GLITINA® MET

SITAGLIPTINA - METFORMINA

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
VÍA DE ADMINISTRACIÓN: ORAL

HIPOGLUCEMIANTE

FORMULA:
GLITINA MET 50/500: Cada comprimido recubierto contiene:
Sitagliptina Fosfato 64,25 mg equiv. a Sitagliptina Base.....50 mg
Metformina Clorhidrato.....500 mg
Excipientes.....c.s.

GLITINA MET 50/850: Cada comprimido recubierto contiene:
Sitagliptina Fosfato 64,25 mg equiv. a Sitagliptina Base.....50 mg
Metformina Clorhidrato.....850 mg
Excipientes.....c.s.

GLITINA MET 50/1000: Cada comprimido recubierto contiene:
Sitagliptina Fosfato 64,25 mg equiv. a Sitagliptina Base.....50 mg
Metformina Clorhidrato.....1000 mg
Excipientes.....c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:
Hipoglucemíante Oral.
Combinación de drogas utilizadas en el tratamiento de diabetes, reductoras del nivel de glucemia.

INDICACIONES:
Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2: está indicado como complemento de la dieta y del ejercicio, para mejorar el control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que no están controlados adecuadamente y que siguen tratamiento con metformina o sitagliptina sola, o en pacientes que ya están siendo tratados con una combinación de sitagliptina y metformina.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:
La dosificación de la terapia antihiperglicémica con GLITINA MET se debe individualizar sobre la base del régimen actual del paciente, eficacia y tolerancia mientras no exceda la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg de sitagliptina y 2000 mg de metformina. En general, se debe administrar 2 veces al día con las comidas, con un aumento gradual de la dosis, para reducir los efectos colaterales gastrointestinales.
Las siguientes dosis están disponibles: 50 mg de sitagliptina /500 mg metformina clorhidrato, 50 mg de sitagliptina /850 mg de metformina clorhidrato, 50 mg de sitagliptina /1000 mg metformina clorhidrato. En el caso de los pacientes controlados inadecuadamente que reciben terapia sólo con metformina, la dosis usual de inicio de GLITINA MET debe ser igual a una dosis diaria total de 100 mg de sitagliptina (50 mg 2 veces al día) más la dosis de metformina que ya se está tomando. En el caso de pacientes inadecuadamente controlados que siguen terapia con sitagliptina sola, la dosis usual inicial de GLITINA MET es de sitagliptina 50 mg / metformina clorhidrato 500 mg 2 veces al día. La dosis se puede ajustar hasta llegar a usar sitagliptina 50 mg / metformina clorhidrato 1000 mg 2 veces al día. Los pacientes que siguen monoterapia con sitagliptina en dosis ajustada debido a insuficiencia renal no se deben cambiar. En el caso de pacientes que se cambian de sitagliptina coadministrada con metformina, se puede iniciar en la dosis de sitagliptina y metformina que ya se está tomando. No se han realizado estudios que analicen de manera específica la seguridad y la eficacia de GLITINA MET en pacientes tratados previamente con otros agentes antihiperglicémicos orales y que se han cambiado a GLITINA MET. Cualquier modificación en la terapia de la diabetes tipo 2 debe realizarse con cuidado y monitorearse adecuadamente, puesto que pueden ocurrir variaciones en el control glicémico.

PHARMETICA
División Farmacéutica de
SCAVONE HNOS S.A.
Santa Ana c/ Av. España - Tel. 608-171

CONTRAINDICACIONES:
GLITINA MET está contraindicado en pacientes con: Enfermedad renal o disfunción renal, por ejemplo, según sugieren los niveles de creatinina plasmática 1.5 mg/dl [hombres], 1.4 mg/dl [mujeres], o depuración de creatinina anormal, que también pueden originarse como consecuencia de condiciones tales como colapso cardiovascular (shock), infarto agudo al miocardio y septicemia o Acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo la cetoacidosis diabética, con o sin coma. Debe discontinuarse temporalmente en pacientes que están siendo sometidos a estudios radiológicos que implican la administración intravascular de materiales de contraste iodados, puesto que el uso de dichos productos puede ocasionar una alteración aguda de la función renal.

