metformina se excreta, en pequeñas cantidades, por la leche materna. Se desconoce si Sitagliptina se excreta por leche materna.

Agliptin Met no se debe administrar durante la lactancia.

Reacciones adversas

A continuación se enumeran las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas y por frecuencia. Las reacciones se definen como: Muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a < 1/100), raras (≥1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (<1/10.000). Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Rara: Trombocitopenia. Frecuencia no conocida:

Edema periférico.

Trastornos del sistema inmunológico: Frecuencia no conocida: Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas.

Trastornos del metabolismo: Frecuente: Hipoglucemia.

Trastornos del sistema nervioso: Poco frecuente: Somnolencia.

Trastornos respiratorios: Frecuencia no conocida: Enfermedad pulmonar intersticial.

Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: Náuseas, vómitos, flatulencias. Poco frecuentes: diarrea, dolor abdominal, estreñimiento. Frecuencia no conocida: Pancreatitis aguda, pancreatitis hemorrágica mortal y no mortal, pancreatitis necrosante.

Trastornos de la piel: Poco frecuente: Prurito. Frecuencia no conocida: Angioedema, erupción cutánea, urticaria, vasculitis cutánea, enfermedad exfoliativa de la piel (incluyendo síndrome de Stevens-Johnson), penfigoide bulloso.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Frecuencia no conocida: Artralgia, mialgia, dolor de una extremidad, dolor de espalda, artropatía.

Trastornos renales y urinarios: Frecuencia no conocida: Alteración de la función renal, insuficiencia renal aguda.

Sobredosificación

Dosis de hasta 800 mg, en voluntarios sanos, se observaron incrementos mínimos del QTc, que no fueron clínicamente relevante.

Una sobredosis elevada de Metformina puede producir acidosis láctica, que se considera una emergencia médica, y se debe hospitalizar al paciente.

La Metformina es dializable. La hemodiálisis es útil para remover la Metformina acumulada cuando se sospecha una sobredosis.

En casos de sobredosis, se debe instaurar el correspondiente tratamiento de sostén de acuerdo con los signos y síntomas clínicos del paciente.

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

Presentaciones

Agliptin Met 50/500 Comprimidos recubiertos: Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.



Comprimidos oblongos, color rosado, codificados Sg-M en una cara y 50/500 en la otra.

Agliptin Met 50/850 Comprimidos recubiertos: Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.



Comprimidos oblongos, color rosado, ranurados, codificados Sg M en una cara y 50/850 en la otra.

Agliptin Met 50/1000 Comprimidos recubiertos: Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.



Comprimidos oblongos, color bordó, ranurados, codificados Sg M en una cara y 50/1000 en la otra.

Venta bajo receta. **Industria Argentina.**

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud de la Nación. Certificado N° 59.717.

Directora Técnica: Jorgelina D'Angelo, Farmacéutica.

Elaborado en José E. Rodó 6424, C1440AKJ Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Fecha de última actualización: Julio de 2022.

Producto medicinal. Mantener fuera del alcance de los niños. Conservar en lugar seco a temperatura ambiente inferior a 30°C.

Información a profesionales y usuarios: ☎ 0-800-333-5658

Roemmers S.A.I.C.F.

Fray Justo Sarmiento 2350, B1636AKJ Olivos, Pcia. de Buenos Aires.

www.roemmers.com.ar

B 1161104840
14293 0223



135



Roemmers
CONCIENCIA POR LA VIDA