EFECTOS SECUNDARIOS:
Experiencia en ensayos clínicos: La incidencia general de los efectos secundarios informados en pacientes que estaban recibiendo sitagliptina y metformina fue similar a la informada con pacientes que estaban recibiendo placebo y metformina. En un estudio controlado con placebo de 24 semanas de sitagliptina 100 mg administrado 1 vez al día sumado a un régimen de metformina de 2 veces al día, no se reportaron reacciones adversas independiente de la evaluación de causalidad hecha por el investigador en un 5% de los pacientes y más comúnmente que en pacientes que recibieron placebo. La discontinuación de la terapia debido a reacciones adversas clínicas fue similar al grupo de tratamiento con placebo (sitagliptina y metformina, 1.9%; placebo y metformina, 2.5%). La incidencia total de reacciones adversas de hipoglicemia en pacientes tratados con sitagliptina y metformina fue similar a la de los pacientes tratados con placebo y metformina (100 mg de sitagliptina y metformina, 1.3%; placebo y metformina, 2.1%). Las reacciones adversas de hipoglicemia fueron obtenidas de todos los reportes de hipoglicemia; no se requirió una medición simultánea de glucosa. La incidencia de reacciones gastrointestinales adversas seleccionadas en pacientes tratados con sitagliptina y metformina también fue similar a la de placebo y metformina: náuseas (sitagliptina y metformina, 1.3%; placebo y metformina, 0.8%), vómitos (1.1%, 0.8%), dolor abdominal (2.2%, 3.8%) y diarrea (2.4%, 2.5%). No se observaron cambios clínicamente significativos en los signos vitales o en los electrocardiogramas (incluyendo en el intervalo QTc) con la combinación de sitagliptina y metformina.
La nasofaringitis fue el evento adverso más común reportado con monoterapia con sitagliptina, independiente de la evaluación de causalidad hecha por el investigador, en 5% de los pacientes y más comúnmente que en los pacientes que recibieron placebo. Los eventos adversos más comunes (> 5%) establecidos debido al inicio de la terapia con metformina son diarrea, náuseas/vómitos, flatulencia, malestar abdominal, indigestión, astenia y dolor de cabeza.
Pruebas de laboratorio: Sitagliptina: La incidencia de reacciones adversas de laboratorio fue similar en pacientes tratados con sitagliptina y metformina (7.6%) comparado con pacientes tratados con placebo y metformina (8.7%). En la mayoría, pero no en todos los estudios, un pequeño aumento en el recuento de células blancas (aproximadamente 200 células/microlitro de diferencia en leucocitos contra placebo; la media basal del recuento de células blancas aproximadamente 6600 células/microlitro) fue observado debido a un pequeño aumento de los neutrófilos. Este cambio en los parámetros de laboratorio no se considera de relevancia clínica. Metformina clorhidrato: En ensayos clínicos controlados de metformina de 29 semanas de duración, se observó en alrededor de 7% de los pacientes, una disminución a niveles subnormales de vitamina B12 plasmática comparado con los niveles anteriores normales, sin manifestaciones clínicas. Dicha disminución, debida posiblemente a la interferencia con la absorción de la vitamina B12 del complejo factor intrínseco-B12, es sin embargo, en raras ocasiones, asociada con anemia, y parece ser rápidamente reversible al discontinuar la metformina o con la suplementación de vitamina B12. Experiencias postmercadeo: Las siguientes reacciones adversas adicionales han sido identificadas durante el uso postaprobación de sitagliptina. Debido a que estas reacciones son reportadas de manera voluntaria por una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar confiablemente su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición de la droga: reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxis, angioedema, erupciones y urticaria.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:
GLITINA MET no se debe utilizar en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Monitoreo de la función renal: Metformina y sitagliptina son conocidos por ser excretados sustancialmente por la vía renal. El riesgo de acumulación de metformina y de acidosis láctica se incrementa con el grado de deterioro de la función renal. Por ello, los pacientes con niveles de creatinina sérica por encima del límite superior del nivel normal para la edad no deben recibir GLITINA MET. En pacientes de edad avanzada, GLITINA MET se debe titular cuidadosamente para establecer la dosis mínima para un efecto glucémico adecuado, ya que el envejecimiento puede encontrarse asociado con una reducción en la función renal. En pacientes gerontes, particularmente en aquéllos de 80 años de edad o mayores, la función renal se debe controlar en forma regular. Antes de comenzar el tratamiento con GLITINA MET y, de allí en adelante, al menos anualmente, se debe evaluar la función renal y verificar como normal. En pacientes en quienes se prevea el desarrollo de una disfunción renal, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia y discontinuar GLITINA MET si se presentan evidencias de deterioro renal. Hipoglucemia en combinación con suffonilurea o con insulina.

Como es típico con otros agentes hipoglucemiantes usados en combinación con sulfonilurea o insulina, cuando la sitagliptina es usada en combinación con metformina y sulfonilurea o insulina, medicaciones que se conoce que causan hipoglucemia, la incidencia de la inducción de la hipoglucemia causada por la sulfonilurea o la insulina, se vio incrementada en mayor proporción en comparación a la combinación de placebo con metformina y sulfonilurea o insulina. Por lo tanto, para reducir el riesgo de hipoglucemia asociado al efecto inductor de la sulfonilurea o al efecto inductor de la insulina, una dosis más baja de sulfonilurea debe ser considerada.

Sitagliptina: Uso en combinación con drogas sulfonilurea o con insulina: En ensayos clínicos de sitagliptina como monoterapia y como parte de un tratamiento en combinación con metformina o pioglitazona, las tasas de hipoglucemia informadas con sitagliptina fueron similares a las tasas observadas en pacientes que recibían placebo. Como es típico con otros agentes hipoglucémicos usados en combinación con sulfonilurea o insulina, cuando la sitagliptina fue usada en combinación con sulfonilurea, una medicación que se conoce que causa hipoglucemia, la incidencia de la hipoglucemia inducida por la sulfonilurea o la insulina fue mayor que con la de placebo. Por lo tanto para reducir el riesgo de hipoglucemia asociado al efecto inductor de la sulfonilurea o al efecto inductor de la insulina, una dosis más baja de sulfonilurea debe ser considerada.

Reacciones de Hipersensibilidad: Han habido reportes post- comercialización de reacciones severas de hipersensibilidad en pacientes tratados con sitagliptina, uno de los componentes de GLITINA MET. Estas reacciones incluyen anafilaxia, angioedema y condiciones cutáneas exfoliativas, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson. Dado que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar con precisión la frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición a la droga. El inicio de estas reacciones ocurrió dentro de los primeros tres meses de comenzar el tratamiento con sitagliptina, sucediendo algunos de los casos después de la primera dosis. De sospecharse una reacción de hipersensiblidad, discontinuar GLITINA MET, evaluar la posibilidad de otras causas e instituir un tratamiento alternativo para la diabetes. Acidosis láctica: La acidosis láctica es una complicación metabólica rara pero sería que puede tener lugar debido a la acumulación de metformina durante el tratamiento con GLITINA MET. Cuando se produce es mortal en aproximadamente 50 % de los casos. También se puede producir acidosis láctica en asociación con diferentes condiciones fisiopatológicas, inclusive diabetes mellitus, y toda vez que exista una hipoperfusión e hipoxemia tisular significativa. La acidosis láctica se caracteriza por niveles elevados de lactato en sangre (> 5 mmol/l), pH sanguíneo disminuido, trastornos de electrolitos con una brecha anión incrementada, y una relación lactato/piruvato aumentada. Cuando la metformina participa como causa de la acidosis láctica, generalmente se hallan niveles plasmáticos de metformina > 5 µg/ml.

La incidencia informada de acidosis láctica en pacientes que recibían clorhidrato de metformina es muy baja. Los casos que se informaron se produjeron principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa, incluidos aquellos tanto con enfermedad renal intrínseca como con hipoperfusión renal, a menudo en un entorno de problemas médicos/quirúrgicos concomitantes múltiples y medicamentos concomitantes múltiples. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que requieran manejo farmacológico, en particular aquéllos con insuficiencia cardíaca congestiva aguda o inestable con riesgo de hipoperfusión e hipoxemia, se encuentran ante un mayor riesgo de acidosis láctica. El riesgo de acidosis láctica se incrementa con el grado de disfunción renal y con la edad del paciente. En los pacientes que reciban metformina el riesgo de acidosis láctica se puede por lo tanto disminuir en forma significativa a través de un monitoreo regular de la función renal, y a través del uso de la dosis efectiva mínima del fármaco. En particular, el tratamiento de las personas de edad avanzada se debe acompañar con un monitoreo cuidadoso de la función renal. El tratamiento con metformina no se debe iniciar en pacientes de 80 años de edad o mayores salvo que la medición del clearance de creatinina demuestre que la función renal no se encuentra reducida, ya que dichos pacientes son más susceptibles a desarrollar acidosis láctica.

Además, el tratamiento con metformina se debe suspender de inmediato ante la presencia de cualquier condición asociada con hipoxemia, deshidratación o sepsis. Dado que todo deterioro de la función hepática puede limitar en forma significativa la capacidad para eliminar lactato, generalmente debe evitarse el uso de metformina en pacientes con evidencias clínicas o de laboratorio de patologías hepáticas. Se debe prevenir a los pacientes respecto a un consumo de alcohol excesivo, ya sea agudo o crónico, mientras reciban metformina, ya que el alcohol potencia los efectos del clorhidrato de metformina sobre el metabolismo de lactato. Además, se debe discontinuar la metformina temporariamente antes de cualquier estudio de radiocontraste intravascular y durante cualquier procedimiento quirúrgico.

El comienzo de la acidosis láctica generalmente es sutil, y se encuentra únicamente por síntomas no específicos tales como malestar, mialgias, distrés respiratorio, aumento de la somnolencia, y distrés abdominal no específico. Con una acidosis más marcada se pueden encontrar asociados eventos de hipotermia, hipotensión, y bradiarritmias resistentes. El paciente y su médico deben ser conscientes de la importancia posible de tales síntomas. El paciente debe recibir instrucciones de notificar al médico de inmediato si se produjeran. La administración de metformina se debe suspender hasta que se aclare la situación. Puede resultar útil la obtención de los niveles de electrolitos séricos, cetonas, glucosa en sangre y, si estuviera indicado, el pH sanguíneo, los niveles de lactato y hasta los niveles de metformina en sangre. Una vez estabilizado el paciente en cualquier nivel de dosis de metformina, es poco probable que los síntomas gastrointestinales comunes durante el inicio del tratamiento se encuentren relacionados con el fármaco. Un suceso tardío de síntomas gastrointestinales se podría deber a acidosis láctica o a otra enfermedad seria. La presentación de niveles de lactato en plasma venoso en ayunas por encima del rango superior del

nivel normal pero inferiores a 5 mmol/l en pacientes que reciban metformina no necesariamente indican una acidosis láctica próxima y podrían hallar su explicación en otros mecanismos como ser una diabetes controlada deficientemente, obesidad, actividad física enérgica, o problemas técnicos en el manipuleo de la muestra. Se debe sospechar de acidosis láctica en cualquier paciente diabético con acidosis metabólica que carezca de evidencias de cetoacidosis (cetonuria y cetonemia). La acidosis láctica es una emergencia médica que debe tratarse en un entorno hospitalario. En un paciente con acidosis láctica que reciba metformina, se debe discontinuar de inmediato el medicamento e instaurar de inmediato medidas de soporte generales. Dado que el clorhidrato de metformina es dializable (con un clearance de hasta 170 ml/min bajo buenas condiciones de hemodinamia), se recomienda una inmediata hemodiálisis para corregir la acidosis y eliminar la metformina acumulada. Tal manejo a menudo resulta en la pronta reversión de los síntomas y en la recuperación del paciente. Hipoglucemia: En condiciones de uso habituales, no se observa hipoglucemia en pacientes que reciban metformina, pero puede ocurrir ante deficiente incorporación de calorías, ante actividad física extenuante no compensada con suplementación calórica, o durante el uso concomitante con otros agentes reductores de los niveles de glucosa (como sulfonilureas e insulina) o alcohol, los pacientes de edad avanzada, debilitados o deteriorados, y aquéllos con insuficiencia adrenal o pituitaria o intoxicados con alcohol son particularmente susceptibles al efecto hipoglucemiante, la hipoglucemia puede ser de difícil reconocimiento en pacientes de edad avanzada y en personas bajo tratamiento con drogas bloqueantes ß-adrenérgicas.
Uso de medicaciones concomitantes que pueden afectar la función renal o la eliminación de metformina:
Aquellas medicaciones concomitantes que pueden afectar la función renal, resultar en un cambio hemodinámico significativo o interferir en la eliminación de metformina, como ser los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal, se deben utilizar con precaución.
Estudios radiológicos que impliquen el uso de medios de contraste intravasculares a base de iodo, por ejemplo, urograma intravenoso, colangiografia intravenosa, angiografia, y tomografía computada (TC con materiales de contraste intravascular): Los estudios intravasculares con medios de contraste a base de iodo pueden conducir a la alteración aguda de la función renal y han estado asociados con acidosis láctica en pacientes que recibían metformina. Por lo tanto, en pacientes para quienes se programe cualquiera de dichos estudios, la administración de GLITINA MET se debe discontinuar temporariamente en ocasión del estudio o con antelación a éste, suspender durante las 48 horas subsiguientes, y volver a instituir únicamente una vez reevaluada y normalizada la función renal.
Estados de hipoxia: Los colapsos, cardiovasculares (shocks) por cualquier motivo, la insuficiencia cardiaca congestiva aguda, el infarto de miocardio agudo y otras condiciones caracterizadas por hipoxemia han estado asociados con acidosis láctica y pueden provocar asimismo azotemia prerrenal. Cuando se produzcan tales eventos en pacientes bajo tratamiento con GLITINA MET, el medicamento se debe discontinuar de inmediato.
Procedimientos quirúrgicos: El uso de GLITINA MET debe suspenderse temporariamente ante cualquier intervención quirúrgica (salvo por procedimientos de cirugía menores no asociados con una ingesta restringida de alimentos o de líquidos) y no se debe volver a instituir sino hasta que la ingesta oral del paciente se haya reanudado y la función renal se haya evaluado como normal.
Consumo de alcohol: Se sabe que el alcohol potencia los efectos de metformina sobre el metabolismo del lactato. Se debe advertir a los pacientes, por lo tanto, que mientras reciban GLITINA MET se abstengan de consumir alcohol en forma excesiva, ya sea en forma aguda o crónica. Función hepática deteriorada: Dado que contar con una función hepática deteriorada se asocio a algunos casos de acidosis láctica, se debe evitar la administración de GLITINA MET en pacientes con evidencias clínicas o de laboratorio de patologías hepáticas. Niveles de vitamina B12: En ensayos clínicos controlados de metformina de 29 semanas de duración, se observó en aproximadamente 7 % de los pacientes, una disminución a niveles subnormales en las concentraciones de vitamina B12 previamente normales, sin manifestaciones clínicas. Tales disminuciones, debidas posiblemente a una interferencia con la absorción de la vitamina B12 de parte del complejo factor intrínseco de la B12, no obstante, rara vez asociadas con anemia y parecen resultar rápidamente reversibles con la discontinuación de metformina o con suplementación con vitamina B12. En pacientes bajo tratamiento con GLITINA MET se recomienda la medición de los parámetros hematológicos en forma anual, e investigar y manejar en forma apropiada cualquier anomalía evidente. Ciertos individuos (aquellos con ingesta o absorción inadecuada de vitamina B12 o calcio) parecen encontrarse predispuestos a desarrollar niveles subnormales de vitamina B12. En tales pacientes puede resultar útil realizar mediciones de rutina del nivel de vitamina B12 en suero a intervalos de dos a tres años. Todo paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada bajo tratamiento con GLITINA MET que desarrolle anomalías de laboratorio o enfermedades clínicas (especialmente enfermedades difusas y definidas deficientemente) debe ser evaluado de inmediato en busca de evidencias de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos en suero y cetonas, glucosa en sangre y, si estuviera indicado, niveles de pH sanguíneo, lactato, piruvato y metformina. Si se produjera acidosis de cualquiera de las dos formas, GLITINA MET debe ser suspendido de inmediato y se deben iniciar otras medidas correctivas apropiadas. Pérdida de control del nivel de glucosa en sangre: Cuando un paciente estabilizado bajo tratamiento con cualquier régimen diabético sea expuesto a estrés como ser fiebre, trauma, infección, o cirugía, se puede producir una pérdida temporaria del control glucémico. En tales ocasiones puede resultar necesario suspender GLITINA MET y administrar insulina en forma temporaria.
GLITINA MET se puede reinstituir después de resuelto el episodio agudo.

Embarazo: No existe ningún estudio adecuado y bien controlado llevado a cabo con GLITINA MET o sus componentes individuales en mujeres embarazadas. Por lo tanto, se desconoce la seguridad de GLITINA MET en mujeres embarazadas. GLITINA MET, tal como los demás agentes hipoglucemiantes orales, no está recomendado para su utilización durante el embarazo. Con los productos combinados en GLITINA MET no se han realizado estudios en animales para evaluar sus efectos en la reproducción. Los datos siguientes se basan en hallazgos realizados en los estudios llevados a cabo con sitagliptina o metformina individualmente.
Sitagliptina no resultó teratógena en ratas a dosis orales de hasta 250 mg/kg, ni en conejos a los cuales se administraron hasta 125 mg/kg durante la organogénesis (hasta 32 y 22 veces, respectivamente, la exposición en seres humanos, sobre la base de la dosis diaria recomendada en seres humanos adultos de 100 mg/día). En ratas se observó un leve incremento en la incidencia de malformaciones en costillas fetales a dosis orales de 1.000 mg/kg/día (aproximadamente 100 veces la exposición en seres humanos sobre la base de la dosis diaria recomendada para seres humanos adultos de 100 mg/día). En la cría de ratas a las cuales se había administrado una dosis oral de 1.000 mg/kg/día. Se observaron leves disminuciones en el peso corporal promedio previo al destete en ambos sexos y aumentos en el peso corporal con posterioridad al destete en machos. Sin embargo, los estudios de la reproducción en animales no siempre resultan predictores de la respuesta en seres humanos.
Clorhidrato de metformina no resultó teratógena en ratas y conejos a dosis de hasta 600 mg/kg/día. Ello representa una exposición de aproximadamente 2 y 6 veces la dosis diaria máxima recomendada en seres humanos de 2.000 mg, sobre la base de comparaciones de la superficie corporal para ratas y conejos, respectivamente. La determinación de las concentraciones fetales demostró una barrera parcial a metformina en la placenta.
Lactancia: No se han llevado a cabo estudios en animales en período de lactancia con los componentes combinados de GLITINA MET. En estudios llevados a cabo con los componentes individuales, tanto sitagliptina como metformina fueron segregados en la leche de ratas en período de lactancia. Se desconoce si sitagliptina es segregada en la leche materna humana. Por lo tanto, GLITINA MET no debe ser utilizado por mujeres que amamantan.
Uso Pediátrico: No se estableció ni la seguridad ni la efectividad del medicamento en pacientes menores de 18 años.
Uso en Personas de Edad Avanzada: Dado que sitagliptina y metformina son segregadas sustancialmente por la vía renal y dado que el envejecimiento puede encontrarse asociado con una menor función renal, GLITINA MET debe ser utilizado con precaución a medida que aumenta la edad. Se debe actuar con cuidado al seleccionar la dosis, la cual se debe basar en un monitoreo cuidadoso y regular de la función renal.
Sitagliptina: En estudios clínicos la seguridad y efectividad de sitagliptina en personas añosas (de 65 años de edad o mayores) resultaron comparables a las de pacientes más jóvenes (de menos de 65 años).
Clorhidrato de metformina: Los estudios clínicos controlados de metformina no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes de edad avanzada como para determinar si responden en forma diferente a los pacientes más jóvenes, si bien otra experiencia clínica informada no identificó diferencias en las respuestas entre pacientes añosos y más jóvenes. Metformina es conocida por ser eliminada sustancialmente por los riñones, y dado que el riesgo de reacciones adversas serias al medicamento es mayor en pacientes con la función renal deteriorada, sólo debe ser utilizada en pacientes con la función renal normal.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS:
Sitagliptina y metformina clorhidrato: La co-administración de múltiples dosis de sitagliptina (50 mg) y metformina (1000 mg) administradas 2 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 interacción farmacocinética de medicamentos con GLITINA MET; sin embargo, dichos estudios han sido conducidos con los componentes individuales de GLITINA MET (sitagliptina y metformina clorhidrato). Sitagliptina: Evaluación de las interacciones con medicamentos in vitro: La sitagliptina no es un inhibidor de las isoenzimas del CYP, CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 o 2B6, y no es un inductor de la CYP3A4. La sitagliptina es un sustrato de la glicoproteína-p, pero no inhibe el transporte de digoxina mediado por la glicoproteína-p. Basado en estos resultados, se considera poco probable que sitagliptina interaccione con otros medicamentos que utilicen esta misma vía. La sitagliptina no se une extensamente a las proteínas plasmáticas. Por lo tanto, la propensión de que la sitagliptina esté relacionada con una interacción fármaco-fármaco clínicamente significativo mediado por el desplazamiento de la unión a la proteína plasmática es muy bajo. Evaluación in vitro de las interacciones con medicamentos: Efectos de la sitagliptina en otros medicamentos. En estudios clínicos, como se describe más abajo, sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de metformina, gliburida, simvastatina, rosiglitazona, warfarina, o anticonceptivos orales, proporcionando evidencia in vivo de una baja propensión a causar interacciones de droga con sustratos del CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 y transportadores orgánicos catiónicos (OCT). Digoxina: Sitagliptina tuvo un mínimo efecto en la farmacocinética de digoxina. Luego de la administración de 0.25 mg de digoxina concomitantemente con 100 mg de sitagliptina diarios por 10 días, el área bajo la curva (AUC) en plasma de digoxina aumentó un 11%, y la concentración máxima en plasma (Cmáx) un 18%. Sulfonilureas: La farmacocinética de una dosis única de gliburida, un sustrato de la CYP2C9, no se alteró significativamente en sujetos que recibieron múltiples dosis de sitagliptina. No se esperarían interacciones clínicamente significativas con otras sulfonilureas (por ej., glipizida, tolbutamida y glimepirida) las cuales, como la gliburida, son principalmente eliminadas por la CYP2C9. (Ver Precauciones y Advertencias). Simvastatina: La

farmacocinética de una dosis única de simvastatina, un sustrato de la CYP3A4, no se alteró significativamente en sujetos que recibieron múltiples dosis diarias de sitagliptina. Por lo tanto, sitagliptina no es un inhibidor del metabolismo mediado por la CYP3A4.
Tiazolidinedionas: La farmacocinética de una dosis única de rosiglitazona no se alteró significativamente en sujetos que recibieron múltiples dosis diarias de sitagliptina, indicando que la sitagliptina no es un inhibidor del metabolismo mediado por la CYP2C8. Warfarina: Dosis diarias múltiples de sitagliptina no alteraron significativamente la farmacocinética, esto evaluado por las mediciones de los enantiómeros de warfarina S (-) y R (+), o de la farmacodinamia de una dosis única de warfarina (evaluado por la medición de la protrombina INR). Debido a que la S (-) warfarina es principalmente metabolizada por el CYP2C9, estos datos también respaldan la conclusión que la sitagliptina no es un inhibidor de la CYP2C9. Anticonceptivos orales: La co-administración con sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética en el estado estacionario de la noretindrona o etinilestradiol. Efectos de otros medicamentos sobre sitagliptina: Los datos clínicos descritos más abajo sugieren que sitagliptina no es susceptible a interacciones clínicamente significativas con la co-administración de medicamentos. Ciclosporina: Se realizó un estudio para evaluar el efecto de ciclosporina, un potente inhibidor de la glicoproteína-p, sobre la farmacocinética de sitagliptina. La co-administración vía oral, de una dosis única de 100 mg de sitagliptina y de una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina, aumentó el AUC y la Cmáx de sitagliptina en aproximadamente 29% y 68% respectivamente. Estos cambios modestos en la farmacocinética de sitagliptina no se consideraron clínicamente significativos. La depuración renal de sitagliptina tampoco se alteró significativamente. Por lo tanto, no se esperarían interacciones significativas con otros inhibidores de la glicoproteína-p.

SOBREDOSIS (SIGNOS, SÍNTOMAS, CONDUCTA Y TRATAMIENTO):
Sitagliptina: Durante ensayos clínicos en sujetos sanos, fueron administradas dosis únicas de hasta 800 mg de sitagliptina. En un estudio con una dosis de 800 mg de sitagliptina se observaron aumentos máximos de la media en el intervalo QTc de 8.0 mseg, un efecto medio que no es considerado como clínicamente importante. No hay experiencia en humanos con dosis mayores de 800 mg de sitagliptina. En estudios de dosis múltiples fase I, no hubo reacciones adversas clínicas observadas con sitagliptina con dosis de hasta 400 mg por día durante períodos de hasta 28 días. En caso de una sobredosis, resulta razonable emplear las medidas de soporte usuales, por ejemplo, remover el material no absorbido del tracto gastrointestinal, emplear monitoreo clínico (incluida la obtención de un electrocardiograma), e iniciar terapia de soporte, de acuerdo con el estado clínico del paciente. La sitagliptina es escasamente dializable. En estudios clínicos, aproximadamente 13.5% de la dosis fue removida durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas. Se puede considerar una hemodiálisis prolongada si resulta clínicamente apropiado. No se sabe si la sitagliptina es dializable por diálisis peritoneal.
Metformina clorhidrato: Han ocurrido casos de sobredosis de metformina clorhidrato incluyendo la ingesta de cantidades superiores a los 50 gramos. Se reportó hipoglicemia en aproximadamente el 10% de los casos, pero no ha sido establecida una asociación causal con el clorhidrato de metformina. Se ha reportado de acidosis láctica en aproximadamente el 32% de los casos de sobredosis de metformina (ver Advertencias y Precauciones). La metformina es dializable con una depuración de hasta 170 ml/min bajo buenas condiciones hemodinámicas. Por lo tanto, la hemodiálisis puede ser útil para remover el fármaco acumulado en pacientes en los que se sospecha una sobredosis de metformina.

RECOMENDACIÓN:
En caso de sobredosis recurrir al Centro Nacional de Toxicología en el Centro de Emergencias Médicas
Av. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelos - Tel. 204800 - 206203

PRESENTACIÓN:
Glitina Met 50/500: Caja x 30 comprimidos recubiertos
Glitina Met 50/850: Caja x 30 comprimidos recubiertos
Glitina Met 50/1000: Caja x 30 comprimidos recubiertos

Mantener a temperatura ambiente (15 °C a 30 °C). Conservar en lugar seco.
Venta Bajo Receta.
Elaborado por Laboratorios Catedral de Scavone Hnos. S. A. – Acceso Norte
Planta Industrial: Vía Férrea esq. Cándido Vasconsellos - Asunción – Paraguay
Director Técnico: Farm. Jaime Cristóful - Reg. Prof. N° 2.719
SCAVONE HNOS. S.A. - PHARMETICA - División Farmacéutica
Santa Ana N° 431 c/ Avda. España - Asunción – Paraguay
Director Técnico: Q.F. Amilcar Sena - Reg. Prof. N° 4.885
Todo medicamento debe ser mantenido fuera del alcance de los niños.